

Temas Pediátricos

Juan Pablo Hayes Dorado

Easycol BABY

Enzima lactasa

Una solución simple e innovadora para los cólicos infantiles



Línea PEDIÁTRICA ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

En memoria de mi padre y mi mejor maestro …
Juan Hayes Villarroel, médico pediatra.

Temas 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.
2020

DOLOGRIP®
INFANTIL

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

Único antigripal que acaba con el motivo de consulta



Línea PEDIATRICA

ifa

Dirección: Km. 8 1\2
Carretera al Norte

Lo hecho en Bolivia no tiene límites...

FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

ifa

Índice

Prefacio **7**
Prólogo **9**

Ateneos pediátricos:
1) El proceso de crecimiento **10**
2) Crecimiento y pubertad **14**
3) Prevención de las ENT en las primeras etapas de la vida **21**
4) Desventajas del consumo de leche de vaca en el primer año de vida **33**
5) Importancia de las proteínas en la alimentación del lactante **40**
6) Probióticos y sistema inmune **45**
7) Oligosacáridos de la leche humana **56**
8) La actividad física en la infancia y adolescencia **66**
9) Consejos para la práctica de actividad física en la edad pediátrica **72**
10) El sueño **75**
11) Resistencia a la insulina **81**
12) Diabetes tipo 2 **85**
13) Uso de edulcorantes no nutritivos en niños **94**
14) Dislipidemia **99**
15) Síndrome de Turner **106**
16) Síndrome de Noonan **112**
17) Hipertirotropinemia: Hipotiroidismo subclínico **116**
18) Infección por Helicobacter pylori y sus asociaciones **122**

Apartado farmacológico:
19) Azitromicina **128**

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

El pasado año leí con enorme satisfacción el libro “Apuntes Pediátricos”, obra referida a diversas patologías pediátricas, escrita por Juan Pablo, amigo y colega hace muchos años.
Hoy es un gran honor para mí, escribir el prefacio de este libro, “Temas Pediátricos”.
Los capítulos que leerán abordan diferentes temas de importancia para todos los que nos encargamos de fomentar y preservar la salud de los niños.
Las revisiones están descritas de manera didáctica y la bibliografía es muy actualizada.
El escribir un libro médico no es tarea sencilla, requiere mucho tiempo y gran esfuerzo.
Tengo la certeza que la obra será bien recibida por todos nosotros, médicos de niños.
Conocedor del espíritu académico del autor, estoy convencido que no será su último libro.

¡Muchas felicidades a Juan Pablo y a todos los lectores!

Dr. Marco Antonio Rossell López
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

Gracias querido colega por leer estas páginas.
En “Temas Pediátricos” encontrará revisiones de diversos tópicos referentes al proceso de salud y enfermedad de los niños.
Son actualizaciones escritas de la manera más didáctica posible.
Los capítulos reflejan en gran parte los Ateneos Clínicos que se desarrollan en el Departamento de Pediatría del Hospital Santa Cruz, Caja Petrolera de Salud.
El año pasado presenté el libro “Apuntes Pediátricos”, el cual fue muy bien acogido, motivo por el cual este año se edita “Temas Pediátricos”.
El interés de escribirlo fue exclusivamente académico, esperando sea práctico y útil.
Debo agradecer la extraordinaria colaboración de Laboratorios IFA, que con su gran apoyo permite la publicación de “Temas Pediátricos”.
Agradezco mucho que lea este pequeño libro, querido colega.

Bendiciones.

Juan Pablo Hayes Dorado

EL PROCESO DEL CRECIMIENTO

Crecimiento:

Proceso biológico por el cual un organismo aumenta de masa y tamaño, a la vez que experimenta una serie de cambios morfológicos y funcionales hasta adquirir las características propias del estado adulto.
En la concepción inicia el crecimiento longitudinal; después del nacimiento prosigue durante la infancia y adolescencia de un modo no lineal hasta la edad adulta, cuando se fusiona el cartílago de crecimiento.
El proceso está genéticamente determinado y modulado por un conjunto de factores, siendo el resultado final una interacción compleja entre genes y ambiente.

Factores condicionantes del crecimiento:

I) Factores determinantes:
Dotación genética recibida por los progenitores (mecanismo poligénico):
1) Genes mayores que afectan al crecimiento óseo: FGFR3, BMP y otros.
2) Genes que participan en la regulación endocrina del crecimiento: Codifican factores de transcripción hipofisaria (Pit-1, Prop-1, LHX3, LHX4, HEX1) y otras hormonas reguladoras y sus receptores (eje GH-IGF1 y factores locales de crecimiento).
3) Fenómenos epigenéticos: Su alteración determina síndromes (Prader-Willi, Silver-Russell).

II) Factores permisivos:
Factores ambientales que hacen posible el crecimiento:
1) Nutrición.
2) Estado de salud (enfermedades y/o infecciones crónicas).
3) Factores emocionales (estrés psicoafectivo).
4) Nivel socioeconómico.
5) Otros factores: clima, hábitat, altura nivel del mar, variaciones estacionales.

III) Factores reguladores:
Coordinan el desarrollo de todo el proceso de crecimiento; son los responsables de iniciar o detener los procesos de diferenciación, división y crecimiento celular:
1) Hormonas: GH (hormona de crecimiento) - IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), hormonas tiroideas, esteroides sexuales, andrógenos suprarrenales, glucocorticoides, otros (vitamina D, paratohormona, leptina, insulina).
2) Factores locales de crecimiento (mecanismo autocrino/paracrino): IGF1, IGF2 y sus receptores, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformador (TGF), proteínas morfógenas de hueso (BMP), sistema Indian hedgehog (Ihh)-proteína relacionada con paratohormona (PTHrP) y otros.

IV) Factores realizadores:
Son los órganos efectores u órganos diana:
- El cartílago de crecimiento es el principal ejecutor del crecimiento longitudinal.
- Al crecimiento óseo contribuye la capacidad proliferativa de los condrocitos, su aumento de tamaño y la osteogénesis metafisaria.

Fases del crecimiento:

En el patrón de crecimiento humano se identifican cuatro fases: Fetal, lactancia (primera infancia), prepuberal (segunda infancia) y pubertad. El patrón de crecimiento es representado por una curva de crecimiento de morfología sigmoide.

I) Fase prenatal o fetal:
Es la fase de mayor crecimiento a lo largo de toda la vida, con una velocidad de crecimiento de hasta 62 cm/año y 48 cm/año en segundo y tercer trimestre respectivamente.
Se inicia en torno a la semana 12ª de gestación, una vez finalizada la organogénesis y depende de la salud materna, el estado nutricional y la función placentaria.
Es el resultado de múltiples factores que se relacionan entre sí: Fetales (potencial genético), placentarios y maternos (enfermedades vasculares, alteraciones hemodinámicas, estado nutricional, infecciones, diabetes, drogas, tabaco, etc.).
Las principales influencias endocrinas sobre el crecimiento en esta fase son la insulina, las IGF1 e IGF2, el lactógeno placentario y los esteroides placentarios.

II) Lactancia o primera infancia:
Esta fase comprende los dos primeros años de vida posnatal; el crecimiento es de 25 cm durante el primer año de vida, disminuyendo posteriormente.
El principal regulador del crecimiento es el estado nutricional, pero el eje GH-IGF1 asume progresivamente la regulación hormonal del crecimiento.
En este periodo tiene lugar la "canalización" del crecimiento determinado por el genotipo, en el que se produce un periodo de crecimiento recuperador/ascendente ("catch up") o descendente ("catch down") que introduce al niño en su canal de crecimiento, correlacionándose mejor su talla con la parental.

III) Fase prepuberal o segunda infancia:
Fase que comprende el periodo preescolar y escolar, desde los 3 años hasta el inicio del estirón puberal, constituyendo un periodo de crecimiento estable.
La velocidad de crecimiento en este periodo es estable, de 5-7 cm/año, siendo más baja al final del mismo (4.5-5 cm/año), antes del comienzo del estirón puberal ("depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento").
El crecimiento es dependiente del genotipo y regulado por el eje GH-IGF1; participando también en este control otros ejes como el tiroideo y adrenal.

IV) Fase puberal:
Fase de transición entre el estado prepuberal y el desarrollo de los caracteres sexuales.
El estirón puberal se evidencia 2 años antes en las mujeres respecto a los varones, alcanzando un pico de 8 cm/año, coincidente con el inicio de la pubertad (botón mamario); en los varones el pico de velocidad de crecimiento alcanza los 10 cm/año, coincidente con un volumen testicular de 10-12 ml. El crecimiento finaliza cuando se fusiona el cartílago de crecimiento epifisario (crecimiento total en la niña 23-27 cm; en el varón 25-30 cm).
El patrón de crecimiento se modifica por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que induce un incremento de los niveles de andrógenos (varones) y estrógenos (mujeres), resultando en un incremento en la secreción de GH y aumento de la concentración sérica de IGF-1; también éstos aumentan la sensibilidad a la GH. Se produce una regulación del crecimiento sinérgica entre esteroides sexuales y eje GH-IGF1.

Crecimiento óseo:
Crecimiento en longitud.- La talla adulta depende, principalmente, del crecimiento en longitud de los huesos largos y del crecimiento vertebral, procesos que tienen lugar a nivel del cartílago de crecimiento a través de la osificación endocondral. Este crecimiento del esqueleto es inducido por la GH/IGF-1 a través de múltiples efectos: Aumento del depósito de proteínas por acción de las células condrocíticas y osteogénicas, aumento de la velocidad de reproducción de estas células, conversión de condrocitos en células osteogénicas y posterior depósito de hueso nuevo.
De este modo, el crecimiento longitudinal se produce gracias a la proliferación de los condrocitos de la fisis, la dirección del crecimiento, la síntesis de la matriz que eventualmente se calcifica, además del grosor de la zona de crecimiento y del tamaño de las células cartilaginosas hipertrofiadas.

Regulación del crecimiento longitudinal:

La regulación del crecimiento longitudinal en la fisis se produce por la interacción de factores sistémicos (hormona de crecimiento, hormona tiroidea, esteroides sexuales, vitamina D y glucocorticoides) y factores de crecimiento locales, llevando a cambios en la expresión génica de los condrocitos fisarios:

I) Factores sistémicos:

1) GH.- Estimula la generación hepática de IGF-1 circulante; ejerce un pequeño efecto directo sobre el crecimiento óseo al estimular localmente la producción de IGF-1 en la placa de crecimiento. La GH induce la multiplicación de los condrocitos poco diferenciados en la zona de reserva o germinal (próximo a la epífisis). La IGF-1 promueve la multiplicación y diferenciación de los condrocitos en zona de proliferación y la síntesis de la matriz extracelular.

2) Hormonas tiroideas.- Presentan acciones directas e indirectas sobre el crecimiento: Inducen la síntesis de IGF-1 en los condrocitos y regulan la expresión del receptor de GH y de su proteína transportadora. Además, estimulan el reclutamiento de las células de las zonas de reposo y facilita la diferenciación de los condrocitos, acelerando la transformación de los condrocitos hipertróficos en osteoblastos.

3) Glucocorticoides.- Inhiben la proliferación de los condrocitos y la síntesis de matriz, enlenteciendo el crecimiento; también disminuyen el tamaño óseo. A nivel local, modifican la expresión de los receptores de GH y IGF-1.

4) Hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos).- Aumentan la vascularización, que puede ser responsable de la aposición de hueso nuevo y de la invasión acelerada del cartílago de crecimiento desde la metáfisis, produciendo su adelgazamiento y cierre.

5) Vitamina D.- Esencial para la mineralización del osteoide; tiene una influencia directa sobre la físis actuando sobre el metabolismo de los condrocitos y de la matriz cartilaginosa.

II) Factores locales:

Diversas proteínas tienen efecto sobre el cartílago de crecimiento: Proteínas de la matriz extracelular, ciclinas, citocinas (IL-1, IL-6, IL-10), factores de crecimiento, metaloproteinasas, factores angiogénicos y antiangiogénicos, péptido recombinante de la paratohormona y otras.

Por último, durante la adolescencia se produce una epifisiodesis fisiológica que cierra el cartílago de crecimiento. Una vez que se ha producido la conversión definitiva del cartílago en hueso, tiene lugar la detención del crecimiento longitudinal; el cierre epifisario se produce cuando se agota la capacidad proliferativa de los condrocitos.

Referencias bibliográficas:

1) Fudvoye J, Parent A. Secular trends in growth. Ann Endocrinol 2017; 78 (2): 88-91.
2) Ahmed S, Phillip M, Grimberg A. The Physiology and Mechanism of Growth. World Rev Nutr Diet 2016; 114: 1-20.
3) Gat G. Effect of Nutrition on Statural Growth. Horm Res Paediatr 2017; 88 (1): 46-62.
4) Hermanussen M, Wit J. How Much Nutrition for How Much Growth? Horm Res Paediatr 2017; 88 (1): 38-45.
5) Swain M, Kamper S, Maher C, Broderick C, McKay D, Henschke N. Relationship between growth, maturation and musculoskeletal conditions in adolescents: a systematic review. Br J Sports Med 2018; 52 (19): 1246-1252.
6) Bhutta Z, Yackobovitch M. Malnutrition and Catch-Up Growth during Childhood and Puberty. World Rev Nutr Diet 2016; 114: 120-7.
7) Millward D. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. Nutr Res Rev 2017; 30 (1): 50-72.
8) Ranke M, Wit J. Growth hormone - past, present and future. Nat Rev Endocrinol 2018; 14 (5): 285-300.
9) Leite D, Arruda M, Gómez R, Checkin G, Andruske C, Cossio M. Physical Growth and Biological Maturation of Children and Adolescents: Proposed Reference Curves.
Ann Nutr Metab 2017; 70 (4): 329-337.
10) Bonnar K, Fraser D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants. Neonatal Netw 2019; 38 (1): 27-33.
11) Díaz E, Torres C, Gómez R, de Arruda M, Pacheco J, Cossio M. Weight, height and body mass index of children and adolescents living at moderate altitude in Colombia. Arch Argent Pediatr 2018; 116 (2): 241-250.
12) Robertson R, Manges A, Finlay B, Prendergast A. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. Trends Microbiol 2019; 27 (2): 131-147.

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

Pubertad:

Pubertad.- Proceso fisiológico por el cual los adolescentes alcanzan la madurez sexual y la capacidad de reproducción.
El mecanismo clave para esta transición es la estimulación gonadal por el aumento de los niveles de gonadotropinas (LH y FSH), liberadas de una manera pulsátil por la hipófisis.
El incremento de la producción de esteroides sexuales, secundario a la estimulación de la LH y FSH, produce cambios en los genitales, mamas, piel, cerebro, músculo y hueso.

Crecimiento:

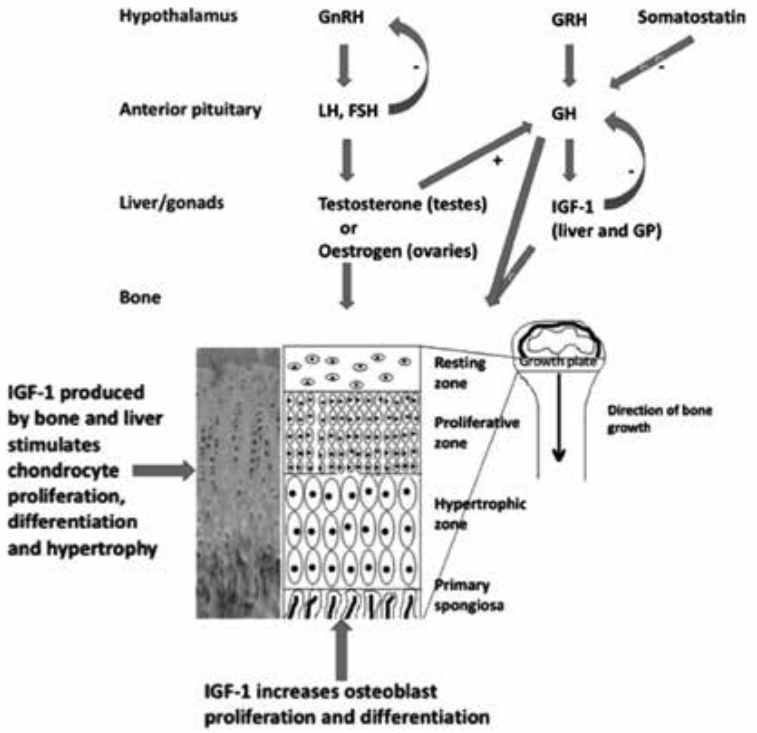
Crecimiento lineal.- Ocurre por el alargamiento de los huesos.
Osificación endocondral.- Proceso por el cual el tejido óseo es creado, en los huesos largos del esqueleto.
Crecimiento longitudinal.- Los condrocitos en las placas de crecimiento son responsables de la formación ósea.
Los condrocitos se organizan en las placas de crecimiento, siguiendo un patrón ordenado: Fases de reposo, profiferativa e hipertrófica.

Placa de crecimiento:

1) Fase - Zona de reposo.- Los condrocitos son pequeños; no participan activamente en el crecimiento óseo. Reponen los condrocitos proliferativos, cuando se requiere.
2) Fase - Zona proliferativa.- Los condrocitos apilados son aptos para replicarse rápidamente.
3) Fase - Zona hipertrófica.- Los condrocitos incrementan sus dimensiones, 5 a 10 veces, permaneciendo en columnas.

Después de la fase hipertrófica, los condrocitos invaden los vasos; se produce matriz extracelular rica en colágeno tipo 2.
Luego la matriz es reemplazada por otra con colágeno tipo 1.
Ocurre la apoptosis de los condrocitos hipertróficos; invaden los osteoblastos, para formar el periostio del nuevo hueso.
El centro de osificación primaria se expande; después el centro de osificación secundaria, dejando cartilago entre ambos centros, donde el crecimiento ocurre.

Formación ósea:



Regulación endocrina de la formación ósea endocondral durante el crecimiento puberal.

Fases del crecimiento:

* Período intrauterino.- Presenta el crecimiento más rápido.
* Período prepuberal.- Crecimiento lento.
* Pubertad.- Crecimiento rápido.
* Después de la pubertad: Los centros de osificación primaria y secundaria se encuentran:
La placa de crecimiento es reemplazada por hueso (fusión epifisaria), finalizando el crecimiento.

Factores predominantes del crecimiento:

The predominant factors influencing pre-natal, childhood and pubertal growth rate.

Growth phase	Predominant factors		Hormonal regulators					
	Nutrition	Genetics	GH	IGF-1	IGF-2	Insulin	TH	Sex steroid
Prenatal	+++	+	+	+	++	++	+	
Infancy	+++	++	++	++	+	++	++	
Childhood	++	+++	++	++	+	+	+++	
Pubertal	++	+++	+++	++	+	+	++	+++

GH: growth hormone, IGF-1: insulin-like growth factor 1, IGF-2: insulin-like growth factor 2, TH: thyroid hormone, +/++/+++:

Factores que influyen en el crecimiento prenatal, infantil y puberal.

Esteroides sexuales antes de la pubertad:

Después del nacimiento, las gonadotropinas y los esteroides sexuales alcanzan un nadir, para nuevamente elevarse a los 30 a 90 días de vida (período denominado “mini pubertad”).
Las concentraciones de LH son mayores en niños, mientras que las de FSH lo son en niñas.
Los niveles de estradiol permanecen bajos.
Después de esta fase (“mini pubertad”), sigue un período de inactividad relativa, hasta la pubertad.

Adrenarca:

Entre los 5 y 8 años, desarrolla la zona reticular de la corteza adrenal, produciendo andrógenos:
El proceso se denomina adrenarca; la corteza adrenal produce DHEA y su sulfato (DHEAS), además de androstenediona.
Los niveles de DHEAS se elevan 24 meses antes del desarrollo mamario.

Signos de adrenarca: Olor corporal, cabello grasoso, acné, vello axilar, vello púbico (pubarca).
La producción adrenal androgénica puede asociarse con un ligero incremento en el crecimiento prepuberal.
La adrenarca se presenta a menor edad en las niñas con antecedentes de haber sido PEG (pequeño para la edad gestacional) y en las que son obesas.
El fenotipo es más florido cuando hay historia familiar de síndrome de ovarios poliquísticos.

Control del inicio puberal:

El proceso de la pubertad está determinado por una red sofisticada neuroendocrina que activa oportunamente los centros cerebrales que gobiernan el eje reproductivo.

El inicio de la pubertad está genéticamente determinado, siendo influido por señales internas y externas, siendo muy importantes las metabólicas y nutricionales.

Hasta la fecha no se ha identificado un mecanismo único que inicie la pubertad.
La kisspeptina unida al receptor acompañado a proteína G (KISS1R), juegan un rol importante en la inducción puberal:
Producción hipotalámica de GnRH e hipofisaria de LH y FSH.
Otras vías también contribuyen en la inducción puberal, como las señales de neurocinina B.

En el control de la pubertad, juegan un rol importante las neuronas hipotalámicas productoras de kisspeptinas, codificadas por Kiss1, ya que transmiten señales metabólicas,
regulando la maduración puberal.

Sensores metabólicos celulares que participan en la modulación de la pubertad: mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y SRT1 (desacetilasa SRT1 dependiente de NAD).

Se ha descrito el rol de MKRN3 (Makorin ring finger protein 3 - proteína de dedo anular Makorin 3 -) y de otras Makorins en el inicio de la pubertad y otras funciones endocrinas, incluyendo el metabolismo y la fertilidad.

Los factores que inician la pubertad humana representan un misterio de la biología reproductiva.
Algunas anormalidades genéticas (KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1 - importante en la homeostasis del tejido adiposo y neurogénesis - y la participación de las señales Notch) se han relacionado con casos familiares y esporádicos de pubertad precoz central.

Las neuronas KNDy (kisspeptina, neuroquinina B, dinorfina) del núcleo infundibular juegan un rol crucial en el eje reproductor.
La inhibición del desarrollo puberal usando kiss antagonistas podría ser una opción terapéutica en las niñas con pubertad precoz.

El inicio de la pubertad está genéticamente determinado, siendo también modulado por señales internas y ambientales, especialmente nutricionales y metabólicas.
Vías regulatorias y mecanismos moleculares implicados en el proceso de la pubertad:
- Kisspeptinas en el hipotálamo.
- Neurocinina, dinorfina, melanocortina - POMC, en el núcleo arcuato.

Factores genéticos y ambientales:

La pubertad es un período crítico del desarrollo, regulado por factores genéticos, nutricionales y ambientales.

El inicio de la pubertad está determinado por factores genéticos y ambientales.
Se estima que 50 a 80% de la variación en el inicio puberal está genéticamente determinado.
La obesidad adelanta el inicio de la pubertad.
La anorexia nerviosa se asocia con el retraso puberal.
El estrés agudo retrasa el inicio de la pubertad.
El estrés crónico se relaciona con el adelantamiento puberal.

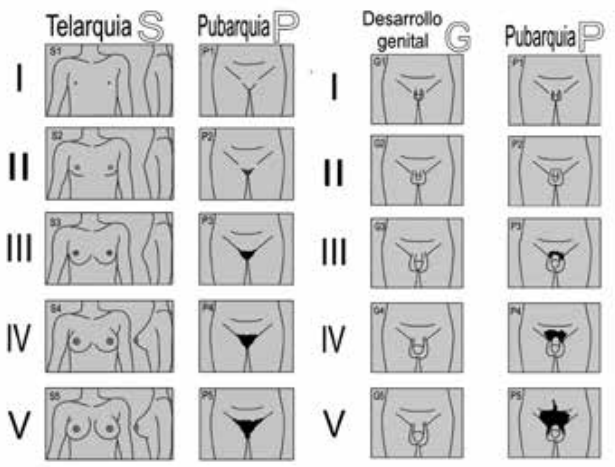
En niñas anoréxicas con bajo peso se han descrito diversas asociaciones endocrinas:
Resistencia a la hormona de crecimiento, disminución de los niveles de IGF-1, anormalidades tiroideas, inhibición central de las gonadotropinas.

Disruptores endocrinos:

Se ha evidenciado un adelantamiento secular de la edad de la pubertad.
Los disruptores endocrinos son químicos que producen efectos sexualmente dismórficos.
Ej. El bifenilo policlorado retrasa la pubertad en los niños y se asocia a una menor edad de la menarca en las niñas.
Los procesos inflamatorios crónicos retrasan el inicio de la pubertad, ej. la enfermedad inflamatoria intestinal.

Se ha descrito una asociación positiva entre la exposición a ftalatos y bisfenol A y el inicio puberal; sin embargo esas investigaciones han sido cuestionadas.
Estudios recientes mostraron que no se evidencian diferencias significativas en los niveles urinarios de ftalatos en pacientes con pubertad precoz central y en el grupo control.
Son necesarios más estudios referentes a disruptores endocrinos.

Estadios puberales de Tanner:



El marcador del inicio puberal en las niñas es el desarrollo del tejido mamario:
Indica la acción de gonadotropinas sobre la gónada.
Las niñas crecen rápidamente por el incremento acelerado de los niveles de estrógenos.
El pico de la velocidad de crecimiento ocurre alrededor del estadio mamario Tanner 4.

Tendencia secular - Edad del inicio puberal:

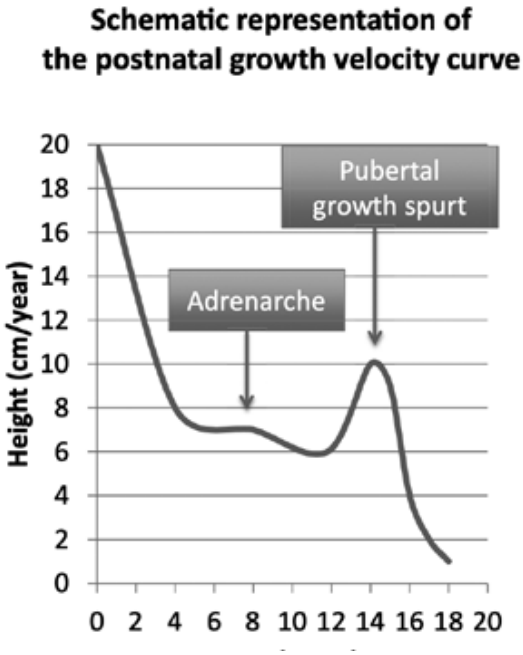
Signo inicial de la pubertad: Telarca (desarrollo mamario).
Telarca: Desarrollo mamario - Tanner II.

Revisión de 3.602 estudios - 30 trabajos elegidos:
Se evidenció una tendencia secular en la edad de la telarca.
En general, la edad de la telarca disminuyó 0.24 años (3 meses) por década, desde 1977 hasta 2013.

Pubertad - Eventos clave:

* Telarca: Desarrollo mamario (Tanner 2); entre los 8 a12 años; en promedio, 10-11 años. Los estrógenos se encuentran elevados.
* Gonadarca: Crecimiento de ovarios; aumento de esteroides sexuales. Coincide con la telarca. Los estrógenos están elevados.
* Pubarca: Desarrollo del vello púbico. Ocurre con la adrenarca (puede ser transitoria) y después de 6 meses de la telarca, aproximadamente. Andrógenos elevados.
* Estirón puberal: Pico de la velocidad de crecimiento, antes de alcanzar la talla final. Frecuentemente es simultáneo al desarrollo mamario Tanner 2. Estrógenos y GH elevados.
* Menarca: Inicio de la menstruación. Culmina el desarrollo puberal; frecuentemente dos años después de la telarca. Los estrógenos se encuentran elevados.

Velocidad de crecimiento:



Cambios en la velocidad de crecimiento postnatal.

Crecimiento puberal:

"Estirón puberal" en las mujeres:
- Simultáneo al desarrollo mamario Tanner 2-3.
- Ganancia de 20-25 cm durante la pubertad.

"Estirón puberal" en los hombres:
- Dos años después del de las mujeres.
- Simultáneo al desarrollo genital Tanner 4.
- Ganancia de 25-30 cm durante la pubertad.

Hormonas - Crecimiento puberal:

Para que el crecimiento y el desarrollo sexual sean normales durante la pubertad, es importante la normalidad de:
- Hormonas tiroideas.
- Cortisol e insulina.
- Esteroides sexuales.
- Eje GH-IGF1.

El incremento de los niveles de estrógenos aumenta las concentraciones de GH e IGF1, en la pubertad.

Rol de GH e IGF1 en el crecimiento puberal:

La secreción pulsátil de GH aumenta 1.5 a 3 veces.
La secreción de IGF1 incrementa 3 veces.
Los condrocitos de la placa de crecimiento, especialmente de la zona hipertrófica, responden a la IGF1.
Aparentemente la GH también actúa sobre los condrocitos.

Esteroides sexuales y crecimiento puberal:

Durante la pubertad aumenta la amplitud de los pulsos de secreción de LH y FSH, incrementando de esta manera, la producción de esteroides sexuales.
Inicialmente la LH aumenta durante la noche, incrementando los esteroides sexuales en las primeras horas del día.
Los estrógenos incrementan el crecimiento al aumentar la secreción de GH.

Los estrógenos se expresan en todas las zonas de la placa de crecimiento.
Dosis bajas de estrógenos son esenciales para la formación ósea endocondral, durante el estirón puberal.
Dosis elevadas de estrógenos, en la fase final de la pubertad, se relacionan con la fusión epifisaria, por mecanismos celulares desconocidos.

Referencias bibliográficas:

1) Wood C, Lane L, Cheetham T. Puberty: Normal physiology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33 (3): 101265.
2) Vazquez M, Velasco I, Tena M. Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. J Endocrinol 2019; 242 (2): R51-R65.
3) Naulé L, Kaiser U. Evolutionary Conservation of MKRN3 and Other Makorins and Their Roles in Puberty Initiation and Endocrine Functions. Semin Reprod Med 2019; 37: 166-173.

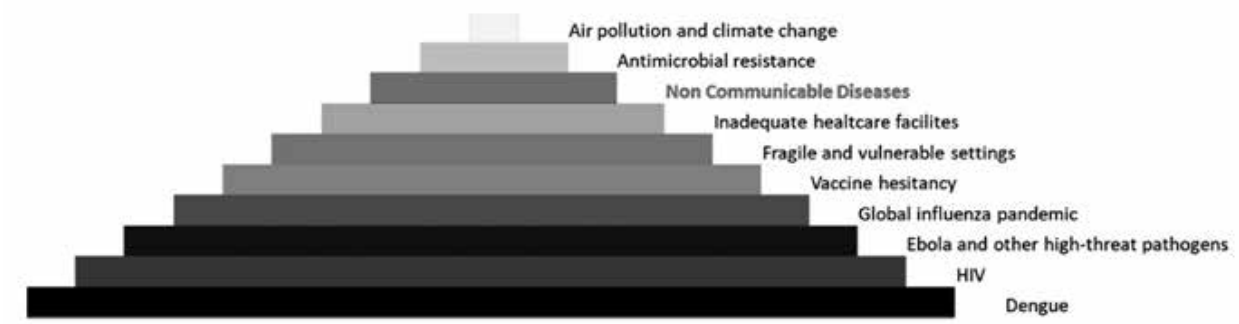
4) Macedo D, Kaiser U. DLK1, Notch Signaling and the Timing of Puberty. Semin Reprod Med 2019; 37 (4): 174-181.
5) Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? J Endocrinol Invest. 2019.
6) Barroso A, Roa J, Tena M1. Neuropeptide Control of Puberty: Beyond Kisspeptins. Semin Reprod Med 2019; 37 (4): 155-165.
7) Neale J, Pais S, Nicholls D. G254(P) Can eating disorders in children and young people permanently affect growth and pubertal development? Arch Dis Child 2019; 104: A103.
8) Jung M, Choi H, Suh J, Kwon A, Chae H, Lee W et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. BMC Pediatr 2019; 19: 323.
9) Eckert C, Busch A, Petersen J, Biro F, Butler G. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls. JAMA Pediatr 2020: 195881.

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES EN LAS PRIMERAS ETAPAS DE LA VIDA

Enfermedades no transmisibles (ENTs):

Las enfermedades no transmisibles (ENTs) son consideradas los asesinos más temidos, responsables del 70% de todas las muertes.
Las principales ENTs son las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, trastornos neurodegenerativos y enfermedades respiratorias crónicas.
La OMS ha publicado la lista de las principales amenazas para la salud global y considera las ENTs como la tercera en orden de gravedad.
Las ENTs incluyen la hipertensión arterial, diabetes y obesidad, las cuales afectan millones de personas a nivel mundial.

Amenazas para la salud global (OMS):



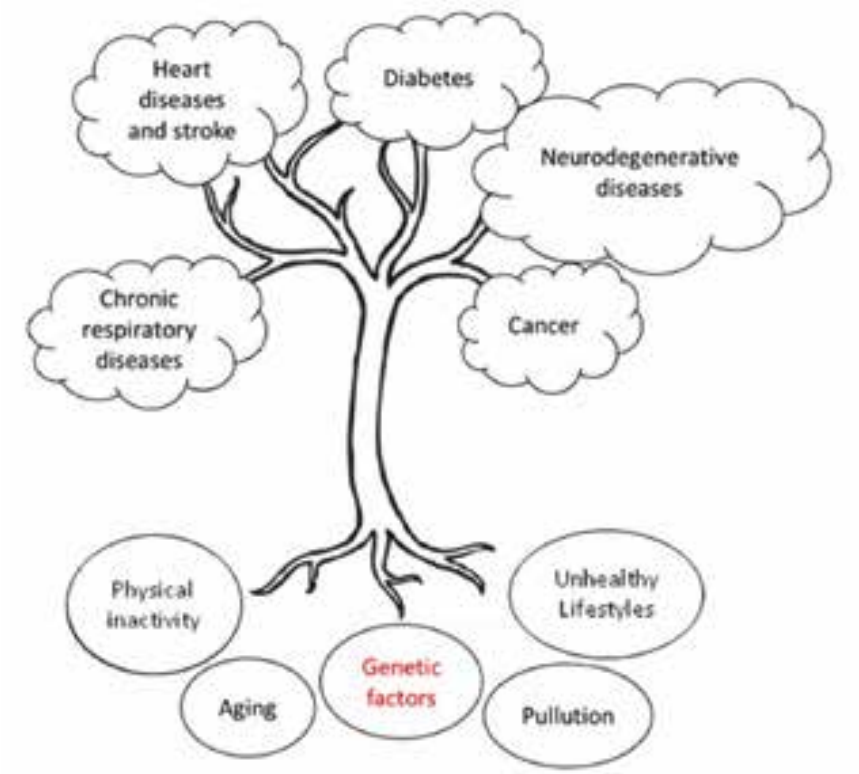
Prioridad en los cuidados de salud - ENTs:

Las ENTs incluyen el AVC (accidente cerebrovascular), enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, cáncer y enfermedad neurodegenerativa; constituyen las causas más frecuentes de invalidez prolongada y muerte prematura a nivel mundial.
Actualmente se considera una prioridad en los cuidados de salud a nivel mundial, la multimorbilidad (coexistencia de dos o más ENTs).
Es importante prevenir los factores de riesgo de las ENTs; se deben erradicar antes de que ocurran, por ejemplo manteniendo un peso saludable.

ENTs - Diagnóstico frecuente:

Se ha reportado que las ENTs se diagnostican en 9 de cada 10 personas mayores de 45 años, en Europa Occidental.
Una tercera parte de este grupo desarrollará otras ENTs en los siguientes años.
La ausencia de factores de riesgo retrasa en 9 años la aparición de una ENT y prolonga significativamente la expectativa de vida.
La erradicación de los factores de riesgo constituye una medida importante en la prevención de las ENTs.

ENTs - Interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales:



Factores genéticos y ambientales - ENTs.

ENTs - Nutrición temprana:

Las ENTs son enfermedades crónicas no infecciosas que progresan lentamente durante largos periodos de tiempo.
Estos trastornos son en gran parte prevenibles y comparten factores de riesgo, determinantes básicos y oportunidades de intervención.
La nutrición temprana, uno de los determinantes más importantes del desarrollo y de la función de órganos y sistemas, es un factor importante para la prevención de las ENTs.

Programación nutricional temprana:

La alimentación de la mujer durante la gestación y la del niño en los dos primeros años de vida ("Los Primeros 1.000 Días") resultan cruciales para el desarrollo y la salud en ese momento y en etapas posteriores.
Se debe optimizar el aporte de nutrientes al niño en desarrollo: "Programación nutricional temprana".- La OMS en su Plan de Aplicación Integral Sobre Nutrición Materna, del Lactante y del Niño Pequeño, prioriza acciones para conseguir mejorar el desarrollo y la salud de los niños en el mundo.

Obesidad - ENTs:

La obesidad supone un factor de riesgo para el desarrollo de otras ENTs.
Se asocia desde la infancia con un mayor riesgo de alteraciones como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, problemas musculoesqueléticos, alteraciones del sueño y diabetes de tipo 2, entre otras.
La OMS aconseja realizar intervenciones para la prevención de la obesidad y de otras ENTs asociadas, durante el período de "Los Primeros 1.000 Días".

Sobrepeso y obesidad - Epidemiología:

La prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo se describe como una pandemia global.
En las últimas 4 décadas, el número de niños y adolescentes con obesidad aumentó 10 y 12 veces respectivamente, a nivel mundial.
La obesidad se está observando progresivamente a menor edad, representando un problema mayúsculo ya que persiste en la adolescencia, adultez y se asocia fuertemente a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y a todas las causas de mortalidad.

Obesidad infantil - Factores postnatales:

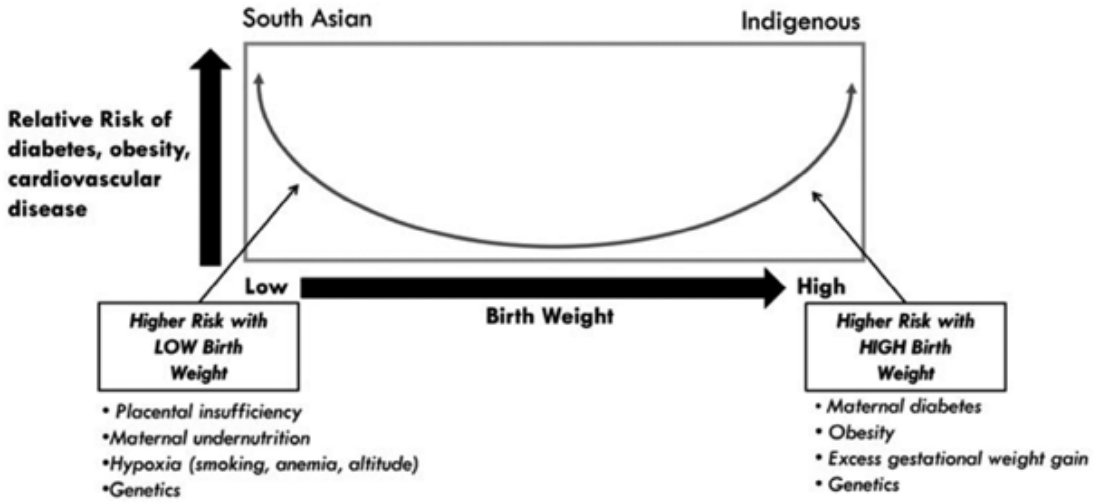
Son varios factores postnatales asociados con la obesidad infantil:
- Nacimiento por cesárea.
- No presentar peso adecuado para la edad gestacional.
- La lactancia materna puede reducir el riesgo de obesidad.
- Alimentación con fórmulas con elevado contenido proteico (> 2.05 g/dL).
- Rápido crecimiento infantil (> 0.67 D.E. del adecuado para la edad).
- Consumo elevado de proteínas en la infancia.
- Consumo de bebidas azucaradas en los primeros dos años de vida.
- Tiempo de sueño inferior a 10.5 horas por día en los primeros dos años.

Obesidad materna - Obesidad infantil:

La gestación es un período crítico para la programación fetal.
Estudios recientes indican que la salud de la embarazada puede ejercer una gran influencia sobre el peso y la salud del producto de la gestación.
Se ha demostrado la asociación entre el estado inflamatorio materno (obesidad) y la adiposidad en niñas.
Diversas citoquinas inflamatorias maternas (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) pueden ejercer un efecto in utero que influye después en la adiposidad infantil (en forma independiente de los niveles de leptina).

Peso de nacimiento y riesgo metabólico:

Se han descrito dos grupos de alto riesgo metabólico:
Tanto el bajo peso de nacimiento como el peso elevado de nacimiento.



Peso de nacimiento y riesgo metabólico.

Rápido crecimiento infantil - Obesidad infantil:

Varios estudios han reportado que el rápido crecimiento infantil, definido según las tablas de crecimiento, se asocia con dos a tres veces mayor riesgo de obesidad subsecuente.
El crecimiento más lento del niño alimentado con leche materna puede disminuir el riesgo de obesidad.
Se ha establecido que el crecimiento postnatal temprano rápido se asocia con elevados índices de masa corporal en los años siguientes.
El crecimiento postnatal temprano es definido como rápido cuando incrementa más de 0.67 la puntuación Z o desviación estándar del peso para la edad, entre el nacimiento y los 3 meses de edad, equivalente a cruzar líneas de percentiles en la tabla de crecimiento.

Lactancia y alimentación complementaria - Obesidad infantil:

El incremento de la prevalencia de obesidad infantil es un problema global.
La obesidad infantil se asocia con consecuencias en la salud y psicosociales en la adultez.
Investigaciones contemporáneas enfatizan que la oportunidad para prevenir la obesidad está relacionada a la alimentación infantil adecuada:
- La lactancia materna protege contra la obesidad subsecuente.
- La introducción precoz de alimentos sólidos se asocia con obesidad.

Existe controversia sobre si el momento de introducción de la alimentación complementaria se asocia o no al riesgo de sobrepeso en la infancia.
Una revisión sistemática realizada por Pearce y col., así como el estudio realizado por Fewtrell y col., establecieron que una introducción temprana de alimentos sólidos (≤ 4 meses de edad) puede dar como resultado un aumento en el índice de masa corporal (IMC).

Se ha recomendado limitar el consumo de proteínas durante la etapa de la alimentación complementaria.- Enfoque importante para reducir el riesgo de sobrepeso en la infancia.
La ingesta alta de energía y proteínas, particularmente proteína láctea, durante el periodo de alimentación complementaria, se asocia con un aumento del índice de masa corporal (IMC) infantil, especialmente en el segundo año de vida.

“Los primeros 1.000 días” - Consumo de bebidas azucaradas:

La prevalencia de obesidad infantil continúa históricamente persistiendo en niveles altos, incrementando en los niños de 2 a 5 años de edad.
El consumo de bebidas azucaradas constituye uno de los más importantes factores de riesgo de obesidad.
El 26% de los niños consume bebidas azucaradas durante el 1er. año de vida.
Es muy importante evitar el desarrollo de los factores de riesgo de obesidad, durante “Los Primeros 1.000 Días” (desde la gestación hasta los 2 años de vida), incluyendo el consumo de bebidas azucaradas.

Hipótesis de Barker:

En 1990 el epidemiólogo británico David Barker (1938-2013) postuló que en los humanos, el retardo de crecimiento intrauterino, el bajo peso de nacimiento y el parto pretérmino se asocian con los orígenes de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el adulto.
Barker evidenció que los niños que nacen con bajo peso tienen frecuencia tres veces mayor de presentar enfermedad cardíaca isquémica, en comparación a los que nacen con peso normal.

La nutrición prenatal inadecuada altera el desarrollo del páncreas endocrino del neonato que presentará bajo peso, ya que se "programa siendo nutricionalmente ahorrativo", por lo que cuando se expone a un ambiente postnatal nutricionalmente elevado, el presentará un riesgo cardiometabólico elevado.

Barker reportó la asociación entre datos antropométricos al nacimiento y al año de edad y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en la edad adulta, lo que denominó "orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad".
Se ha observado que intervenciones en nutrición temprana en ese período crítico del desarrollo - etapa posnatal inmediata -, contribuyen a modificar el crecimiento y la ganancia ponderal a medio y largo plazo.

Desde que Barker y Osmond describieron por primera vez la teoría referente a los orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad, en la década de 1980, se ha investigado bastante al respecto.
La teoría expone que la salud y enfermedad del adulto puede explicarse por las experiencias intrauterinas y de los primeros años de vida.
Los factores ambientales incluyen los nutricionales, toxinas y la exposición a factores fisiológicos o psicológicos, estresantes.

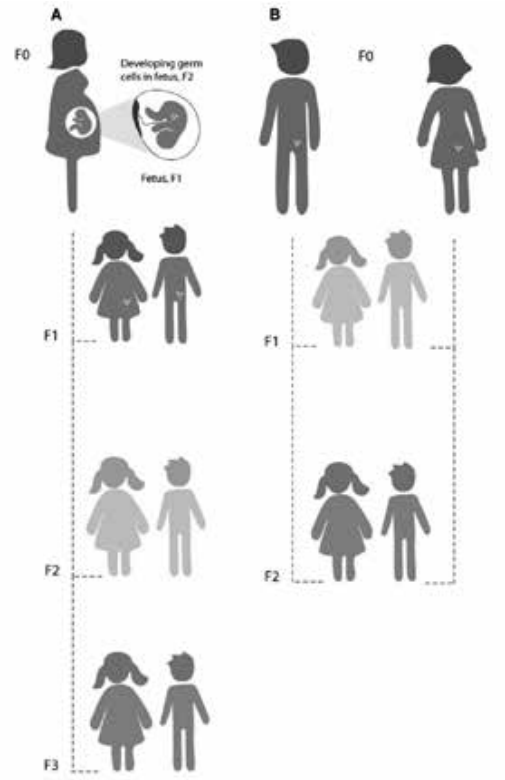
Estudio de Overkalix:

La programación por mecanismos epigenéticos probablemente se ejecute a nivel de las células madre.
La temática más estudiada hasta la fecha es el rol de la vida temprana en el desarrollo de las enfermedades no transmisibles.
En el estudio de Overkalix se evidenció que el riesgo de diabetes fue mayor en individuos cuyos abuelos (paternos) se alimentaron excesivamente en la etapa prepuberal. Por otro lado, el riesgo de enfermedad cardiovascular fue menor en los que tenían abuelos que se alimentaron de manera insuficiente.

También se observó que los niños nacidos después del período de hambruna holandesa, entre 1944 y 1945, presentaron una prevalencia aumentada de enfermedad cardiovascular, en la vida adulta.
Se ha sugerido el efecto de factores ambientales, durante el período de embriogénesis, provocando una programación desfavorable.
No se conocen los mecanismos exactos, pero se ha evidenciado una menor metilación del gen IGF2 en esos niños que nacieron después del período de hambruna.

Transmisión intergeneracional y transgeneracional:

* Transmisión intergeneracional.- En el estudio de Veenendaal se observó que los hijos de padres desnutridos antes de la gestación, presentaron elevados pesos de nacimiento.
* Transmisión transgeneracional.- La transmisión epigenética está definida como una marca heredada de un ancestro que persiste en tres generaciones para las mujeres y dos generaciones para los hombres.
Los mecanismos de transmisión epigenética son pobremente comprendidos.
La transmisión transgeneracional persiste en tres generaciones para las mujeres y dos generaciones para los hombres.



Transmisión transgeneracional.

Nutrición en lactante - Enfermedad en adulto:

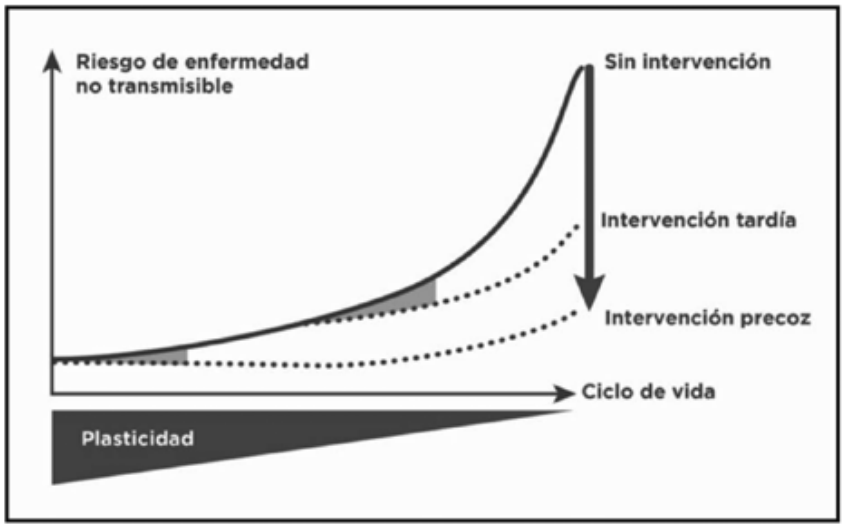
La nutrición durante las etapas tempranas de la vida puede influir en el desarrollo y en la aparición de enfermedades en la edad adulta, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas y de salud pública.
Los acontecimientos que suceden en las etapas tempranas de la vida tienen consecuencias a largo plazo, actuando de tres formas diferentes:
Ocasionando un daño directo, induciendo o limitando el desarrollo de una estructura somática o alterando una función fisiológica.

Programación - Período crítico - Adaptación:

"Programación" (Lucas, 1991).- Se refiere a los efectos a largo plazo o de por vida en un individuo, ocasionados por un estímulo en un periodo sensible del desarrollo ("periodo crítico").
Estos efectos ocasionados actuarían como un ajuste del organismo a los estímulos precoces, con el fin de prepararlo para la exposición al medio que presumiblemente se encontrará después ("adaptación biológica").
Sin embargo, los cambios pueden tener un sentido contrario a la adaptación o no ser útiles para el ambiente al que el organismo después se enfrentará.

Epigenética - ENTs:

La expresión génica se ve influenciada por factores ambientales (epigenética), pudiendo provocar cambios estables de gran impacto en la susceptibilidad del individuo a desarrollar ENTs.
Como durante "Los Primeros 1.000 Días" de vida la expresión génica es flexible, la intervención para prevenir los cambios epigenéticos en este período de mayor plasticidad representa una ventana de oportunidad:
La actuación sobre la alimentación en este periodo puede contribuir a disminuir la frecuencia de las ENTs.



ENTs: Plasticidad - Intervención.

Disbiosis - ENTs:

La microbiota intestinal es el conjunto de bacterias y otros microorganismos que residen en el intestino; está formada por una comunidad bacteriana dinámica y en equilibrio, interviniendo en importantes funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del huésped.
A las alteraciones en el equilibrio, la composición y/o la función de la microbiota se las denomina “disbiosis”; como respuesta a ésta, se produce inflamación de bajo grado que puede cronificarse, asociándose a un mayor riesgo de desarrollar ciertas ENTs.

Microbiota perinatal - ENTs:

El primer contacto de los recién nacidos con bacterias es a través de la microbiota materna; existen cepas bacterianas específicas comunes entre el intestino materno, la leche materna y el intestino del recién nacido, lo que indica la transmisión vertical de las bacterias maternas al neonato.
Alteraciones en la microbiota materna podrían ser transferidas al neonato durante la gestación, el parto y/o a través de la leche de la madre:
La transferencia de microorganismos en esta etapa crítica de la vida, puede afectar al riesgo de desarrollar ciertas ENTs a corto y largo plazo.

Microbiota intestinal - Inmunidad:

El intestino juega un papel crítico en el desarrollo y mantenimiento del equilibrio del sistema inmune. Al nacer, el sistema inmunitario no está totalmente desarrollado, por lo que es susceptible a infecciones y otras alteraciones como las alergias. Las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmune son esenciales en su maduración.
La disbiosis se asocia a desregulación inmunológica y a una respuesta inflamatoria del huésped que puede contribuir al desarrollo de ENTs.

Leche materna - Microbiota intestinal:

La leche materna es un alimento complejo y vivo que se adapta a las necesidades del recién nacido y que, además de macro y micronutrientes, incluye componentes inmunológicos, bacterias y metabolitos bacterianos,

que van a modular la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo a su vez el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmune.
La microbiota de la leche materna contiene unas 700 especies de bacterias, principalmente Streptococcus y Staphylococcus, seguidos por enterobacterias, Bifidobacterium, Enterococcus, Lactococcus y Lactobacillus.

Lactancia materna - ENTs:

La OMS, la UNICEF y la Academia Americana de Pediatría recomiendan la lactancia materna exclusiva y a demanda durante los primeros seis meses de vida; cuando no es posible, se deben administrar fórmulas para lactantes.
Además del impacto positivo de la lactancia materna sobre la reducción del riesgo a padecer enfermedades infecciosas durante el periodo de lactante y en los primeros años de vida, la lactancia juega también un papel relevante en el proceso de la programación de ENTs a largo plazo, en especial la protección frente al sobrepeso, obesidad y enfermedades alérgicas.

La lactancia es una etapa extremadamente importante para la prevención de ENTs en los años siguientes.
Una revisión sistemática de la OMS concluyó que la predisposición a desarrollar ENTs y obesidad puede ser influenciada durante la lactancia.
La lactancia materna exclusiva constituye una medida que previene las ENTs.

Varias revisiones sistemáticas sugieren el papel de la lactancia materna como factor protector de obesidad en la infancia y en la adolescencia.
La lactancia materna se asocia a un menor riesgo de obesidad, por la introducción más tardía de la alimentación complementaria y la menor ingesta energética y proteica. Estos mecanismos podrían estar mediados por una menor liberación de insulina y hormonas pancreáticas e intestinales o por el contenido de la leche materna en diversos factores biológicos.

ENTs - Factores genéticos y epigenéticos:

Las ENTs son responsables de más de 35 millones de muertes en el mundo, anualmente.
Diversas interacciones entre factores genéticos y epigenéticos pueden incrementar la susceptibilidad del niño a consecuencias adversas en la salud, como la adiposidad y factores asociados al síndrome metabólico.
Ciertos patrones de alimentación del lactante y alteraciones de la microbiota intestinal en los primeros años de vida pueden acelerar el desarrollo de estas consecuencias adversas.

Genoma - Epigenoma:

Nuestras células contienen DNA idéntico, constituyendo órganos con roles específicos en el cuerpo.
El “genoma” es el mismo en todas las células, pero el epigenoma es diferente, contribuyendo a las diferencias en la expresión de proteínas.
El “epigenoma” se refiere a todas las marcas epigenéticas en el genoma, es decir el estado epigenético o genoma funcional de la célula.
La epigenética está definida como los mecanismos heredables de divisiones celulares, funciones celulares específicas o fenotipos que no implican directamente la secuencia de DNA.

Programación epigenética - “Los Primeros 1.000 Días”:

Los mecanismos epigenéticos permiten que el medio ambiente interactúe con los genes, activándolos o

apagándolos, lo que regula la plasticidad del fenotipo celular.El genoma funcional con la transcripción del DNA y traducción de RNA, es responsable de la expresión de proteínas en cada célula, determinando el fenotipo.
La programación epigenética es más activa durante la vida fetal y en los primeros dos años de vida del niño: Importancia de “Los Primeros 1.000 Días”.

Epigenética - Herencia transgeneracional:

La epigenética es un proceso dinámico en la diferenciación celular.
Los cambios epigenéticos pueden persistir cuando las células se dividen (mitosis y meiosis).
Inclusive se ha descrito la herencia transgeneracional de fenotipos, no conociéndose de manera exacta los mecanismos moleculares responsables.
La epigenética es importante en la diferenciación y en el desarrollo.
Un medio ambiente adverso puede tener consecencias epigenéticas, contribuyendo al desarrollo de enfermedad aguda o futura.

Modificaciones epigenéticas:

Epigenética.- Modificación que no es una mutación y que inicia por una señal.
Se hereda durante la mitosis, afectando la regulación de la transcripción genética y finalmente sobre la traducción de proteínas.

Son diversos los mecanismos:
I.- Metilación del DNA.
II.- Modificación de histonas.
III.- RNA no codificante.

I.- Metilación del DNA:

La metilación del DNA se refiere a la unión de un grupo metilo en forma covalente al nucleótido citosina, en la posición del nucleótido guanina en el DNA, a nivel del par citosina guanina (CpG).
Las regiones metiladas tienen diferentes patrones de metilación, en las diferentes células, tejidos y tiempos.
Las metilaciones pueden ser reversibles, ya que los genes pueden ser activados o desactivados en el transcurrir de los años.
También pueden ser irreversibles, permaneciendo las regiones metiladas.
La metilación tiene un patrón heredado epigenético.

II.- Modificación de histonas:

Las cadenas de DNA consisten en ácidos nucleicos empacados en la cromatina y después organizados en nucleosomas.
En los nucleosomas, la cromatina está envuelta alrededor de un complejo de ocho proteínas histonas.
Las modificaciones de las histonas:
Los aminoácidos lisina, arginina, serina en las colas de las histonas, son acetilados, metilados, fosforilados o ubiquitinados.
Las modificaciones causan diferencias en la estructura de la cromatina.

III.- RNA no codificante:

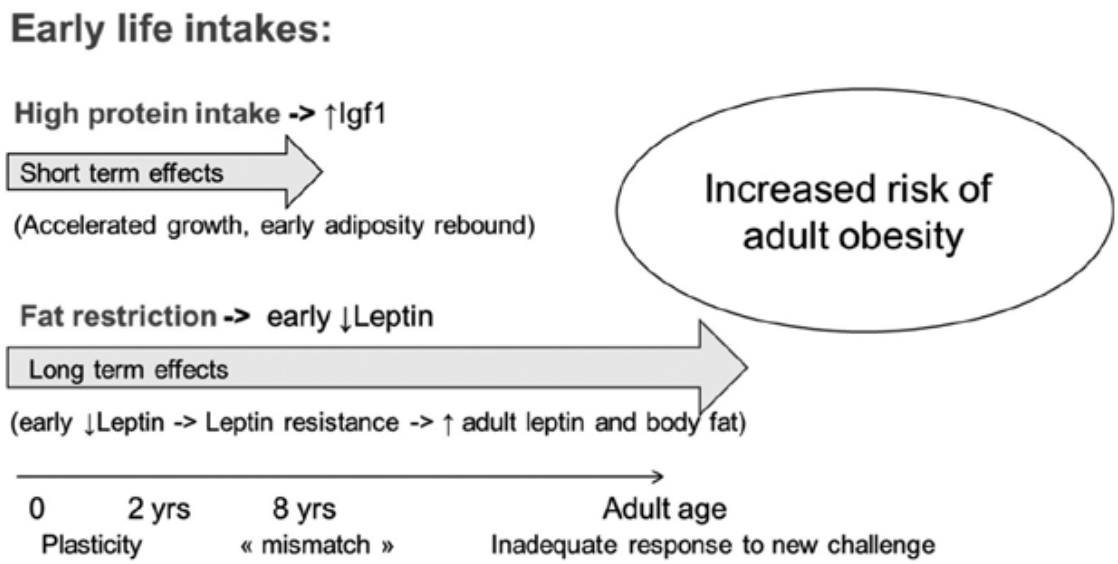
La mayoría del DNA es transcrito a RNA no codificante.
Probablemente sólo el 1% del genoma es DNA codificante de proteínas.
El RNA no codificante actúa suprimiendo la producción de proteínas.
Los RNA largos no codificantes son considerados una parte de la maquinaria epigenética.

Epigenética y fenotipo:

Pocas enfermedades hereditarias son definidas por una secuencia genética:
Enfermedades monogénicas.
Diversos factores ambientales pueden contribuir hasta 80% del riesgo de enfermedad.
La obesidad y diversos trastornos metabólicos son causados en parte por el estilo de vida y en parte por el genoma.
Es escaso el conocimiento que se tiene acerca de las marcas epigenéticas en las enfermedades no transmisibles.

Obesidad - Ingesta proteica elevada y baja en grasas

Una dieta alta en proteínas y baja en grasas en los lactantes, puede contribuir a la epidemia de obesidad; tiene efectos deletéreos en la salud:



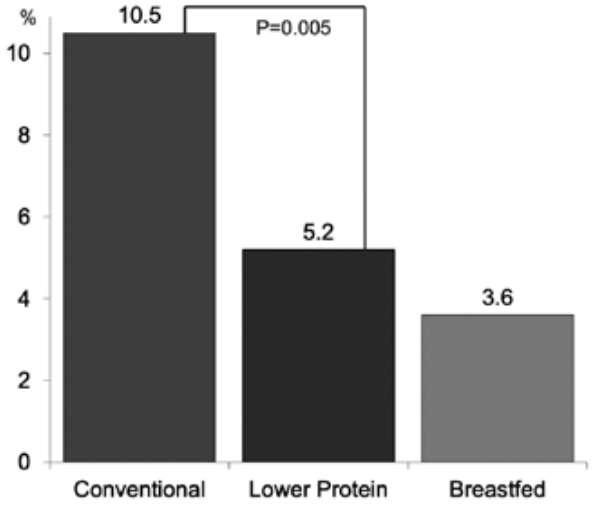
Dieta alta en proteínas y baja en grasas - Obesidad.

El consumo elevado de proteínas durante la infancia se ha relacionado con un riesgo elevado de obesidad subsecuente.
La mayor duración de la lactancia materna se asocia con una menor frecuencia de obesidad subsecuente (evaluación del IMC de los niños a los cinco años de edad).

La ingesta elevada de proteínas en los primeros meses de vida aumenta la concentración de aminoácidos estimuladores de la liberación de insulina y de IGF1, los cuales provocan una elevada ganancia de peso e inducen adipogénesis, causando un riesgo alto de obesidad y enfermedades no transmisibles asociadas.

La ingesta elevada de proteínas de la leche incrementa de manera marcada el riesgo a largo plazo de obesidad y adiposidad.
Los niños no alimentados con leche materna, deben recibir una fórmula con similar cantidad y calidad de

proteínas que la leche humana.
Se debe evitar la alimentación con fórmulas convencionales, que contienen cantidades elevadas de proteínas; más aún la ingesta de leche entera de vaca, que contiene tres veces más proteínas que la leche humana.



Lactancia materna, fórmula baja en proteínas y fórmula convencional - Obesidad.

Obesidad en niños alimentados con lactancia materna, fórmula baja en proteínas y fórmula convencional con altas concentraciones de proteína.

La mayor ingesta de proteínas en el primer año de vida, especialmente proteínas animales, se asocia con un mayor peso e IMC en la infancia.
Al comparar grupos de lactantes que en el primer año se alimentaban con leche de fórmula con alto o bajo contenido proteico (leches de inicio de 3.0 vs. 1.78 g/100 kcal; leches de continuación de 4.57 vs. 2.28 g/100 kcal), se observó un riesgo de obesidad 2.43 veces mayor al inicio de la edad escolar, en el grupo que consumió fórmulas con un alto contenido proteico.
Se recomienda la lactancia materna o una fórmula baja en proteínas hasta cumplir el año de edad.

Conclusiones:

* La OMS ha reportado que la obesidad representa la 5ta. causa de muerte a nivel global; es responsable del 44% de la epidemia de diabetes mellitus; 23% de la cardiopatía isquémica y 7 a 41% de ciertos tipos de cáncer.
* La nutrición y el estilo de vida durante el período de plasticidad en el desarrollo, a una edad temprana, tienen el potencial de programar metabólicamente a largo plazo, el tamaño y la composición corporal, la función, salud, rendimiento y riesgo de enfermedad.
* Una programación adecuada es importante para evitar la obesidad y enfermedades no transmisibles (ENTs) asociadas.

Referencias bibliográficas:

1) Novelli G, Biancolella M, Latini A, Spallone A, Borgiani P, Papaluca M. Precision Medicine in Non-Communicable Diseases. High Throughput 2020; 9 (1): 9010003.
2) Licher S, Heshmatollah A, van der Willik K, Stricker B, Ruiter R, de Roos E. Lifetime risk and multimorbidity of non-communicable diseases and disease-free life expectancy in the general population: A population-based cohort study. PLoS Med 2019; 16 (2): e1002741.
3) Moreno J, Collado M, Larqué E, Leis M, Sáenz M. The first 1000 days: An opportunity to reduce the burden

of noncommunicable diseases. Nutr Hosp 2019; 36: 218-232.
4) Beluska K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander D et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. Nutrients 2019; 11 (12): 2891.
5) Larqué E, Labayen I, Flodmark C, Lissau I, Czernin S, Moreno L. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. Nat Rev Endocrinol 2019; 15 (8): 456-478.
6) Donnelly J, Lindsay K, Walsh J, Horan M, O'Shea D. Perinatal inflammation and childhood adiposity - a gender effect? J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33 (7): 1203-1210.
7) de Souza R, Zulyniak M, Stearns J, Wahi G, Teo K, Gupta M. The influence of maternal and infant nutrition on cardiometabolic traits: novel findings and future research directions from four Canadian birth cohort studies. Proc Nutr Soc 2019; 78 (3):351-361.
8) Zheng M, Cameron A, Birken C, Keown C, Laws R, Wen L. Early Infant Feeding and BMI Trajectories in the First 5 Years of Life. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (2): 339-346.
9) Zheng M, Bowe S, Hesketh K, Bolton K, Laws R, Kremer P et al. Relative effects of postnatal rapid growth and maternal factors on early childhood growth trajectories. Paediatr Perinat Epidemiol 2019; 33 (2): 172-180.
10) Morel K, Nichols K, Nong Y, Charles N, Price S, Taveras E et al. Parental and Provider Perceptions of Sugar-Sweetened Beverage Interventions in the First 1000 Days. Acad Pediatr 2019; 19 (7): 748-755.
11) Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming-The important first 1000 days. Acta Paediatr 2020; 109 (3): 443-452.
12) Mikkelsen B, Williams J, Rakovac I, Wickramasinghe K, Hennis A, Shin H et al. Life course approach to prevention and control of non-communicable diseases. BMJ 2019; 364: l257.
13) Koletzko B, Demmelmair H, Grote V. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. Semin Perinatol 2019 ;43 (7): 151153.

DESVENTAJAS DEL CONSUMO DE LECHE DE VACA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

Aspectos importantes:

La leche entera de vaca no puede considerarse un sucedáneo de la leche humana durante los primeros meses de vida por diversas razones:

1) Riesgo de obesidad.- La ingestión elevada de proteínas en lactantes propicia una correlación significativa entre el peso y las concentraciones séricas de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); se ha observado que esta hormona estimula el crecimiento linear e incrementa el riesgo de obesidad.

2) Carga renal excesiva de solutos.- La cantidad de proteínas y nutrimentos inorgánicos que recibe un lactante alimentado con leche entera de vaca es muy superior a sus necesidades nutrimentales, y este exceso de carga renal de solutos debe ser excretado por la orina, lo cual puede ser un riesgo, especialmente cuando la ingestión de líquidos es baja y/o existen pérdidas elevadas.

3) Anemia ferropénica.- La leche entera de vaca puede producir anemia por deficiencia de hierro en lactantes cuando reciben más de 500 mL de leche entera al día.

Leche humana:

La leche humana ofrece al niño el alimento ideal y completo durante los primeros seis meses de vida y sigue siendo la óptima fuente de lácteos durante los primeros dos años, al ser complementada con otros alimentos. La leche humana tiene características propias que la diferencia significativamente de la leche de vaca.

Ningún alimento es mejor que la leche materna en cuanto a calidad, consistencia, temperatura, composición y equilibrio de sus nutrientes. Cambia su composición y se adapta a los requerimientos del niño. Adaptaciones metabólicas de la madre permiten un máximo aprovechamiento de sus reservas y de los alimentos ingeridos.

La composición de la leche se va adecuando a las necesidades del niño, a medida que éste crece y se desarrolla. Permite una maduración progresiva del sistema digestivo, preparándolo para recibir oportunamente otros alimentos.

Diferencias entre la leche humana y la leche de vaca:

Nutrimento	Leche humana	Leche de vaca
Energía (kcal/L)	726	627
Proteínas (g/L)	10	34
Grasas (g/L)	39	37
Hidratos de carbono (g/L)	72	48
Calcio (mg/L)	280	1219
Fósforo (mg/L)	140	959
Sodio (mg/L)	160	950
Potasio (mg/L)	530	890
Hierro (mg/L)	0.5	0.4
Carga renal solutos (mOsm/L)	73	226

Leche de vaca:

I) Hidratos de carbono:

Lactosa y oligosacáridos de la leche humana.- En la leche materna, el principal hidrato de carbono es la lactosa, presente en mayor cantidad que en la de vaca. Este azúcar es transformado en ácido láctico que favorecerá, a su vez, la absorción del calcio, hierro, fósforo y otros minerales. Su concentración no varía, a pesar de las modificaciones dietéticas y las condiciones nutricionales de la madre.

El resto de azúcares de la leche de la mujer (oligosacáridos) favorecen el crecimiento del Lactobacillus bifidus, bacterias que generan un medio intestinal ácido, fundamentales para inhibir el crecimiento de determinados microorganismos patógenos.

II) Lípidos:

Ácidos grasos esenciales.- La leche de vaca presenta menor cantidad de ácidos grasos esenciales, lo que se relaciona con alteraciones en el neurodesarrollo y función visual del lactante.

La leche materna contiene más de 70 diferentes ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, de gran importancia para el desarrollo del sistema nervioso. La leche de vaca tiene escasa cantidad de ácidos grasos esenciales, linoleico y linolénico.

Grasa saturada.- En la leche de vaca se evidencia mayor cantidad de grasa saturada, lo que se asocia a un mayor riesgo a presentar enfermedades cardiovasculares.

Por otro lado, la leche de vaca tiene mayores concentraciones de ácidos grasos de cadena corta y mediana y más cantidad de la porción caseína que de lactoalbúmina; esta combinación la hace ser difícil de digerir por el lactante, por lo que el vaciamiento gástrico es significativamente más prolongado en un niño que recibe leche de vaca que el que recibe leche materna (4 horas vs. 1 hora).

La grasa de la leche materna es absorbida más eficientemente que la grasa de la leche de vaca debido a que las micelas que la constituyen son más pequeñas y a la lipasa, presente en la leche humana, que se activa en presencia de sales biliares, mecanismo que facilita la digestión de las grasas en el recién nacido, cuyas enzimas pancreáticas no están plenamente desarrolladas.

III) Proteínas:

Cantidad de proteínas.- La mayor cantidad de proteína en la leche de vaca, aumenta la carga renal de solutos, con riesgo de deshidratación en algunos casos.
Excede los requerimientos de proteína de los lactantes.

El contenido total de proteínas en la leche humana es de 0.9 g/100 ml, lo que cubre los requerimientos del lactante sin producirle una sobrecarga renal de nitrógeno; en la leche de vaca el contenido de proteínas es superior, 3.1 g/100 ml.
La leche humana tiene mayor cantidad de nitrógeno no proteico que la leche de vaca. Este nitrógeno no puede ser procesado en presencia de glicina, un aminoácido que está presente en la leche de vaca. Al suplementar la leche materna con leche de vaca, se interfiere este delicado mecanismo de transformación del nitrógeno no proteico en proteínas.

Sobrepeso y obesidad.- La introducción temprana de la leche entera de vaca, antes de los 12 meses de edad, se asocia al desarrollo de sobrepeso en el niño y enfermedades crónico - degenerativas como la diabetes.

El consumo elevado de proteínas, que represente más del 15% de la energía total, se relaciona con el riesgo de sobrepeso y obesidad en años posteriores de la vida.
La excesiva ingesta proteica incrementa la síntesis de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el cual participa en la programación del sobrepeso y obesidad.

La ingesta de una cantidad mayor de proteínas en los primeros meses de vida se asocia a un aumento del IGF-1, asociado al incremento de la adiposidad infantil y un adelanto en la edad del rebote adiposo, relacionado a un mayor consumo proteico en los primeros años de vida.
La nutrición en etapas tempranas de la infancia puede influir en los resultados posteriores de salud, incluyendo el sobrepeso a través de una "programación" del metabolismo. Las revisiones sistemáticas describen que la lactancia materna se asocia con una reducción en el riesgo de sobrepeso y obesidad más adelante. Los lactantes alimentados con leche materna son más delgados que los que toman leche de vaca. El exceso de proteínas programa negativamente los principales componentes del síndrome metabólico en el niño (índice de masa corporal, presión arterial y lípidos sanguíneos), promoviendo la aceleración del crecimiento, mientras que un crecimiento más lento protege de la enfermedad cardiovascular.

Caseína.- La mayor proporción de caseína en la leche de vaca produce un vaciamiento gástrico lento, por su menor digestibilidad. En la leche de vaca, la porción caseína de las proteínas es más abundante que las proteínas del suero. Esto hace que la leche de vaca forme en el estómago del niño coágulos más grandes y de difícil digestión; permanecen en él un mayor tiempo y por lo tanto se vacían más lentamente, demorándose aproximadamente 4 horas.
La leche humana forma micelas pequeñas y blandas en el estómago; esto determina que el tiempo de vaciamiento gástrico sea mucho más rápido, aproximadamente 1.5 horas.

La proporcion de proteína de suero y caseína es de 70 y 30% respectivamente en la leche humana; en la leche de vaca es 82% caseína y 18% proteínas de suero, la relación se invierte completamente, lo anterior es relevante debido a que ambas fracciones tienen propiedades físico-químicas diferentes. La caseína es menos soluble y cuando no ha sido tratada tiende a formar coágulos. Las proteínas del suero son más solubles, se digieren más fácilmente y por lo tanto el vaciamiento gástrico es más rápido; además, la leche humana tiene además una proporción más alta de nitrógeno no proteico.

Beta lactoglobulina.- La mayor cantidad de beta lactoglobulina en la leche de vaca aumenta el riesgo de presentar enfermedades atópicas.

La beta lactoglobulina, porción proteica más importante del suero en la leche de vaca, tiene un gran potencial alergénico. La hipersensibilidad a la leche de vaca es responsable de alergias infantiles, debido a que la mucosa intestinal del lactante no tiene un mecanismo que impida el paso de proteínas enteras a la sangre. Se han encontrado anticuerpos en la sangre y en las deposiciones de niños alimentados con leche de vaca.

Alergia a la proteína de la leche.- Los lactantes pueden desarrollar alergia a la proteína de la leche por exposición temprana, debido a antígenos o macromoléculas que contiene.

Algunos factores que explican esta alergia:
a) Inmadurez de la barrera no específica o no inmunológica (mucosidad intestinal, peristalsis intestinal, enzimas digestivas, baja producción de ácido gástrico), que alcanza su madurez a los dos años de edad.

b) Inmadurez de la barrera inmunológica, puesto que en los primeros meses de vida se encuentran disminuidas las secreciones exocrinas de IgA e IgM.
c) Estructura del epitelio intestinal, que alcanza su madurez a los 2 años de edad.
d) La microflora intestinal, que en los lactantes alimentados con seno materno es predominantemente de Bifidobacterias, Lactobacillus, y tiene gran variedad de microorganismos en los primeros meses de vida.

Los síndromes alérgicos asociados con la leche de vaca incluyen gastroenteropatías, dermatitis atópica, rinitis, enfermedad pulmonar crónica, eosinofilia y alteración del crecimiento.
Los síntomas gastrointestinales incluyen cólicos, diarrea, sangre en las deposiciones, vómitos, pérdida de peso, malabsorción, colitis y alteración del crecimiento.

Un lactante puede ser alérgico a la caseína, a alguna de las proteínas del suero o a ambas fracciones. Sin embargo, la alergia a la proteína de leche de vaca es un cuadro que ocurre en lactantes, con una frecuencia estimada de alrededor del 2%. Los síntomas pueden empezar en las primeras semanas de vida y pueden manifestarse como síntomas cutáneos, respiratorios o gastrointestinales o, incluso, manifestarse en más de un órgano o sistema. La mayoría (entre 60 y 75%) de los lactantes afectos son tolerantes a los dos años y la cifra de tolerantes aumenta más lentamente a partir de esa edad.

Lactoferrina.- Constituye el 26% de las proteínas del suero de la leche humana y su concentración varía según la edad del niño y sus requerimientos de ésta. El contenido de lactoferrina en la leche de vaca es mínimo.

La lactoferrina tiene como propiedad principal la de unir fuertemente el hierro. En condiciones fisiológicas, tiene muy poco hierro unido y es capaz de fijar el que se encuentra en el medio, de tal forma que los microorganismos no disponen de él para su proliferación.

Asimismo se ha visto que la lactoferrina también puede tener un efecto bactericida al interaccionar con la pared de los microorganismos, desestabilizándola y causando su muerte. A través de estos dos mecanismos la lactoferrina puede desempeñar un papel esencial en la protección del lactante frente a infecciones gastrointestinales.

Lisozima.- En la leche humana constituye el 8% de las proteínas del suero; en la leche de vaca sólo se encuentra en trazas.

Muchas bacterias tienen sus paredes formadas en gran parte por polisacáridos complejos; la lisozima es capaz de romper los polisacáridos de estas paredes y destruir así a las bacterias.

La lisozima actúa de una forma general sobre el sistema inmune, potenciando la acción de los leucocitos; además, cuando se encuentra junto con la lactoferrina, ambas proteínas potencian mutuamente su actividad frente a los microorganismos.

Inmunoglobulinas.- La IgA es la principal inmunoglobulina de la leche humana y su concentración es de 100 a 140 mg/ 100ml. La leche de vaca contiene 3 mg/100 ml de IgA.

Las inmunoglobulinas, que se encuentran en mayor proporción en el calostro respecto a la leche, proceden de la sangre o son sintetizadas en la propia glándula mamaria. En las especies cuya placenta es impermeable al paso de proteínas, como es el caso de la vaca, las crías nacen desprovistas de anticuerpos, por lo que, para que puedan enfrentarse al ambiente hostil del exterior, la madre tiene que transferirles la inmunidad pasiva secretando las inmunoglobulinas en el calostro; desde el primer día de vida, la cría las absorbe íntegras a través

del intestino, que aún no es eficaz como barrera, transfiriéndolas a la sangre.

En el humano, los anticuerpos de la madre son capaces de atravesar la placenta, y de este modo el niño adquiere un cierto grado de inmunidad pasiva antes de nacer. Las inmunoglobulinas calostrales no se absorben, sino que permanecen en el tubo digestivo, al que protegen contra la colonización por microorganismos patógenos.

Otras diferencias:

Alfa lactoalbúmina.- Es la proteína del suero más abundante en la leche humana; en la leche de vaca sólo se encuentra en trazas.

El aminograma de la alfa lactoalbúmina es alto en aminoácidos esenciales, y tiene concentraciones mayores de taurina y cisteína. Entre las proteínas del suero, la alfa lactoalbúmina predomina en la leche humana a diferencia de la leche de vaca cuya concentración es principalmente de beta lactoglobulina.

Fenilalanina y tirosina.- Se encuentran en pequeña cantidad en la leche humana, mientras que en la leche de vaca se encuentran en mayor concentración. El recién nacido no dispone de las enzimas suficientes para una adecuada metabolización de estos aminoácidos, los que si se acumulan pueden llegar a ser tóxicos.

Cistina - metionina.- Están en relación 2:1 en la leche humana, semejante a las proteínas de los vegetales. La leche de vaca contiene alta concentración de metionina y muy baja de cistina. La metionina puede ser tóxica para el niño. El niño de pretérmino carece de la
enzima que transforma la metionina en cistina, por lo que es importante que en la leche materna se encuentre disponible como cistina.

Taurina.- Aminoácido esencial para el prematuro, no está presente en la leche de vaca.

IV) Nutrimentos inorgánicos:

Hierro.- El contenido de hierro de la leche materna es variable (10 a 160 ug/100 ml) y en la leche de vaca es de 70 ug/100 ml. El hierro de la leche humana se absorbe mejor que el de la leche de vaca. Esto determina que la anemia sea mucho menor en los niños amamantados, incluso con lactancia exclusiva por 6 meses. Por otra parte la leche de vaca puede producir microhemorragias en el tubo digestivo del lactante, condicionando una pérdida adicional de hierro.

La leche de vaca en la dieta del lactante puede causar microsangrados intestinales con pérdida de sangre oculta en heces por daño en la mucosa intestinal, que puede ocurrir en 40% de lactantes normales que reciben leche de vaca.

La leche entera de vaca no es una fuente significativa de ácido ascórbico y hierro; este hecho y los microsangrados intestinales elevan considerablemente el riesgo de causar anemia.
La leche de vaca no es una fuente importante de hierro, ya que contiene una cantidad baja de este elemento; además, el hierro de la leche de vaca es del tipo no hematínico, cuya absorción está sujeta a factores dietéticos que pueden inhibirla, tales como la caseína, el calcio, las proteínas del suero y los fosfatos. Otra desventaja es que contiene poco ácido ascórbico, mismo que aumenta la absorción del hierro, por lo que su consumo debe ser óptimo.

La leche de vaca ofrece un buen aporte de calcio, el cual compite con la absorción de hierro no hematínico

en las células de las mucosas intestinales. La más evidente de las manifestaciones de la deficiencia funcional de hierro es la anemia ferropriva o ferropénica en niños menores de un año, lo que se asocia con retraso del crecimiento y alteraciones en el desarrollo psicomotor y cognitivo.

En estudios en lactantes menores de 12 meses de edad que consumieron leche entera de vaca, se evidenciaron pérdidas intestinales aumentadas de sangre y ferropenia. Sólo cuando la introducción de la leche de vaca se produjo por encima del año de vida no se encontraron aumentos significativos de la concentración de hemoglobina en las heces.

Minerales.- Los minerales están en distinta proporción y osmolaridad en la leche de vaca y humana. Son más concentrados en la de vaca, lo que significa un riesgo de sobrecarga renal al recién nacido.
El alto contenido de nutrimentos inorgánicos da una alta carga de solutos renales, la que en ciertos casos puede causar deshidratación.

Calcio y fósforo.- Los niveles de calcio-fósforo son más bajos en la leche humana, pero la relación calcio-fósforo es mayor (2:4) que en la leche de vaca (1:3), lo que determina que los niveles plasmáticos de calcio en los recién nacidos amamantados sean mayores y quienes se alimentan con leche de vaca tengan riesgo de presentar hipocalcemia.

Sodio.- La leche de vaca contiene demasiado sodio y puede provocar hipernatremia si no se modifica para darla al lactante.

V) Vitaminas:

La leche de vaca presenta menor cantidad de vitaminas D, C y niacina.
Las vitamina A como beta-caroteno no existe y la vitamina E es escasa en la leche de vaca.

VI) Osmolaridad:

La osmolaridad de la leche de vaca (350 mosm) es significativamente mayor que la de la leche humana (286 mosm). En el niño que la ingiere genera una mayor carga renal en un período de la vida en que la función renal es inmadura. La baja osmolaridad de la leche materna determina que el niño amamantado no necesite una ingesta suplementaria de agua, en cambio el niño alimentado con leche de vaca debe recibir agua como complemento de su dieta.

La leche de vaca tiene una elevada carga de solutos, mayor que la de la leche humana, ya que tiene de dos a tres veces más proteína y nutrimentos inorgánicos como sodio, potasio, cloro y fósforo; además no es adecuada para la capacidad de filtración glomerular del lactante. Lo anterior es causa de una mayor concentración urinaria y si el lactante no recibe la cantidad de líquidos adecuada o sufre altas pérdidas extrarrenales de agua, la capacidad del riñón de concentrar la orina en menores de un año es insuficiente para mantener un adecuado balance hídrico, causando deshidratación.

Hitos del desarrollo:

Se ha descrito la asociación entre la introducción de la leche entera de vaca antes del año de vida y el retraso de los hitos del desarrollo (comportamientos y destrezas físicas observadas en lactantes y niños a medida que crecen y se desarrollan) después del año de edad, lo cual constituye otra razón para recomendar el consumo de leche de vaca después de los 12 meses de vida.

Referencias bibliográficas:

1) Marangoni F, Pellegrino L, Verduci E, Ghiselli A, Bernabei R, Calvani R, Cetin I et al. Cow's Milk Consumption and Health: A Health Professional's Guide. J Am Coll Nutr 2019; 38 (3): 197-208.
2) Vásquez E. Primer año de vida. Leche humana y sucedáneos de la leche humana. Gac Med Mex 2016; 152 Suppl 1: 13-21.
3) Martínez A. Leche de vaca. Consumo en la infancia: controversias y evidencias.
Rev Pediatr Aten Primaria Supl 2015; 24: 25-9.
4) Bennett W, Hendrix K, Thompson R, Downs S, Carroll A. Early Cow's Milk Introduction is Associated with Failed Personal-Social Milestones After One Year of Age. Eur J Pediatr 2014; 173 (7): 887-892.
5) Galiano M, Moreno J. La leche de vaca en la alimentación del niño: ¿necesaria o causa de problemas? Pediatr Integral 2013; XVII (5): 371-376.
6) Thorisdottir A, Ramel A, Palsson G, Tomassson H, Thorsdottir I. Iron status of one-year-olds and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. Eur J Nutr 2013; 52: 1661-1668.
7) Agostoni C, Turck D. Is Cow's Milk Harmful to a Child's Health? Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53 (6): 594-600.
8) Thorsdottir I, Thorisdottir A. Whole Cow's Milk in Early Life. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2011; 67: 29-40.
9) Ziegler E. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. Nutr Rev 2011; 69 (Suppl 1): 37-42.
10) Guillén S, Vela M. Desventajas de la introducción de la leche de vaca en el primer año de vida. Acta Pediatr Mex 2010; 31 (3): 123-128.
11) Michaelsen K, Hoppe C, Lauritzen L, Molgaard C. Whole Cow's Milk: Why, What and When? Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007; 60: 201-219.
12) Ziegler E. Adverse Effects of Cow's Milk in Infants. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007; 60: 185-199.
13) Batista de Morais M, Siguiem D. Leite de vaca integral, fórmula para lactentes e anemia por deficiência de ferro. J Pediatr 2006; 82 (2): 161-162.
14) Oliveira M, Osorio M. Consumo de leite de vaca e anemia ferropriva na infância. J Pediatr 2005; 81 (5): 361-367

IMPORTANCIA DE LAS PROTEÍNAS EN LA ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE

Proteínas en la leche:

La leche humana contiene proteínas que proveen energía, aminoácidos esenciales y una variedad de componentes bioactivos que permiten el crecimiento y desarrollo normales durante la lactancia. Por otro lado, la lactancia materna reduce el riesgo de enfermedades crónicas en el adulto. Por todo lo anterior la leche humana es considerada el "gold standard" de la nutrición del lactante.

Sin embargo, se estima que sólo el 40% de los lactantes a nivel mundial se alimentan con leche humana en forma exclusiva, en los primeros seis meses de vida, por lo cual es importante que las fórmulas infantiles sean adecuados sustitutos de la leche humana, cuando las madres no produzcan leche o la lactancia materna esté contraindicada.

Las fórmulas infantiles tradicionales están basadas en proteínas de leche de vaca, debiendo ser importante que sean semejantes a las de la leche humana.

En la leche humana madura, la relación proteína de suero / caseína es 65 / 35; la cantidad de proteína es de 0.9 +- 0.2 g / dL y el contenido de aminoácidos es balanceado, con triptófano y cisteína.

La leche materna constituye una fuente ideal de nutrientes para los lactantes; es rica en proteína del suero, principalmente alfa-lactoalbúmina. La fórmula infantil tradicional provoca una ganancia ponderal más rápida en el lactante, presentando una mayor cantidad de proteína (2.2 g / 100 kcal) que la leche materna.

Aminoácidos de cadena ramificada:

La composición de la fórmula infantil tradicional es diferente: La concentración de proteína es de 1.26-2.05 g / dL, elevada para alcanzar las cantidades suficientes de aminoácidos esenciales y el rápido crecimiento infantil, porque las proteínas de la leche de vaca son limitadas en triptófano y cisteína. Por otro lado, la fórmula infantil tradicional contiene grandes concentraciones de beta-lactoglobulina (con gran proporción de aminoácidos de cadena ramificada), predominante proteína de suero de la leche de vaca, pero ausente en la leche materna.

Los niveles plasmáticos de aminoácidos en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles tradicionales son significativamente más elevados en comparación a los registrados en los niños alimentados con leche materna, especialmente las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada, leucina, isoleucina y valina, asociándose con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.
Estudios longitudinales recientes han reportado que niveles altos de aminoácidos de cadena ramificada son predictivos de diabetes.

Por otro lado, se ha reportado que también las enzimas catabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada y los intermediarios metabólicos, participan en la relación entre estos aminoácidos y la resistencia a la insulina. La vía catabólica de estos aminoácidos esenciales está constituida por más de 40 enzimas a nivel mitocondrial, las cuales juegan un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis de los aminoácidos.

La resistencia a la insulina en niños se asocia con un riesgo muy alto de diabetes tipo 2 en años posteriores de

la vida. Hace años se estudió ampliamente la relación entre el metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina; actualmente se relaciona también la resistencia a la insulina con alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.
Evidencia creciente indica que la elevada concentración de proteína en las fórmulas infantiles tradicionales provoca un rápido aumento de peso durante el primer año de vida.

Insulina e IGF-1:

En comparación a los niños que reciben leche materna, los lactantes alimentados con fórmula infantil tradicional presentan niveles plasmáticos elevados de aminoácidos de cadena ramificada, insulina y factor de crecimiento similar a la insulina IGF1 (IGF-1).
Los aminoácidos de cadena ramificada son estimulantes fisiológicos de la secreción de insulina y ésta junto al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) poseen efectos anabólicos y estimulantes de la adipogénesis. Estas alteraciones endocrinas constituyen los mecanismos subyacentes del aumento de peso acelerado observado en los lactantes alimentados con fórmula infantil tradicional.

Obesidad:

Los lactantes alimentados con una leche de fórmula tradicional por su elevado contenido de proteína, ganan peso más rápido que los alimentados con leche materna.
La ganancia excesiva de peso provoca una programación metabólica asociada a una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad en los años posteriores.
La rápida ganancia de peso en la lactancia se ha asociado estrechamente con un riesgo mayor de obesidad y sus comorbilidades en años posteriores de vida.

La ganancia rápida de peso del lactante, ascendiendo en poco tiempo a percentiles superiores en la tabla de crecimiento, se asocia a obesidad y alteraciones metabólicas posteriores.
También se ha evidenciado que es diferente la composición corporal - adiposidad en lactantes alimentados con leche materna en comparación a aquellos alimentados con fórmulas infantiles tradicionales con un contenido proteico mayor.

Es importante un contenido bajo de proteínas en las fórmulas infantiles para evitar la ganancia excesiva de peso y la disminución del riesgo de efectos adversos en la salud (obesidad y comorbilidades) en la vida futura.
La lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad, previene la emaciación, falta de crecimiento y morbilidad elevada en los lactantes.
Los niños alimentados con leche materna reciben menos proteínas que los alimentados con fórmulas tradicionales de inicio / de continuación.
Los lactantes alimentados con un menor consumo de proteínas presentan menos posibilidad de convertirse en obesos en años posteriores.

Programación metabólica temprana de la salud y enfermedad:

Los recién nacidos a término que ganan rápidamente peso durante los primeros meses de vida presentan un mayor riesgo de desarrollar: Obesidad en la niñez, adolescencia y adultez, asociada con: Trastornos metabólicos, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.
La nutrición durante la gestación y primeros años de vida induce efecto a largo plazo en la salud, en los años posteriores de vida, incluyendo el riesgo de enfermedades no comunicables como la obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular: “Programación metabólica temprana de la salud y enfermedad a largo plazo” u

“orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad del adulto”.

La hipótesis de la proteína temprana hace referencia al hecho que la ingesta elevada de proteínas en una leche de fórmula aumenta la circulación de ciertos aminoácidos, los cuales estimulan la secreción de insulina y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo1 (IGF-1), hormonas anabólicas que promueven la ganancia de peso y tejido adiposo.
La nutrición y el metabolismo durante los períodos de desarrollo precoz pueden tener un impacto en la citogénesis, organogénesis y respuestas metabólicas y endocrinas, como también en la modificación epigenética de la expresión genética, modulando la salud de años posteriores.
Se han estudiado los orígenes del desarrollo de la adiposidad: La programación temprana puede contribuir a la transmisión intergeneracional de obesidad y sus consecuencias.

Consumo de proteínas en la leche:

Varios trabajos han reportado que la alimentación en los primeros meses de vida afecta la salud y el desarrollo posterior de los niños; se ha asociado el consumo elevado de proteínas durante el primer año de vida y el riesgo posterior de sobrepeso.
Las recomendaciones dietéticas actuales sugieren una ingesta inferior de proteínas, en comparación a guías alimentarias anteriores.
La disminución del consumo total de proteínas, en la dieta de los lactantes, se ha descrito como un factor en la prevención de obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

La disminución del contenido de proteína en la fórmula y el incremento de la proporción de alfa-lactoalbúmina, resulta en concentraciones plasmáticas de aminoácidos en el lactante, similares a las observadas en aquellos niños alimentados con leche materna.
Los lactantes que reciben leche de fórmula enriquecida con alfa-lactoalbúmina presentan un patrón de crecimiento similar al registrado en los alimentados con leche materna.

Los trabajos publicados referentes a la composición corporal y crecimiento de los lactantes, indican que la lactancia materna y el uso de fórmulas con baja cantidad de proteínas, contribuyen en la prevención de la ganancia rápida de peso durante los primeros meses de vida y obesidad ulterior.

Analizando todas las variables alimenticias, la proteína juega un rol clave en la regulación del peso en el lactante.
Los lactantes no alimentados con leche materna deben recibir una fórmula con la cantidad de proteínas aproximada a la de la leche materna.
La alimentación en base a fórmulas con menor contenido proteico, en lugar de fórmulas tradicionales, constituye una intervención nutricional que reduce el riesgo de sobrepeso y obesidad ulteriores en los niños.
La reducción del contenido proteico en la fórmula infantil, se asocia a un menor depósito de grasa visceral, preperitoneal, en el lactante, con menos consecuencias metabólicas adversas y depósito de grasa corporal, hasta la edad escolar.

Los lactantes que consumen una fórmula con contenido bajo de proteínas, presentan un crecimiento similar al de los niños alimentados con leche materna, a diferencia de los lactantes que se alimentan con fórmula con contenido elevado de proteínas, los cuales aumentan rápidamente de peso - factor de riesgo de sobrepeso ulterior.

La fórmula infantil con contenido reducido de proteínas se relaciona con considerables beneficios de salud y económicos.

Período crítico:

La nutrición durante las etapas tempranas de la vida puede influir en el desarrollo y en la aparición de enfermedades en la edad adulta, lo cual tiene importantes implicaciones clínicas y de salud pública.
Lucas (1991) propuso que el término "programación" se aplicara cuando un estímulo en un periodo sensible del desarrollo ("periodo crítico") ocasionase efectos a largo plazo o de por vida en un individuo.
La nutrición durante las etapas tempranas es capaz de modular el crecimiento y el desarrollo funcional del organismo y puede ejercer efectos de programación metabólica precoz que perduren a lo largo de la vida.
Los estudios de intervención en nutrición temprana han reportado que actuaciones en la etapa posnatal inmediata, contribuyen a modificar el crecimiento y la ganancia ponderal a mediano y largo plazo.

Epigenética - Los 1.000 primeros días:

La nutrición temprana es un determinante importante del desarrollo y de la función de órganos y sistemas; es un factor para la prevención de las enfermedades no transmisibles (ENT) y la mejora de la salud futura.
La obesidad es un factor metabólico de riesgo para el desarrollo de otras ENT: Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, problemas musculoesqueléticos, alteraciones del sueño y diabetes tipo 2.
La prevención temprana constituye una estrategia prioritaria para reducir la prevalencia de las ENT, ya que no existen tratamientos para sus causas.
Al igual que la expresión génica puede variar en función del órgano o tejido, también se ve influenciada por los factores ambientales (epigenética), pudiendo provocar cambios estables de gran impacto en la susceptibilidad del individuo a desarrollar ENT.
Como durante los primeros 1.000 días de vida la expresión génica es intrínsecamente flexible, la posibilidad de intervención para prevenir o revertir los cambios epigenéticos en este periodo de mayor plasticidad representa una ventana de oportunidad.
La actuación sobre la alimentación en este periodo puede contribuir a disminuir la frecuencia de estas enfermedades.

Revisiones sistemáticas concluyeron que la ingesta alta de energía y proteínas, particularmente proteína láctea se asocia con un aumento del índice de masa corporal (IMC) infantil.
Limitar el consumo de proteínas constituye un enfoque potencialmente importante para reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia.
La administración de una fórmula infantil con contenido reducido de proteínas, evita el sobrepeso, el incremento del índice de masa corporal y de adiposidad, según diversos estudios que evaluaron estos parámetros en escolares.

Conclusiones:

Los niños sin lactancia materna deben recibir una fórmula infantil que contenga proteínas, en cantidad y calidad similares a la leche humana.
El consumo de una fórmula infantil elevada en proteínas, incrementa el riesgo a largo plazo de obesidad y adiposidad.
El lactante debe evitar el consumo de leche de vaca no modificada (con cantidad elevada de proteínas).
Es importante promocionar una fórmula infantil baja en proteínas hasta cumplir el año de edad, cuando las madres no produzcan leche o la lactancia materna esté contraindicada; recordando siempre que la leche humana

es considerada el “gold standard” de la nutrición del lactante.

Referencias bibliográficas:

1) Moreno J, Collado M, Larqué E, Leis R, Saenz M, Moreno L. The first 1000 days: an opportunity to reduce the burden of noncommunicable diseases. Nutr Hosp 2019; 36 (1): 218-232.
2) Haschke F, Binder C, Huber M, Haiden N. Early Life Nutrition, Growth Trajectories, and Long-Term Outcome. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2019; 90: 107-120.
3) Koletzko B, Godfrey K, Poston L, Szajewska H, van Goudoever J, de Waard M et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. Ann Nutr Metab 2019; 74 (2): 93-106.
4) Lind T, Johansson U, Öhlund I, Lindberg L, Lönnerdal B, Tennefors C et al. Study protocol: optimized complementary feeding study (OTIS): a randomized controlled trial of the impact of a protein-reduced complementary diet based on Nordic foods. BMC Public Health 2019; 19 (1): 134.
5) Oropeza Ceja L, Rosado J, Ronquillo D, García O, Camaño M, García Ugalde C et al. Lower Protein Intake Supports Normal Growth of Full-Term Infants Fed Formula. Nutrients 2018; 10 (7): E886.
6) Wu X, Jackson R, Khan S, Ahuja J, Pehrsson P. Human Milk Nutrient Composition in the United States: Current Knowledge, Challenges, and Research Needs. Curr Dev Nutr 2018; 2 (7): 1093.
7) Layman D, Lönnerdal B, Fernstrom J. Applications for -lactalbumin in human nutrition. Nutr Rev 2018; 76 (6): 444-460.
8) Tang M. Protein Intake during the First Two Years of Life and Its Association with Growth and Risk of Overweight. Int J Environ Res Public Health 2018; 15 (8): E1742.
9) Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. Nutrients. 2019; 11 (2): E443.

PROBIÓTICOS Y SISTEMA INMUNE

Sistema inmune:

El sistema inmune puede ser dividido en dos tipos de respuestas inmunes, la innata y la adquirida.

La respuesta inmune innata es la primera respuesta frente a los patógenos; las células que participan son fagocitos (macrófagos, monocitos), neutrófilos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos y otras.
La respuesta innata es rápida pero no especializada; en general menos efectiva que la respuesta inmune adaptativa.

La respuesta inmune adaptativa tiene la habilidad de reconocer específicamente un patógeno y "recordar" si se expone nuevamente. Las células T son clave en el reconocimiento del antígeno y la coordinación de la respuesta inmune.

Las células T se agrupan en subtipos que coordinan diferentes respuestas inmunes; se dividen, didácticamente, en dos grupos celulares:
* Las células T citotóxicas (con receptor CD8), las cuales directamente destruyen las células infectadas y células tumorales.
* Las células T colaboradoras (Th) o auxiliares (con receptor CD4), importantes en coordinar las respuestas con otras células inmunes. Existen subtipos de células Th, según las citocinas que producen:
- Células Th1, que producen interferón gamma (IFN-gamma) e interleucina 2 (IL-2), importantes en las respuestas inmunes celulares y antivirales.
- Células Th2, que producen interleucinas IL-4, IL-5 e IL-3; participan en la respuesta humoral (anticuerpos) y respuestas antiparasitarias (además de las alérgicas).
- Células Th17, que producen IL-17A, IL-17F e IL-22, importantes por sus actividades antibacterianas y antimicóticas.
* Las células T reguladoras - Treg - (con receptor CD4), son vitales en el mantenimiento de la tolerancia inmune, permitiendo que el sistema inmune ignore lo que es inocuo.

Los otros linfocitos del sistema inmune adaptativo son las células B, responsables de la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), en respuesta específica a un antígeno. Pueden diferenciarse en células plasmáticas de vida corta, que producen Ig a corto plazo o pueden convertirse en células plasmáticas de vida larga.

Las Ig son moléculas patógeno-específicas, ayudando al sistema inmune a reconocer y destruir patógenos. Las células B se diferencian en células plasmáticas, que producen uno de los cinco tipos de Ig (IgM, IgD, IgG, IgA e IgE). Cada clase de Ig tiene un rol especializado.
* La IgM puede unirse al antígeno para que sea destruido por las células inmunes.
* El rol de la IgD no está aún esclarecido.
* La IgG es la clase predominante de las Ig y persiste por largos períodos, siendo importante en la eliminación efectiva de los antígenos.
* La IgA se encuentra en el plasma y en las superficies mucosas, protegiendo contra bacterias y virus, previniendo infecciones; tiene un rol importante en neutralizar antígenos alimentarios y colabora en el mantenimiento de la tolerancia inmune a antígenos alimentarios (previniendo el desarrollo de alergias alimentarias).
* La IgE participa en la eliminación de parásitos extracelulares (por ejemplo, helmintos), pero puede producirse

excesivamente frente a antígenos ambientales o alimentarios, teniendo un rol importante en la alergia mediada por IgE.
Las células T y B pueden especializarse convirtiéndose en "células de memoria", las cuales persisten permanentemente o por períodos muy prolongados, siendo capaces de reconocer el antígeno si nuevamente es encontrado, iniciando una respuesta inmune rápida, patógeno-específica.

Rol de la nutrición en la función inmune:

La nutrición adecuada y apropiada es requerida para una función óptima de todas las células, incluyendo las del sistema inmune.
Un sistema inmune "activado" incrementa la demanda de energía durante los períodos de infección, con un mayor gasto energético basal. Por eso es importante una nutrición adecuada para conseguir mejores respuestas inmunológicas contra patógenos.

La energía y nutrientes que requiere el sistema inmune proceden de fuentes exógenas (dieta) o endógenas (depósitos corporales), cuando las exógenas son insuficientes.
Algunos micronutrientes tienen roles específicos, en el desarrollo y mantenimiento de un sistema inmune efectivo, como el aminoácido arginina, esencial para la generación de óxido nítrico por macrófagos; por otro lado, la vitamina A y el zinc regulan la división celular, siendo esenciales para una respuesta proliferativa exitosa, en el sistema inmune.

Tejido linfoide asociado al tubo digestivo - GAL -:

La mayoría de las células inmunes en el cuerpo humano se encuentran en el tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT), reflejando la importancia de este tejido inmune en el mantenimiento de la salud.
Con la ingesta alimentaria el cuerpo se expone a una masiva estimulación antigénica; el sistema inmune debe ser capaz de proteger contra patógenos invasivos, mientras tolera las proteínas alimentarias y las bacterias comensales.

El GALT presenta una variedad de funciones inmunes. Las células dendríticas y las células M interactúan con el contenido intestinal, para que las células plasmáticas B, en la lámina propia, produzcan IgA, protegiendo contra patógenos.
Las placas de Peyer, regiones inmunes especializadas, ricas en células inmunes, permiten la comunicación entre las células del GALT, la propagación de señales al sistema inmune sistémico y el reclutamiento o eflujo de células inmunes.

En el lumen intestinal, el microbioma provee antígenos y señales con el potencial de interactuar con las células inmunes residentes y sistémicas.
La composición del microbioma intestinal cambia a lo largo de la vida, en respuesta a los componentes dietéticos y a factores ambientales como la exposición a antibióticos.

Las intervenciones dietéticas dirigidas al microbioma intestinal incluyen la administración de probióticos y prebióticos.

Los probióticos están definidos como microorganismos vivos, que cuando son consumidos en cantidades adecuadas, son beneficiosos a la salud del huésped.
Los prebióticos son sustratos selectivamente utilizados por los microorganismos del huésped, confiriendo beneficios a su salud; frecuentemente son compuestos no digeribles, como fructooligosacáridos y galactooligosacáridos.

Función inmune a lo largo de la vida:

El neonato tiene un sistema inmune inmaduro, con una producción pobre de anticuerpos y una baja respuesta proliferativa al cambio.
El desarrollo del sistema inmune está influido tanto por las prácticas alimentarias como por la exposición a factores ambientales.
La leche humana provee inmunidad pasiva, transfiriendo anticuerpos y citosinas; también contiene componentes que estimulan la maduración del GALT, ya que la leche humana es rica en oligosacáridos bifidogénicos.

Los oligosacáridos de la leche humana (HMOs), sintetizados a partir de la lactosa, en la glándula mamaria, presentan variaciones individuales y cambian a lo largo de la lactación. Confieren beneficios a la salud de los niños, inhibiendo la adhesión de los microorganismos a la mucosa intestinal y aumentando la producción de ácidos grasos de cadena corta por las bacterias del microbioma; por otro lado, inhibiendo la inflamación.
Otros componentes inmunes activos de la leche humana también participan en la maduración del sistema inmune, como el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento transformante.

Son varios los factores ambientales que influyen sobre el desarrollo del sistema inmune, como el uso de antibióticos y el tiempo de introducción de los alimentos.
Los primeros años de vida constituyen un período crítico en el desarrollo del sistema inmune, particularmente para la función de las células T, con el timo madurando y alcanzando sus máximas dimensiones respecto al peso corporal, en la infancia.

A lo largo de los años la función inmune va declinando, como se observa en adultos. Los ancianos son más susceptibles a las infecciones y presentan complicaciones más severas que los jóvenes. El deterioro de los sistemas inmunes innato y adquirido se denomina inmunosenescencia.

Probióticos:

El término probiótico deriva de la preposición (del latín) “pro” que significa “por” y de la palabra (del griego) “biotic” que significa “vida”.
Los probióticos son microorganismos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped.
Son microorganismos que cuando se administran por vía oral, por varias semanas, pueden incrementar el número de bacterias beneficiosas en el intestino, asociadas con potenciales beneficios del intestino, como también con la modulación del sistema inmune.

Se han reportado como beneficios a la salud, con la administración de probióticos, el mantenimiento de la barrera intestinal, el antagonismo a la adhesión de patógenos a los tejidos del huésped y la producción de diferentes metabolitos como vitaminas, ácidos grasos de cadena corta y moléculas que actúan como neurotransmisores del eje microbiota -intestino - cerebro.

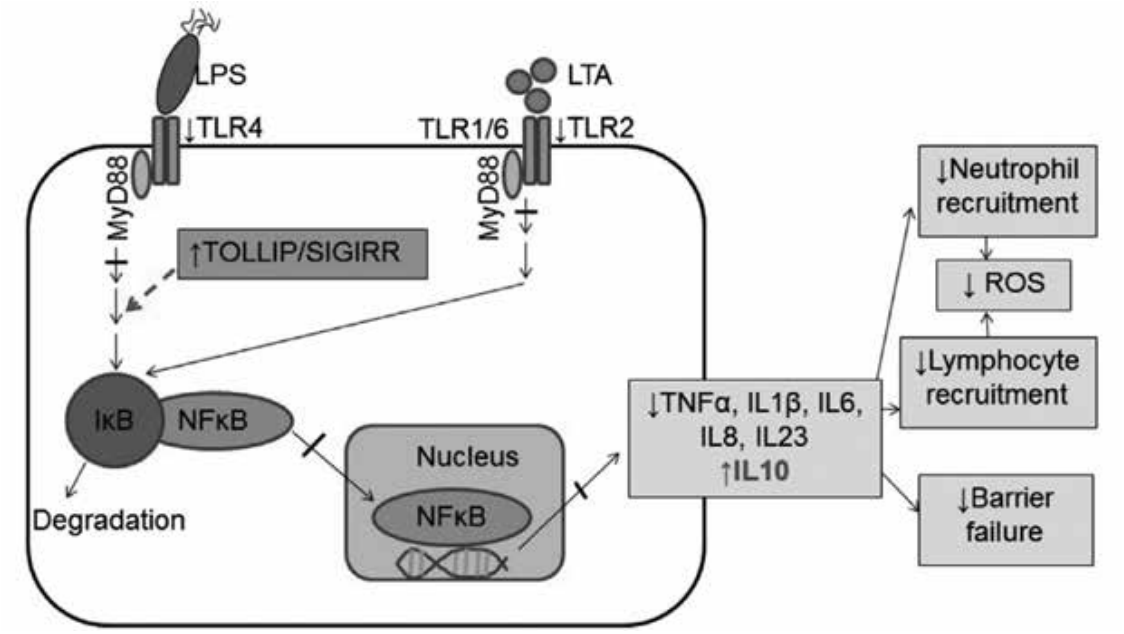
Clases de probióticos:

* Bacterias ácido lácticas.- Bacterias Gram-positivas, no patogénicas, no toxigénicas, fermentadoras, asociadas con la producción de ácido láctico desde los carbohidratos.
Crecen anaeróbicamente, pero a diferencia de otros anaerobios, pueden crecer en la presencia de oxígeno. Incluyen Lactobacillus (rhamnosus, reuteri, casei, fermentum, plantarum, gasseri), Streptococcus (thermophilus,

salivarius) y Lactococcus.
* Bifidobacterias.- Son los primeros microorganismos en colonizar el tracto gastrointestinal. No son bacterias ácido lácticas. Incluyen Bifidobacterium (bifidum, longum, animalis, breve).
* Bacterias formadoras de esporas: Denominadas también endosporas; son formas inactivas de bacterias, altamente resistentes a las influencias físicas y químicas. Las esporas tienen un alto rango de supervivencia. Incluyen Bacillus (subtilis, coagulans).
* Hongos: Incluyen el Saccharomyces boulardii.

Probióticos e inflamación:

Mediante diversos mecanismos los probióticos modulan los sistemas inmunes innato y adaptativo.



Probióticos: Inhibición de los efectos proinflamatorios - Receptores TLR4 y TLR2.

Los probióticos inhiben los efectos proinflamatorios de la estimulación de los receptores tipo Toll TLR4 y/o TLR2, al interrumpir diversas vías (en la gráfica, pequeñas líneas sólidas que atraviesan las flechas que indican las vías de señalización).

Se ha reportado que los Lactobacillus inducen precozmente cambios en las señales proinflamatorias de los receptores TLR2, traslocación del factor nuclear kappa B (NFkB) y la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF alfa), interleucinas Il-8 e Il-6, produciendo un incremento de la fagocitosis y la actividad antibacteriana de los macrófagos contra la E. coli, S. aureus y S. typhimurium.

Por otro lado, los probióticos influyen en la producción de citosinas antiinflamatorias y otros mediadores. Diversas cepas de Lactobacillus incrementan la interleucina IL-10 en una variedad de células (nódulos linfáticos mesentéricos, tejido mucoso, monocitos, etc.).

Sobre el sistema inmune adaptativo, la acción de los probióticos ha sido menos estudiada; se describió que restauran las subpoblaciones de células B y T en la lámina propia, cuando han sido reducidas por tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro.

Probióticos y sistema inmune:

Los probióticos pueden regular las respuestas inmunes de la mucosa, aumentan la actividad de los macrófagos y modulan la expresión de los genes asociados a la actividad de los macrófagos.

Por otro lado, los probióticos interactúan con los receptores tipo Toll (TLRs), regulando la expresión del factor nuclear kappa B (NF)-kB y citosinas proinflamatorias.

Adicionalmente, los niveles de citosinas antiinflamatorias e inmunoglobulinas, la proliferación de células inmunes y la producción de citosinas por células T, son moduladas cuando se administran probióticos.

Los probióticos pueden incrementar la inmunidad innata (primera línea de defensa), aumentando la secreción de inmunoglobulinas, proteínas antimicrobianas, actividad fagocítica y actividad de las células asesinas naturales.
También incrementan la inmunidad adquirida, mejorando la presentación de antígenos y la función de los linfocitos T y B para neutralizar patógenos y células infectadas por virus.

Funciones de los probióticos en el sistema inmune:

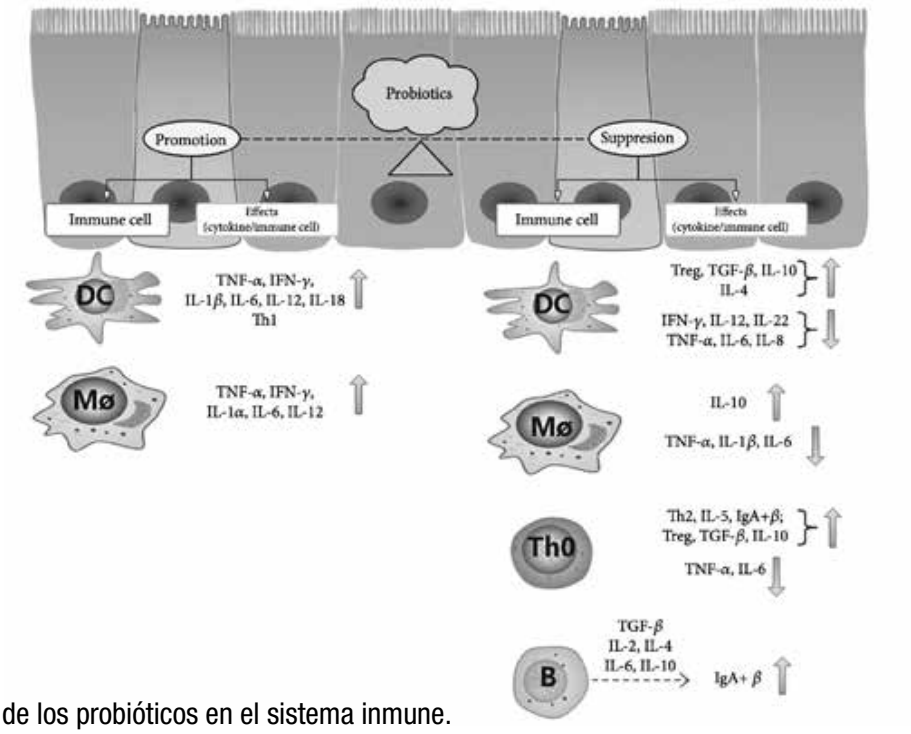
Los probióticos pueden actuar en todo el organismo, vía sistema inmune.
En el GALT (tejido linfoide asociado al intestino) los probióticos y las sustancias antigénicas de sus metabolitos son fagocitados, por las células M, formando endosomas; los antígenos liberados son transportados a los nódulos linfáticos locales, activando las células B y T, diferenciándolas en subpoblaciones efectoras, iniciando la liberación de las citosinas correspondientes con funciones inmunes diferentes.

Los mecanismos de los probióticos incluyen:

1) Aumento de las barreras química y biológica en el tracto gastrointestinal y regulación del balance de la microbiota intestinal:
- Efecto ocupante de espacio, competición o antagonismo.
- Secreción de sustancias antibacterianas (ej. bacteriocinas).
- Aumento de actividad de enzimas digestivas, ácidos orgánicos.
- Mantenimiento de la función de las células epiteliales intestinales:
Prevención de la adhesión de bacterias patógenas e inhibición de su crecimiento.

2) Incremento de la síntesis proteica en las uniones estrechas entre las células epiteliales:
Estímulo de la expresión y secreción de glucoproteínas mucosas:
Aumento de la integridad de las células epiteliales intestinales (barrera mecánica):
Prevención del desplazamiento de bacterias intestinales y endotoxinas.

3) Regulación de la inmunidad innata y adaptativa, incluyendo la promoción del desarrollo y maduración del sistema inmune.
- Aumento de la viabilidad de macrófagos y células asesinas naturales.
- Estímulo de la secreción de inmunoglobulina IgA secretora.
- Activación de las respuestas inmunes mediadas por receptores tipo Toll (TLR) y NOD (NLR).
- Regulación de la respuesta inmune de las células colaboradoras Th1/Th2.
- Incremento de las células reguladoras (Treg) que secretan interleucina IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF)-B.

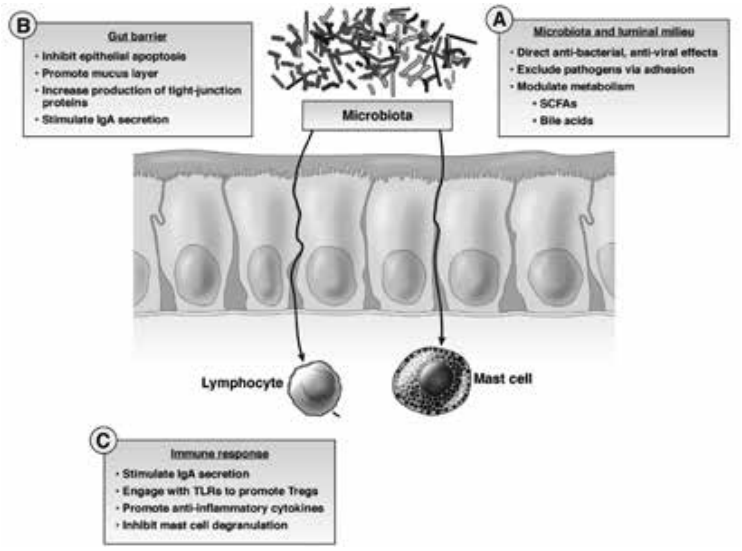


Funciones de los probióticos en el sistema inmune.

Probióticos en la salud digestiva:

Los probióticos a nivel del sistema inmune de la mucosa, vía receptores tipo Toll, promueven la diferenciación de las células T auxiliares tipo 1. Se incrementa la producción de anticuerpos, la actividad fagocítica y de las células asesinas naturales. Se inhibe la vía del factor nuclear kB (potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activas). Aumentan la producción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta y disminuyen la producción de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y la IL-8.
De esa manera, los probióticos semejan la tolerancia inducida por los microorganismos comensales y contrastan con la respuesta inflamatoria de los patógenos.

Los probióticos tienen un rol beneficioso en las infecciones intestinales ya que modulan la composición de la microbiota, inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas a través de la producción de bacteriocinas y la creación de un medio más ácido, hostil a las bacterias proinflamatorias.

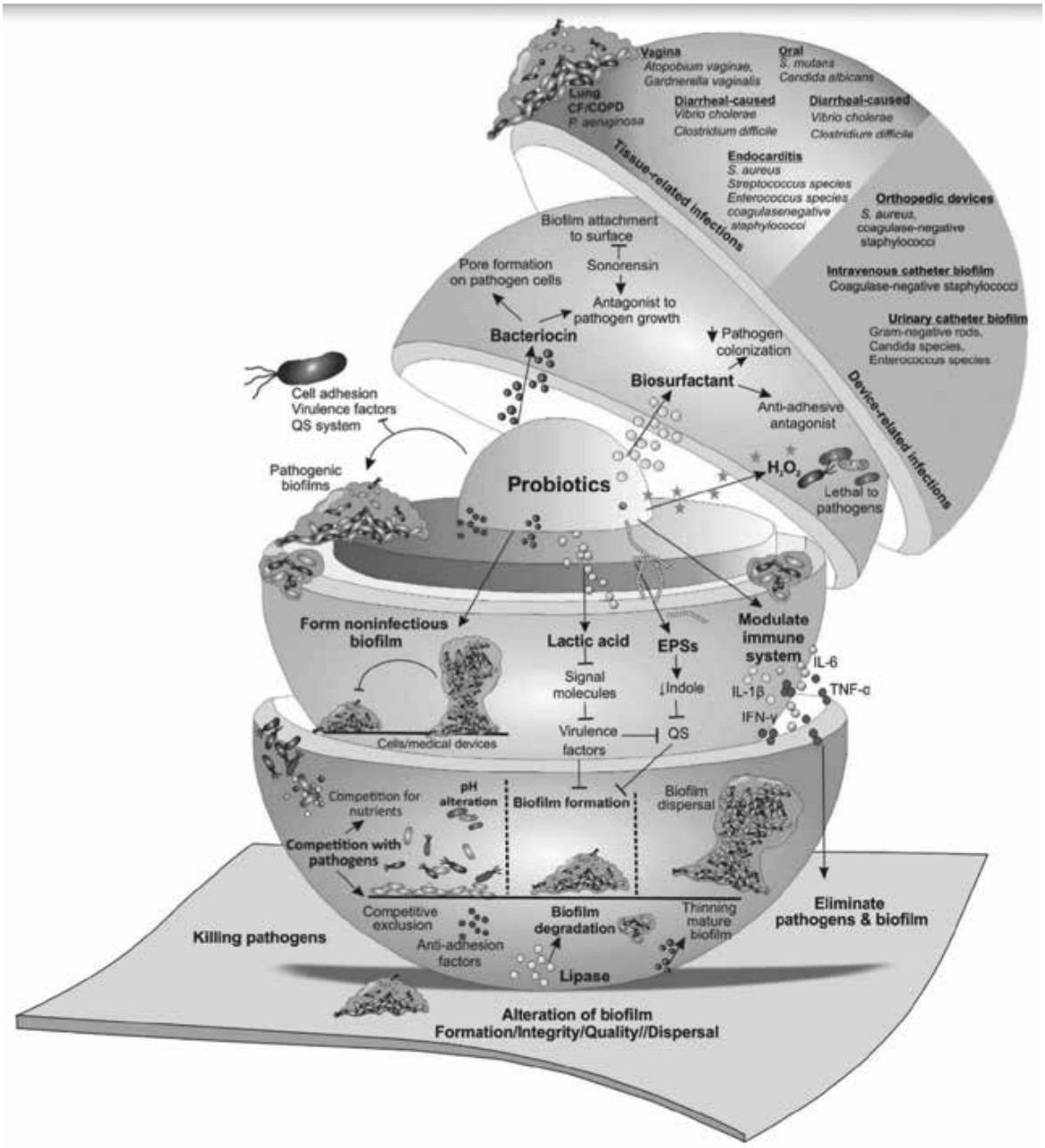


Mecanismo de acción de los probióticos.

Probióticos - Biofilms:

Diversos estudios han revelado que los probióticos pueden modificar la mucosa intestinal y las respuestas sistémicas inmunes, protegiendo contra patógenos.
Los géneros más importantes que se usan en las preparaciones de probióticos son los Lactobacillus y los Bifidobacterium, los cuales tienen una función inmune, interactuando con la microbiota intestinal, mejorando la absorción de nutrientes y la salud del huésped en general.

Un biofilm es una aglomeración de microorganismos en sustancias bióticas y abióticas; la formación del biofilm está programada por mecanismos complejos, pasando por diferentes estadios, desde la adherencia de gérmenes hasta la maduración y liberación de células desde la matriz; las células bacterianas se asocian a resistencia a los antibióticos.
Los probióticos inhiben el crecimiento de patógenos, la adhesión y la agregación de los mismos, modulando de esa manera la ecología de los biofilms.



Acción de los probióticos sobre los biofilms.

Los probióticos también ejercen actividades antimicrobianas contra patógenos del tracto gastrointestinal, disminuyendo el pH luminal, compitiendo por los sitios de adhesión y por los nutrientes, además de producir agentes antimicrobianos como las bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y ácidos orgánicos, acciones efectivas en el manejo de los biofilms.

Se ha reportado que el L. rhamnosus secreta biosurfactantes que rompen la membrana o la conformación de proteínas de Candida albicans, causando lisis celular; interfiere con la formación de hifas y no permite la interacción entre las células.
En infecciones por diversas especies de Salmonella y E. coli se ha descrito que varias lectinas son importantes en la capacidad de adhesión del L. rhamnosus a las células epiteliales del aparato gastrointestinal.

Por otro lado, diversos análisis han demostrado que probióticos como los Lactobacillus pueden disminuir significativamente el riesgo de diarrea asociada a C. difficile.
También se han estudiado las habilidades de los Lactobacillus para inhibir la formación de biofilms y dispersar los biofilms preformados de Vibrio parahaemolyticus y V. cholerae.

Probióticos y permeabilidad intestinal:

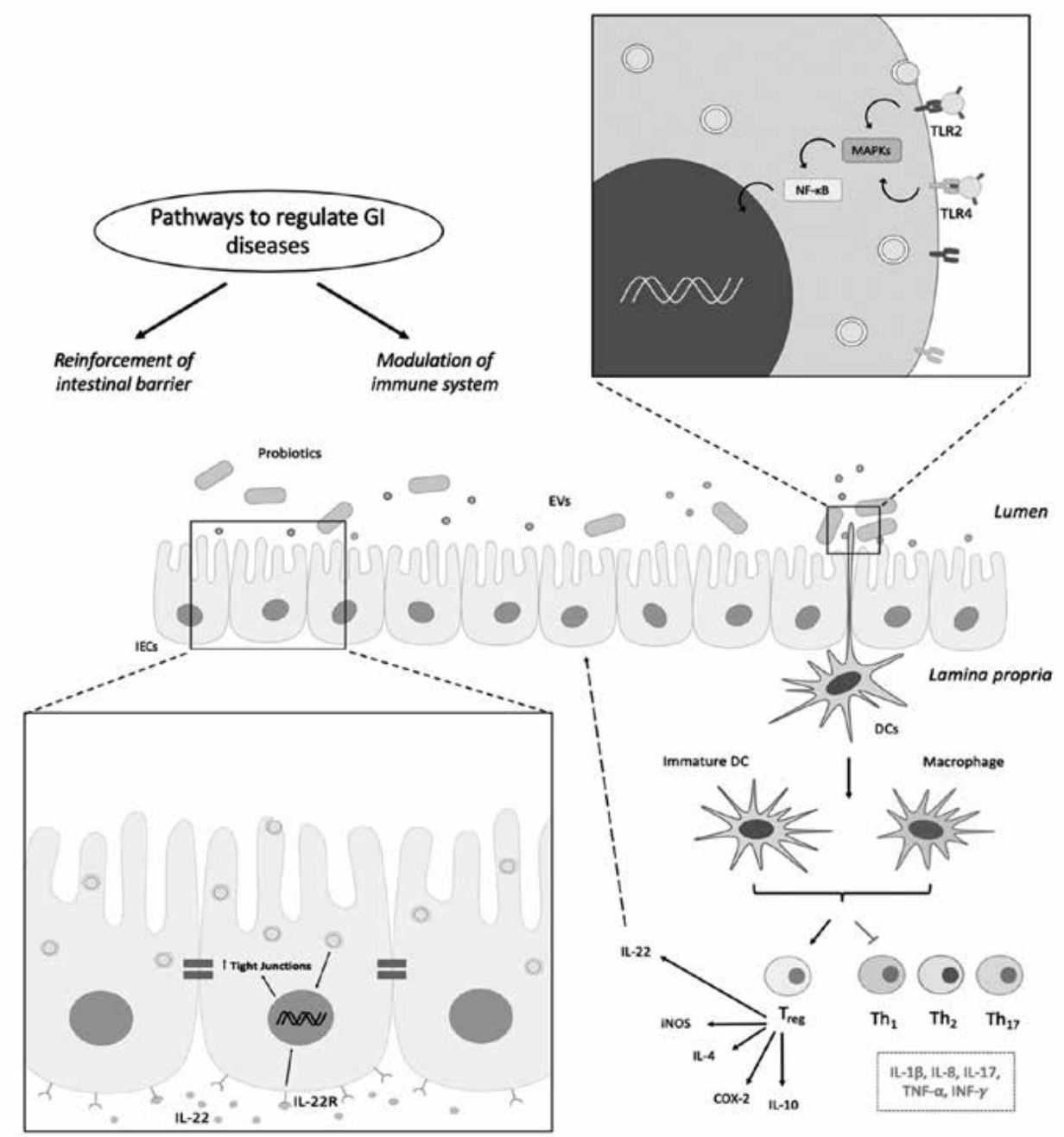
El intestino es una superficie amplia en contacto con sustancias ambientales, desempeñando un rol importante en la defensa contra la infección.
La principal función intestinal es la absorción selectiva de nutrientes; simultáneamente previene la invasión de patógenos.
La barrera intestinal consiste en una capa de células epiteliales (enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas y linfocitos intraepiteliales), las uniones estrechas entre estas células, la capa de mucus y la actividad de las células inmunes de la lámina propia (linfocitos, macrófagos y células dendríticas), que limitan la traslocación bacteriana.

Los probióticos atenúan la mayor permeabilidad intestinal, en varios procesos que lesionan la mucosa, incluyendo la enterocolitis necrotizante, el tratamiento antibiótico, la dieta rica en grasas y la quimioterapia.
Son dos los mecanismos que dañan la mucosa, la alteración de la capa de mucus y las alteraciones de las proteínas de las uniones estrechas.
Varios probióticos aumentan el espesor de la capa de mucus e influyen en las uniones estrechas. Se ha reportado que el L. rhamnosus fortifica la integridad de las uniones estrechas.

Vesículas extracelulares derivadas de los probióticos:

Los probióticos y el huésped pueden interactuar de una manera directa, pero también la comunicación ocurre a través de vesículas extracelulares derivadas de los probióticos.
Estas vesículas son clave para las interacciones bacteria - bacteria y bacteria - huésped, ya que transportan una amplia variedad de componentes que pueden modular diferentes señales, incluyendo las que participan en la respuesta inmune.

Las vesículas extracelulares conforman un grupo altamente heterogéneo de estructuras membranosas derivadas de célula y que reciben diferentes nombres dependiendo de su origen, como exosomas.



Mecanismos de acción de vesículas extracelulares derivadas de probióticos.

Las vesículas extracelulares se interiorizan por células dendríticas, mediando la respuesta inmunomodulatoria a través de señales vía receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4).
Las células dendríticas activadas promueven la diferenciación de Th0 en Tregs, las cuales liberan citosinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-22, a la vez de disminuir la actividad de las citosinas inflamatorias.
Las vesículas extracelulares también interactúan con las células epiteliales intestinales, promoviendo la expresión proteica en las uniones estrechas y modulando la secreción de citosinas, reforzando la barrera intestinal. De esa manera previenen la traslocación de antígenos e inflamación subsecuente, además de preservar la homeostasis hidroelectrolítica.

Referencias bibliográficas:

1) Childs C, Calder P, Miles E. Diet and immune function. Nutrients 2019; 11 (8): 1933.
2) Jäger R, Mohr A, Carpenter K, Kerksick C, Purpura M, Moussa et al. Probiotics. J Int Soc Sports Nutr 2019; 16 (1): 62.
3) Halloran K, Underwood M. Probiotic mechanisms of action. Early Hum Dev 2019; 135: 58-65.
4) Zeng W, Shen J, Bo T, Peng L, Xu H, Nasser M et al. Probiotics and Fecal Microbiota Transplantation in Immunomodulation. J Immunol Res 2019: 1603758.
5) Quigley E. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 333-344.
6) Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan S, Sharifi S, Memar M, Zununi S. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. Infect Drug Resist 2020; 13: 659-672.
7) Molina J, Gálvez J, Rodríguez M. The Immunomodulatory Properties of Extracellular Vesicles Derived from Probiotics: A Novel Approach for the Management of Gastrointestinal Diseases. Nutrients 2019; 11: 1038.

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

OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA (HMO)

Oligosacáridos de la leche humana:

La leche humana es considerada el “gold standard” de la nutrición infantil durante los primeros meses de vida. Constituye la alimentación idónea para el recién nacido y el lactante, no sólo por su composición nutricional sino también por sus componentes bioactivos (inmunoglobulinas, complemento, citocinas, factores de crecimiento, lactoferrina, lacto-adherina, lisozima, mucina, oligosacáridos, enzimas y diversas sustancias con efectos antioxidantes), que le confieren protección frente a enfermedades a corto y largo plazo.

Los hidratos de carbono de la leche humana aportan entre el 40% y 50% de los requerimientos energéticos del lactante, siendo la lactosa el compuesto más abundante en la leche de los mamíferos; sin embargo, no es el único carbohidrato presente.

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) constituyen estructuralmente un grupo diverso de carbohidratos con reconocidos beneficios a la salud; son abundantes y específicos en la leche humana; además resistentes a la hidrólisis por las enzimas intestinales, alcanzando el colon, donde actúan como prebióticos.

Los hidratos de carbono de la leche humana (en concentraciones promedio de 55-70 g/L), constituidos por lactosa mayoritariamente, presentan concentraciones variables de HMO. Cuantitativamente los HMO representan el tercer mayor componente de la leche humana, sólo por detrás de la lactosa y de las grasas, con cifras próximas a las del componente proteico.

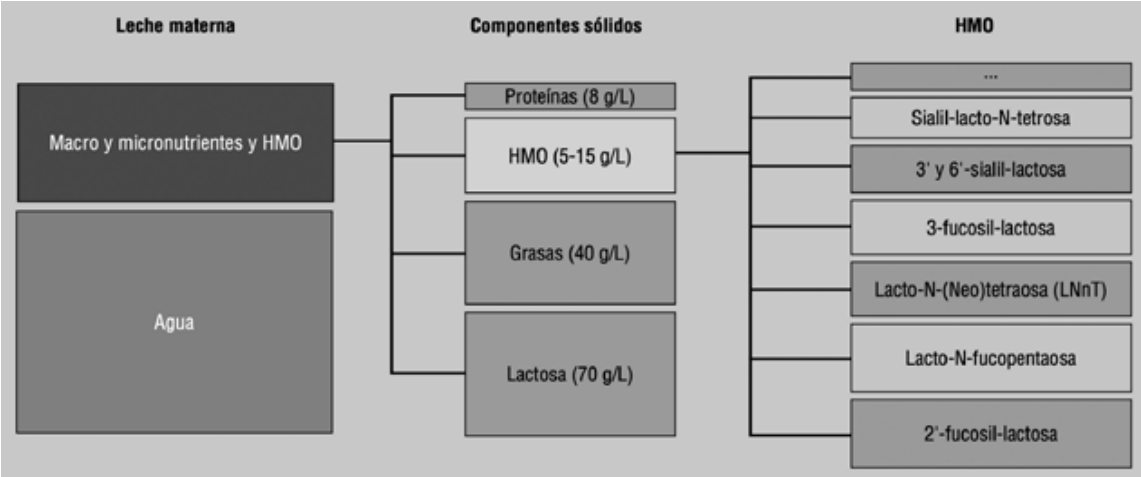
Los HMO, tercer componente mayoritario de la leche humana, varían su concentración entre 12 y 18.6 g/L, superados sólo por la lactosa (55-70 g/L) y las grasas (20-60 g/L); en promedio los HMO presentan una mayor concentración que las proteínas.

La concentración de HMO es superior a la encontrada en la leche de otros mamíferos; por ejemplo, la leche de vaca sólo contiene 1 g/L de este tipo de hidratos de carbono.

Una diferencia importante entre la leche humana y la leche de vaca es la presencia de HMO en la leche humana, los cuales están virtualmente ausentes en la leche de vaca.

Los HMO influyen en las diferencias en el microbioma intestinal; hay más de 200 tipos de HMO, no habiéndose identificado todos, menos aún sintetizado. La cantidad de oligosacáridos en la leche humana es 20 a 1.000 veces mayor que la evidenciada en la leche de vaca, siendo amplia la variedad de los mismos.

Los HMO son carbohidratos que están relacionados a lo que se denomina fibra de la dieta; son glicanos no conjugados que tienen su mayor concentración en la leche del humano.



Leche humana - HMO.

Las fórmulas infantiles tradicionales no contienen HMO, que abundan en la leche humana, siendo importantes por contribuir en el desarrollo del microbioma intestinal y del sistema inmune.

Por otro lado, los HMO se han asociado a una menor frecuencia de obesidad, en los lactantes alimentados con leche humana.

Los HMO están formados por una combinación variable de D-glucosa, D-galactosa, ácido siálico, L-fucosa y N-acetilglucosamina. Son elongaciones de lactosa combinada con D-galactosa, N-acetilglucosamina, L-fucosa y/o ácido siálico; estas elongaciones tienen una estructura similar a los glicanos de las mucinas secretadas y superficies celulares en la forma de glucolípidos y glucoproteínas.

Se considera a los HMO como los primeros prebióticos, ya que son los responsables del alto número de bifidobacterias presentes en el intestino de los lactantes. Por ese motivo fueron denominados inicialmente «factor bifidogénico», término acuñado por Gauhe et al, que demostraron hace más de 50 años que la N-acetilglucosamina favorecía el crecimiento de bifidobacterias.

Estructura:

Los HMO son azúcares de cadena corta; contienen D-glucosa, D-galactosa, L-fucosa, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilneuramínico. Son sintetizados como moléculas libres o unidos a lípidos como glucolípidos y a proteínas como glucoproteínas. En general los HMO presentan un núcleo de lactosa unido a lacto-N-biosa o a N-acetil-lactosamina; además de cadenas laterales de fucosa o ácido siálico.

Casi todos los HMO se basan en lactosa, la cual se modifica en la glándula mamaria por la unión de monosacáridos, como la L-fucosa, la N-acetilglucosamina y/o el ácido siálico; de este modo se construyen estructuras complejas con enlaces muy específicos, lo cual es la base para la multifuncionalidad de los HMO.

Al estar constituidos por una molécula de lactosa en su extremo reductor a la que, mediante la acción de diferentes glicosiltransferasas, se unen distintos hidratos de carbono, los HMO siguen la misma configuración molecular: un monosacárido (D-glucosa, D-galactosa, L-fucosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico) y un disacárido (lactosa). Las moléculas más sencillas (HMO de cadena corta) son trisacáridos (3'-sialilactosa, 6'-sialilactosa, 2'-fucosilactosa y 3'-fucosilactosa), y las más complejas tienen hasta 15 monosacáridos unidos.

En la clasificación más sencilla, se consideran tres principales categorías de HMO:
* Oligosacáridos neutros o fucosilados. Ej.: 2'-fucosilactosa.
* Oligosacáridos ácidos o sialilados. Ej.: 2'-sialilactosa.
* Oligosacáridos neutros no fucosilados, con N-acetilglucosamina. Ej.: Lacto-N-tetraosa.

Los HMO fucosilados constituyen el 35 a 50% del total; los sialilados representan el 12 a 14% de los HMO y los neutros no fucosilados, el porcentaje restante.

Síntesis:

Los HMO se sintetizan en el aparato de Golgi de las células secretoras de los alvéolos de la glándula mamaria. Hasta el momento se han identificado más de 200 HMO con diferentes grados de polimerización (entre 3 y 15 monómeros); cerca de la mitad ya han sido caracterizados estructuralmente.

Se encuentran en varias secreciones, incluyendo la leche, saliva, lágrimas y moco; siendo su concentración más elevada en la leche, predominando en ésta los oligosacáridos fucosilados.

Las cadenas de oligosacáridos tienen una longitud de 3 a 15 residuos de monosacáridos; la leche de las diferentes especies de mamíferos contiene cantidades variables y diversos tipos de oligosacáridos; el predominio de los tipo I, con núcleo de lacto-N-biosa, se evidencia en la leche humana; otros mamíferos contienen principalmente oligosacáridos de tipo II.

HMO, componente variable de la leche:

La composición de los HMO varía sustancialmente entre las mujeres; hasta la fecha no son completamente comprendidos los factores genéticos y ambientales que expliquen las diferencias interindividuales en la composición de los HMO.

Los HMO representan el componente más variable de la leche humana; su síntesis depende de la información genética de la madre, del período de lactancia, momento del día, paridad, etnia y lugar de residencia; pero no se afecta por la dieta materna.

Tanto la composición como el número de HMO presentes en la leche materna son únicos e individuales; incluso varían en una misma madre a lo largo de la lactancia. Además de los factores genéticos relacionados con el estado secretor/no secretor, se ha observado que la leche de las madres con hijos prematuros contiene concentraciones más elevadas de HMO. Los niveles altos de HMO también se han relacionado de forma directamente proporcional con el índice de masa corporal (IMC) materno.

En los prematuros, la L-fucosa de los HMO se encuentra en menores concentraciones durante el primer mes de vida; por otro lado, las concentraciones de 3'-sialilactosa son elevadas durante el mismo período.

Estados secretor y no secretor FUT2 de las mujeres:

Existen diferencias individuales en el perfil de HMO entre las madres, según el grado de función de la enzima alfa-(1,2)-fucosiltransferasa 2, codificada por el gen FUT2: Elevada en el grupo secretor y baja en el grupo no secretor.

No todas las madres secretan oligosacáridos en la leche; aproximadamente el 20% de las mujeres americanas

no lo hacen. El porcentaje de no secretoras varía en las diferentes regiones del mundo; las madres no secretoras representan el 43% en Europa, 54% en el Oriente Medio, 45% en Asia y 42% en el Norte de África.

La adición de fucosa a los HMO (fucosilación) está relacionada con los grupos sanguíneos de Lewis de la madre lactante. De este modo, mediante la enzima fucosiltransferasa 2 (FUT2) se cataliza la unión de fucosa en posición alfa 1-2, propia de aproximadamente el 70% de las mujeres caucásicas (secretoras) y contiene altas concentraciones de HMO alfa 1-2 fucosilados (2'-fucosilactosa y lacto-N-fucopentosa). En cambio, las mujeres no secretoras tienen bajas concentraciones de estos HMO. La enzima fucosiltransferasa 3 (FUT3) cataliza la unión de fucosa en posición alfa 1-3/4 y es inactiva en parte de la población (Lewis -); la leche de estas mujeres tiene bajas concentraciones de estos HMO alfa 1-3/4 fucosilados.

En las madres secretoras, la 2'-fucosilactosa constituye cerca del 30% de los HMO.

Concentración cuali-cuantitativa de los HMO:

Los niveles de HMO son más elevados en el calostro que en la leche madura; sus concentraciones aumentan los cinco primeros días para descender a lo largo de los tres meses siguientes.
El contenido total de los HMO es variable: El calostro contiene 20-22 g/L; la leche madura, entre 12 y 14g/L.

Efectos de los HMO en la salud del lactante:

Durante muchos años se creyó que la función de los HMO era exclusivamente la de un prebiótico que estimulaba el desarrollo de una microbiota bífida deseable en el recién nacido y lactante; ahora se sabe que tienen más funciones. Los HMO promueven la protección inmune de las mucosas mediante la microbiota y el sistema inmune de las mucosas.

Los HMO no son digeridos por el intestino delgado por las enzimas digestivas; son considerados como la fibra dietética de la leche materna, ya que ejercen un efecto fisiológico similar a la fracción soluble de dicha fibra. Se estima que un 40% de los HMO ingeridos se excretan en heces, mientras que 1% es absorbido y excretado en la orina; esto indica que aproximadamente el 60% de los HMO ingeridos son utilizados parcial o totalmente por la microbiota colónica.

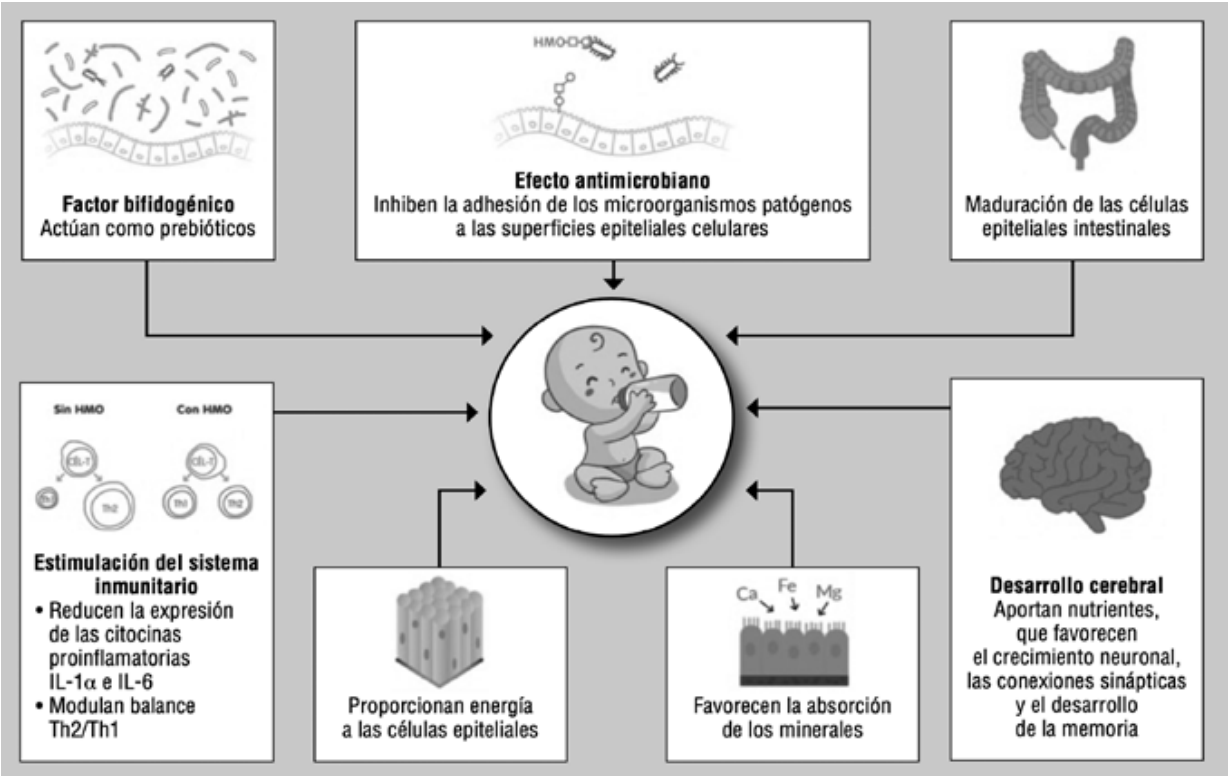
Varias enzimas bacterianas, entre las que se encuentran la fucosilasa y las sialasas de las bacterias colónicas, son las responsables de la hidrólisis de los HMO; éstos son substratos de la fermentación colónica.

En conjunto, un ambiente intestinal modulado por HMO, que incluye tanto al sistema in- mune de las mucosas como a la microbiota intestinal, puede explicar por lo menos en parte la protección inmunitaria brindada por la lactancia materna prolongada y el vínculo propuesto entre HMO y la disminución de diarrea infecciosa, infecciones de las vías respiratorias y el uso de antibióticos, así como un retraso del inicio del eczema alérgico en los lactantes nacidos por cesárea.

Los HMO modulan el microbioma intestinal promoviendo el crecimiento selectivo de bacterias específicas como las bifidobacterias. Se han evidenciado diferencias en el microbioma intestinal de un individuo obeso respecto a uno con peso normal; existiendo evidencia que la composición del microbioma intestinal en la primera etapa de la vida puede predecir obesidad ulterior.

Por otro lado los HMO reducen la morbilidad y mortalidad, modulando el microbioma intestinal, como protección contra la enterocolitis necrotizante, candidiasis y diversas enfermedades inmunomediadas.

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una enfermedad devastadora, con elevada mortalidad en neonatos prematuros; los HMO reducen en forma eficiente la incidencia de NEC, protegiendo las células epiteliales intestinales del daño, al acelerar el recambio de las células de las criptas y reduciendo la expresión de los receptores TLR4 en las células intestinales epiteliales.



Funciones de los HMO en el lactante.

Efecto antiinfeccioso:

Los HMO ejercen un efecto antiinfeccioso a través de dos mecanismos: inhibiendo la colonización y el crecimiento de patógenos, ya que actúan como análogos de los receptores celulares y ejerciendo un efecto prebiótico, es decir favoreciendo el desarrollo de algunas bacterias beneficiosas para el individuo.

Los HMO presentan estructuras análogas a la de los receptores de las células epiteliales, por lo que actúan como ligandos competitivos para bacterias, virus, hongos y protozoos, inhibiendo así el primer paso de la colonización y la infección.

Por otro lado los HMO son componentes intrínsecos que afectan la microbiota intestinal, constituyendo una fuente de energía para las bacterias intestinales beneficiosas.

Asimismo se ha descrito que los HMO potencializan la actividad antibiótica, especificamente de los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana (lincosamidas, aminoglucósidos, macrólidos). No potencializan la función de los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular (betalactámicos, glucopéptidos).

Efecto prebiótico:

Los oligosacáridos y la lactosa constituyen la principal fuente de energía y carbono de las bacterias colónicas

durante el período de lactancia. Los HMO son substratos especificos para las bifidobacterias, las cuales se caracterizan porque metabolizan glucosa, originando como productos finales, acetato y lactato.

Los efectos de la fermentación colónica son beneficiosos para la salud; suponen un aporte calórico importante para el crecimiento bacteriano y para el huésped. Los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), el lactato y el succinato hacen disminuir el pH intestinal, lo que crea un medio ácido desfavorable para el crecimiento de diversas bacterias patógenas.

Modulación del sistema inmunitario:

Una de las propiedades más importantes de los HMO es la inmunomodulación, ya que directamente modulan la expresión génica de las células intestinales, provocando cambios en la expresión de los glicanos de la superficie celular y otras respuestas celulares; los HMO modulan la producción linfocitaria de citoquinas y permiten una respuesta Th1/Th2 más balanceada.

Se ha descrito que los HMO ejercen efectos independientes de la microbiota, modulando directamente la respuesta inmune, la secreción de citoquinas y la población de células inmunes; los HMO pueden actuar localmente sobre el tejido linfoide asociado a la mucosa o actuar a nivel sistémico.

Los HMO actúan directamente sobre selectinas, integrinas y receptores Toll-like. Asimismo, algunos HMO pueden reducir la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1a e IL-6, contribuyendo a la modulación del sistema inmunitario y protegiendo al lactante.

Se ha reportado que los HMO tienen la capacidad de influir en la maduración de los linfocitos y modular después del nacimiento, las respuestas inmunológicas con el balance de los Th2 frente a los Th1, disminuyendo el riesgo de la aparición de alergias.

Maduración de las células epiteliales intestinales:

Aunque son necesarios más estudios para establecer la posible asociación, los HMO podrían contribuir directamente al desarrollo del aparato digestivo en los lactantes, al inhibir el crecimiento de varios tipos de células intestinales indiferenciadas, mediante dos mecanismos: la supresión del ciclo celular y la regulación de la apoptosis.

Los HMO pueden afectar directamente la respuesta de las células intestinales, reduciendo el crecimiento celular e induciendo la diferenciación y apoptosis. La salud intestinal y la función de barrera son consideradas la primera línea de defensa en la inmunidad innata; los HMO incrementan la maduración de las células intestinales.

Efecto sobre la maduración del sistema nervioso central:

Los HMO y sus productos metabólicos, como el ácido siálico, tienen un rol en el desarrollo cerebral, transmisión neuronal y sinaptogénesis. Los HMO son la fuente de ácido siálico, el cual representa un nutriente esencial para el desarrollo cerebral óptimo y la cognición. Se ha reportado que la 2'-fucosilactosa estimula el desarrollo cerebral e influye sobre los procesos cognitivos, mejorando el aprendizaje y la memoria.

El ácido siálico es importante para el funcionamiento de las membranas celulares y los receptores de membrana; ejerce un papel esencial en la sinapsis, en la formación de la memoria y en la comunicación celular.

Para que el ácido siálico sea disponible es necesario que se produzca la hidrólisis enzimática en el extremo terminal del HMO.
Por otro lado, la galactosa de los galactooligosacáridos puede contribuir en el desarrollo del sistema nervioso formando galactocerebrósidos, glucolípidos predominantes en la mielina.

Los ácidos siálicos son importantes azúcares funcionales; los HMO sialilados o sialilactosas son cruciales para mejorar el desarrollo del lactante y pueden facilitar el desarrollo cerebral, manteniendo la salud cerebral, además de incrementar la inmunidad.

Absorción de minerales:

Los HMO, al fermentar en el colon, dan lugar a ácidos grasos de cadena corta que tienen como misión proporcionar energía a las células epiteliales y favorecer la absorción de minerales, como el calcio, el hierro y el magnesio. El descenso del pH producido por los ácidos grasos de cadena corta generados por la fermentación de los HMO favorece la absorción de minerales.

Composición corporal:

La nutrición y el desarrollo de la composición corporal del lactante en los primeros meses de vida, juegan un rol importante en la programación de obesidad; la lactancia materna y su duración se han asociado con un menor riesgo de desarrollar obesidad en años posteriores.

Las concentraciones de HMO se relacionan con la composición corporal; se asocian en forma positiva con la grasa magra del lactante y en forma negativa con la adiposidad.

Fórmulas infantiles:

Los fabricantes de fórmulas infantiles han avanzado bastante en la producción de una fórmula comercial que sea lo más semejante a la leche humana; sin embargo, la síntesis de HMO es un proceso dificultoso, por lo que la mayoría de las fórmulas que están fortificadas, contienen galactooligosacáridos, fructooligosacáridos y polidextrosa.

Por otro lado se ha demostrado que la administración de fórmulas infantiles suplementadas con fucosilactosa o con dos oligosacáridos HMO (fucosilactosa y lacto-N-neotetraosa), son bien toleradas y permiten un crecimiento adecuado del lactante. Los HMO se han asociado con una menor frecuencia de infecciones, incluyendo las del tracto respiratorio inferior y menor uso de antibióticos durante el primer año de vida, en comparación a los lactantes alimentados con fórmulas no suplementadas con HMO.

Al constituir los HMO un grupo único de oligosacáridos en la leche, de gran importancia para el desarrollo y la salud de los lactantes, han originado un gran ímpetu para la producción biosintética de los mismos (HMO) por sus beneficios funcionales, para su uso como aditivos en las fórmulas infantiles, pudiendo sintetizarse químicamente, vía fermentación o por sintesis enzimática.

La 2'-fucosilactosa es el HMO más abundante en la leche materna; actualmente también está disponible en la producción comercial; este HMO promueve selectivamente el crecimiento de bifidobacterias, especialmente de B. longum spp infantis y B. bifidum.

Seguridad de los HMO:

Los oligosacáridos fueron identificados en la leche humana en la década de 1930, siendo denominados "factor bifidogénico". Los oligosacáridos mayoritarios de la leche fueron descubiertos y caracterizados en 1954; sin embargo, es reciente la producción industrial de algunos de ellos.

La FDA (US Food and Drug Administration) ha considerado seguros tres HMO:
2'-O-fucosilactosa, 2'-fucosilactosa y lacto-N-neotetraosa. En Europa, dos HMO fueron evaluados y considerados seguros, la 2'-fucosilactosa y la lacto-N-neotetraosa, pudiendo ser usados como suplementos de las fórmulas infantiles, en concentraciones de 1.2 g/L de 2'-fucosilactosa y 0.6 g/dL de lacto-N-neotetraosa.

Conclusiones:

Los HMO constituyen el tercer componente mayoritario en la leche humana; más de 200 HMO están presentes en la leche, siendo su diversidad y complejidad, específicas de la leche humana. Estos oligosacáridos juegan un rol importante en el desarrollo del microbioma y la maduración del sistema inmune, presentando efectos a corto y largo plazo, en la salud infantil.

Son cinco las principales funciones de los HMO:
1) Actúan como prebióticos, estimulando la colonización de bacterias beneficiosas.
2) Ejercen mecanismos de defensa contra patógenos (protección contra infecciones).
3) Actúan como moléculas de señalización, interactuando con las células del huésped.
4) Actúan como antiinflamatorios y moduladores inmunes.
5) Actúan como nutrientes para el desarrollo neurológico de los lactantes.

A nivel intestinal, los HMO influyen en diversas funciones: Integridad epitelial, integridad de la mucosa, susceptibilidad a la infección por patógenos, estructura de la comunidad microbiana, producción de ácidos grasos de cadena corta y síntesis de vitaminas.

Referencias bibliográficas:

1) Maessen S, Derraik J, Binia A, Cutfield W. Human Milk Oligosaccharides: Fuel for Childhood Obesity Prevention? Adv Nutr 2020; 11 (1): 35-40.
2) Wang C, Zhang M, Guo H, Yan J, Liu F, Chen J et al. Human Milk Oligosaccharides Protect against Necrotizing Enterocolitis by Inhibiting Intestinal Damage via Increasing the Proliferation of Crypt Cells. Mol Nutr Food Res 2019; 63 (18).
3) Austin S, De Castro C, Sprenger N, Binia A, Affolter M, Garcia C et al. Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. Nutrients 2019; 11 (6).
4) Martínez C, Collado M, Sánchez M, Álvarez G, Rodríguez G, Vidal M et al. Oligosacáridos de la leche maternal. Acta Pediatr Esp 2019; 77 (5-6): 119-128.
5) Cerdó T, Diéguez E, Campoy C. Infant growth, neurodevelopment and gut microbiota during infancy: which nutrients are crucial? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2019; 22 (6): 434-441.
6) Zeuner B, Teze D, Muschiol J, Meyer A. Synthesis of Human Milk Oligosaccharides: Protein Engineering Strategies for Improved Enzymatic Transglycosylation. Molecules 2019; 24 (11).
7) Zhang X, Liu Y, Liu L, Li J, Du G, Chen J. Microbial production of sialic acid and sialylated human milk oligosaccharides. Biotechnol Adv 2019; 37 (5): 787-800.
8) Townsend S. Human Milk Oligosaccharides: Defense Against Pathogens. Breastfeed Med 2019; 14 (S1): S5-S6.

9) Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Next-Generation Functions and Questions. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2019; 90: 191-201.
10) Sprenger N, Binia A, Austin S. Human Milk Oligosaccharides: Factors Affecting Their Composition and Their Physiological Significance. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2019; 90: 43-56.
11) Munblit D, Verhasselt V, Warner J. Human Milk Composition and Health Outcomes in Children. Front Pediatr 2019; 7: 319.
12) McKeen S, Young W, Mullaney J, Fraser K, McNabb W, Roy N. Infant Complementary Feeding of Prebiotics for the Microbiome and Immunity. Nutrients 2019; 11 (2).
13) Hao H, Zhu L, Faden H. The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. Gastroenterol Rep (Oxf) 2019; 7 (4): 246-249.
14) Ray C, Kerketta J, Rao S, Patel S, Dutt S, Arora K. Human Milk Oligosaccharides. Int J Pediatr 2019; 2019: 2390240.
15) Salli K, Anglenius H, Hirvonen J, Hibberd A, Ahonen I, Saarinen M et al. The effect of 2'-fucosyllactose on simulated infant gut microbiome and metabolites; a pilot study in comparison to GOS and lactose. Sci Rep 2019; 9 (1): 13232.
16) Hegar B, Wibowo Y, Basrowi R, Ranuh R, Sudarmo S, Munasir Z et al. The Role of Two Human Milk Oligosaccharides, 2 -Fucosyllactose and Lacto-N-Neotetraose, in Infant Nutrition. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2019; 22 (4): 330-340.
17) Gridneva Z, Rea A, Tie W, Lai C, Kugananthan S, Ward L et al. Carbohydrates in Human Milk and Body Composition of Term Infants during the First 12 Months of Lactation. Nutrients 2019; 11 (7).
18) McJarrow P, Radwan H, Ma L, MacGibbon A, Hashim M, Hasan H et al. Human Milk Oligosaccharide, Phospholipid, and Ganglioside Concentrations in Breast Milk from United Arab Emirates Mothers. Nutrients 2019; 11 (10): E2400.

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

LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Introducción:

La actividad física es muy importante en la edad pediátrica, ya que mantiene y mejora la capacidad funcional, retrasa la progresión de enfermedades crónicas, mejorando la calidad de vida, facilita las relaciones sociales y favorece el crecimiento y desarrollo.
Tanto en el niño sano como en aquel con déficit físico y/ psicológico, es fundamental realizar la suficiente actividad física para conseguir un óptimo desarrollo físico, psíquico y social.

Durante la infancia y la adolescencia es necesaria la actividad física para conseguir un crecimiento saludable; proporciona efectos beneficiosos en la composición corporal, aparato cardiovascular, respiratorio, endocrino, capacidad de coordinación y desarrollo psicológico, contribuyendo además a la socialización y procesos de aprendizaje.

El deporte influye en el desarrollo de la personalidad, la consolidación de normas y límites, capacidad de superación, el sentido de la planificación, trabajo en equipo, dominio del entorno y el conocimiento de sí mismo.
La actividad física constituye un instrumento en la prevención y tratamiento de la obesidad, ya que influye en el control del peso, reducción de la grasa corporal, prevención de dislipidemias, reducción de la presión arterial y del riesgo de diabetes tipo 2; por otro lado, mejora la condición física y la autoestima.

Conceptos:

* Condición física.- Conjunto de cualidades o capacidades que nos permiten realizar las actividades propias de la vida cotidiana, disfrutar activamente del tiempo de ocio y afrontar las eventuales emergencias sin fatiga excesiva.
* Actividad física.- Cualquier actividad que implique movimiento; es decir, un aumento del gasto energético respecto al basal.
* Ejercicio físico.- Actividad física planificada, estructurada y repetitiva, cuyo objetivo es la mejoría de las habilidades psicomotoras y la condición física de base.
* Deporte.- Ejercicio físico realizado en un marco reglamentario y competitivo determinado.

Dimensiones de la condición física:

Son tres las dimensiones de la actividad física: Orgánica, motriz y cultural.
* Dimensión orgánica.- Representa la dimensión más relacionada con la salud; está ligada a las características físicas de las personas; se refiere a los procesos de producción de energía y rendimiento físico.
* Dimensión motriz.- Desarrollo de las cualidades psicomotrices: Control del movimiento y desarrollo de las cualidades musculares que permiten la realización de ciertas tareas generales o específicas de las actividades físicas y deportivas.
* Dimensión cultural.- Elementos ambientales como la situación de la educación física escolar o el acceso a instalaciones deportivas. El sistema de valores y los comportamientos en un medio social determinan los hábitos de actividad física del individuo.

Fisiología del ejercicio físico en el niño

En el niño y adolescente, los elementos de respuesta y adaptación al ejercicio físico, son distintos a los del adulto.

Sistema músculo-esquelético:

En la etapa prepuberal se evidencia una mayor laxitud articular y flexibilidad músculo-tendinosa, lo que puede facilitar la aparición de determinadas lesiones. Los cartílagos de crecimiento representan la zona más lábil. El hueso en la infancia es menos resistente, es incapaz de soportar tensiones elevadas, explicando la frecuencia y gravedad de lesiones por sobrecarga y la posible afectación de los cartílagos de crecimiento.
Respecto al músculo, su estructura y calidad son comparables a las del adulto, aunque la menor masa muscular compromete la capacidad global de generación de fuerza. A medida que el niño crece e incrementa su masa corporal, aumenta la fuerza, determinada por varios factores: Morfológicos, neurológicos, biomecánicos y hormonales.

En la adolescencia, el tejido óseo crece rápidamente, más que el músculo y los tendones, lo que favorece algunas lesiones, causadas por tracciones o por estrés repetitivo.
La hormona de crecimiento y los andrógenos, por su efecto anabolizante, participan en el desarrollo muscular; por este motivo, en los pre-púberes, las diferencias entre sexos son prácticamente inexistentes; la masa muscular en la infancia no alcanza el 30% del peso corporal. Después de la pubertad, la masa representa el 35% en el sexo femenino y 45% en el masculino.

Tipos de fuerza muscular: Isométrica (sin cambios en la longitud del músculo), concéntrica (el músculo se acorta) y excéntrica (el músculo se alarga durante la contracción, porque su fuerza en menor a la resistencia externa). Con la edad mejora la eficacia en la coordinación y en la elaboración de la orden motora; es mayor la velocidad en la ejecución de movimientos antagónicos. La fuerza parece mayor, pero en realidad es la mayor eficiencia en la contracción del movimiento.

Aptitud para el ejercicio anaerobio.- La capacidad para realizar actividades anaerobias es menor en los niños respecto a los adolescentes y en éstos en comparación a los adultos; por otro lado, es menor en niñas, especialmente a partir de los 14 años de edad.
La aptitud para el ejercicio anaerobio aláctico (dependiente de las reservas de fosfocreatina), fundamental para la realización de actividades de elevada intensidad y de muy corta duración, es comparable a la del adulto, a diferencia de la aptitud para el ejercicio anaerobio láctico, la cual es limitada por los menores depósitos de glucógeno muscular, la incapacidad de la vía oxidativa glucolítica y la dificultad para neutralizar la acidosis por la acumulación de lactato en la propia fibra muscular y en la sangre.
Por esta razón los niños están bien dotados para los ejercicios explosivos como los saltos, en los que priman la elasticidad muscular y la flexibilidad articular sobre los aspectos metabólicos.

Aptitud para el ejercicio aerobio.- A mayor edad aumenta el consumo máximo de oxígeno, indicador de aptitud aeróbica, la cual es más eficaz que la del adulto, en algunos aspectos, por la mejor capacidad de extracción de oxigeno por la fibra muscular y una mayor reserva de oxígeno disponible en los pulmones, músculos y sangre. Los niños tienen un consumo de oxígeno relativo a su masa corporal mayor que en cualquier otra etapa de su vida, manteniéndose durante la etapa de crecimiento. La buena aptitud aeróbica se manifiesta por una buena tolerancia a los ejercicios de larga duración a baja intensidad como correr, ir en bicicleta o nadar. La potencia aeróbica máxima es parecida a la del adulto si se relativiza al peso corporal. Las diferencias entre sexos son pequeñas hasta la pubertad, cuando se presenta una reducción considerable del consumo máximo de oxígeno en relación al peso corporal, en el sexo femenino debido al superior contenido graso.

Respuesta cardiovascular y respiratoria:

La relativa incapacidad del gasto cardíaco para proveer suficiente irrigación durante el ejercicio en el niño respecto al adulto, se compensa con mayor capacidad de extracción de oxígeno y aumentando el flujo sanguíneo muscular. El aumento del gasto cardíaco en el niño, por las menores dimensiones del corazón y el menor volumen sistólico, se obtiene aumentando principalmente la frecuencia cardíaca, por lo que ésta es más alta en el niño que en el adulto.
Durante el ejercicio es necesario un aumento de la ventilación, acompañado de un aumento proporcional del flujo sanguíneo pulmonar, para conseguir una mayor ventilación alveolar y una adecuada capacidad de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. En relación a la masa corporal, la ventilación es mayor en niños, tanto en reposo como en ejercicio, disminuyendo con la edad. El menor volumen pulmonar relativo, con un menor volumen corriente, obliga a frecuencias respiratorias más altas en la infancia que en la edad adulta, sin diferencias entre sexos. Con la edad, disminuye la frecuencia respiratoria y aumenta el volumen corriente.

Termorregulación y balance hídrico:

La termorregulación varía dependiendo del nivel de actividad, de la ropa que se usa, de la superficie corporal, de la grasa subcutánea, pudiendo variar con el ciclo menstrual en las adolescentes. La temperatura y humedad ambiental son factores determinantes en la práctica deportiva. Las desviaciones de la temperatura se controlan a través de los centros hipotalámicos y de diversos mecanismos: vasodilatación, convección, conducción y radiación; si la temperatura aumenta mucho, se produce sudoración que hará disminuir la temperatura a través de su evaporación.
La capacidad termorreguladora del niño es inferior a la del adulto; además, la mayor superficie corporal expuesta en relación al peso y el poco desarrollo del panículo graso subcutáneo lo hacen más sensible a las condiciones ambientales extremas.
En los niños existe una mala adaptación al calor. La transferencia del calor hacia la piel es más difícil ya que el aumento del flujo sanguíneo cutáneo queda limitado para mantener el gasto cardíaco necesario; además la tasa de sudoración es pobre, hasta la pubertad.
Por otro lado, existe una mala adaptación al frío, por la mayor superficie relativa expuesta a baja temperatura, hecho especialmente importante en el medio acuático.
La sudoración excesiva puede llevar a una pérdida de agua corporal y de minerales, disminuyendo el rendimiento. Especialmente en niños pequeños, la sensación de sed no se corresponde con las necesidades hídricas y por ello su balance suele ser deficitario, con riesgo de deshidratación.

Ejercicio - Pautas funcionales a seguir:

Se recomienda:
* Ejercicios aerobios, de intensidad sub-máxima.
* De carácter intermitente, con puntas anaerobias de muy corta duración (alácticas).
* Una buena aclimatación e indumentaria adecuada.
* Hidratar convenientemente durante la prueba.
* Efectuar un buen calentamiento y enfriamiento (vuelta a la calma).
* Ejercicios tipo natación y bicicleta.
* Asegurar la protección contra accidentes.

Debe evitarse:
* Ejercicios de elevada intensidad y duración (anaerobios lácticos).
* Temperaturas ambientales extremas (frío/calor).

* Riesgo de lesión y accidentes.

Ejercicio y deporte en el niño con enfermedad crónica

Diabéticos:

El ejercicio físico consume glucosa, reduce la glucemia, por lo cual el deporte y la actividad física regular son beneficiosos en los pacientes diabéticos controlados y estabilizados metabólicamente.
El riesgo de hipoglucemia desaconseja la práctica de algunos deportes, como la inmersión submarina y en otros se aconseja la disponibilidad de "alimentos de rescate".
Por otro lado, la actividad física explosiva con componente "hiperglucemiante" está limitada en algunos pacientes mal controlados o durante estadios iniciales de la enfermedad, cuando la misma no está controlada.
En general se recomiendan ejercicios aeróbicos de larga duración, como ciclismo o atletismo.

Asmáticos:

La función pulmonar mejora con la actividad física; al iniciarse el esfuerzo aparece una broncodilatación, producida por la descarga adrenérgica que da sensación de bienestar.
Por otro lado, existe el riesgo de asma inducida por ejercicio, que se manifiesta con tos seca y sensación de disnea o hiperreactividad bronquial posterior a la práctica deportiva.
Para evitarlo hay que realizar una buena entrada en calor, más larga de la habitual y de forma progresiva; deben evitarse los ambientes fríos y secos además de la exposición a alérgenos en épocas de polinización.

Otros enfermos crónicos:

Es beneficiosa la práctica regular de ejercicio físico en los pacientes cardíacos, epilépticos, reumatológicos, oncológicos y con escoliosis importantes.
Se recomiendan controles específicos según cada patología y la adecuación de los entrenamientos o el asesoramiento del tipo de deporte a practicar.
Debe prestarse especial atención a los pacientes con órgano único funcionante (ejemplo, visión monocular, testículo único, paciente monorreno, etc.) y evitar los deportes de contacto / colisión o de intensidad extenuante que comprometan potencialmente el órgano afectado.

"Actividad física adaptada":

La "actividad física adaptada" se refiere a actividades con personas que sufren alguna enfermedad crónica o discapacidad (física, sensorial o intelectual).
El "deporte adaptado" fue definido como el deporte que utiliza medios distintos a los habituales, para permitir a los deportistas con discapacidades físicas, intelectuales o sensoriales practicar la actividad en igualdad de condiciones y sin riesgo para la salud.
Muchos niños y niñas con discapacidad, debido a la falta de oportunidades, presentan altos niveles de sobrepeso y obesidad debido al sedentarismo asociado a su enfermedad de base; con la práctica de la actividad física adaptada mejora la composición corporal y con ello los riesgos asociados.
Los niños con discapacidad muestran un desarrollo normal de la fuerza muscular, excepto en aquellas zonas afectadas; es importante que practiquen un tipo de actividad que permita un progreso neuromuscular y coordinativo que mejore su calidad de vida e inserción social, mejorando aspectos psicológicos como la autoestima y autopercepción corporal.

Referencias bibliográficas:

1) Neshteruk C, Mazzucca S, Vaughn A, Jones D, Ward D. Identifying patterns of physical activity and screen time parenting practices and associations with preschool children's physical activity and adiposity. Prev Med Rep 2020; 18: 101068.
2) Piya N, Santiworakul A, Cetthakrikul S, Srirug P. Physical activity and creativity of children and youths. BMC Pediatr 2020; 20 (1): 118.
3) Godoy A, Diaz A, Álvarez C, Martinez V, Cavero I. Effects of physical activity interventions on the body mass index of children and adolescents in Latin America: a protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019; 9 (11): 332.
4) Collings P, Westgate K, Väistö J, Wijndaele K, Atkin A, Haapala E et al. Cross-Sectional Associations of Objectively-Measured Physical Activity and Sedentary Time with Body Composition and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Childhood: The PANIC Study.
Sports Med 2017; 47 (4): 769-780.
5) Haapala E, Wiklund P, Lintu N, Tompuri T, Väistö J, Finni T et al. Cardiorespiratory Fitness, Physical Activity, and Insulin Resistance in Children. Med Sci Sports Exerc 2019; 15.
6) Veijalainen A, Haapala E, Väistö J, Leppänen M, Lintu N, Tompuri T et al. Associations of physical activity, sedentary time, and cardiorespiratory fitness with heart rate variability in 6- to 9-year-old children: the PANIC study. Eur J Appl Physiol 2019; 119 (11-12): 2487-2498.
7) Skrede T, Aadland E, Andersen L, Stavnsbo M, Anderssen S, Resaland G et al. Does cardiorespiratory fitness moderate the prospective association between physical activity and cardiometabolic risk factors in children? Int J Obes 2018; 42 (5): 1029-1038.
8) Speer K, Naumovski N, Semple S, McKune A. Lifestyle Modification for Enhancing Autonomic Cardiac Regulation in Children: The Role of Exercise. Children (Basel) 2019; 6 (11): 127.
9) Königstein K, Klenk C, Appenzeller C, Hinrichs T, Schmidt A. Impact of sedentary behavior on large artery structure and function in children and adolescents: a systematic review. Eur J Pediatr 2019; 27.
10) Wood A, Imai S, McMillan A, Swift D, DuBose K. Physical activity types and motor skills in 3-5-year old children: National Youth Fitness Survey. J Sci Med Sport 2019; 12.
11) Webster E, Martin C, Staiano A. Fundamental motor skills, screen-time, and physical activity in preschoolers. J Sport Health Sci 2019; 8 (2): 114-121.

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

CONSEJOS PARA LA PRÁCTICA DE ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Introducción:

Actualmente los niños practican actividades de juego dinámico libre menos frecuentemente que en décadas anteriores; se ha evidenciado una reducción de la actividad física moderada diaria, tanto en la escuela como en los hogares.
Es importante que el pediatra prescriba actividades consideradas saludables para niños y adolescentes, cuando estos son atendidos.

Recomendaciones para mejorar la condición física:

Objetivo: Promover el desarrollo saludable y mejorar aspectos específicos de la condición física en edades pediátricas.

I) Trabajo coordinativo:
* Trepar, reptar, escalar.
* Andar sobre superficies irregulares: Campo, montaña, playa, almohadones.
* Juegos con saltos, gimnasia, artes marciales, baile, vóley, básquet, triciclo, coche a pedales.

II) Trabajo aeróbico ("resistencia"):
***** De intensidad leve a moderada y duración larga.
* Se realiza el test del habla: Realizando una actividad física (caminar, trotar, etc.), aquella a partir de la cual no se puede mantener una conversación fluida, sino que ésta debe entrecortarse para "tomar aire", se considera una actividad de intensidad moderada.
* Actividades de larga duración: Bicicleta, saltar la cuerda, fútbol, básquet, tenis, vóley.

III) Trabajo de fuerza:
* Juegos con multisaltos.
* Juegos con desplazamientos de peso externo.
* Trabajo de fuerza con el peso corporal: Trepar, escalada, flexiones, barras.
* Escalada, deportes náuticos, balonmano, rugby, gimnasia, judo, lucha grecorromana.

IV) Trabajo de velocidad:
* Juegos infantiles: Escondite, carreras.
* Atletismo (carrera de velocidad).

V) Flexibilidad:
* Estiramientos, yoga infantil.

Recomendaciones para disminuir el sedentarismo:

* Potenciar los juegos que promocionen habilidades coordinativas y gasto energético, al aire libre o entornos naturales: Saltar la cuerda, correr, rayuela, etc.
* Disminuir el juego "pantalla" (TV, computadora, etc.) máximo una hora/ día (hasta dos horas/día en fines de semana).

* Aumentar la actividad física en la vida diaria participando en todas las actividades que impliquen movimiento: Tareas domésticas, escolares, de tiempo libre.
* Favorecer el transporte activo en los desplazamientos cotidianos (ir a la escuela, al trabajo, de compras): Caminar, ir en bicicleta, subir y bajar gradas en lugar del uso del ascensor.
* Potenciar la actividad física y/o deporte extraescolar como mínimo dos días a la semana.
* Potenciar el juego libre activo en compañía de familiares, amigos y compañeros.
* Educar con el ejemplo: Caminar, rutas en bicicleta, pasear al perro, bailar, nadar, patinar, tareas domésticas, labores de huerto o jardín.

Recomendaciones para disminuir el sedentarismo en niños menores de 5 años:

* Evitar la televisión y equivalentes antes de los dos años de edad.
* Promover el movimiento y desplazamiento activo del niño pequeño: Favorecer el uso del parque, juguetes colocados a cierta distancia, condicionando su desplazamiento.
* Favorecer los juegos para estimular la coordinación: Desplazamientos en superficies irregulares (arena, almohadones, piscina de bolas), juegos con obstáculos, parques de juegos, columpios, triciclo, saltar la cuerda, juego de rayuela, camas elásticas.
* Incrementar el juego motriz y la música como estímulo coordinativo (bailes, danzas).
* Evitar el uso del coche cuando el niño comienza a deambular.
* Promover al máximo que los desplazamientos se realicen caminando y evitando el transporte mecanizado (escaleras mecánicas, ascensores, vehículos).

Recomendaciones para disminuir el sedentarismo en niños de 5 a 17 años:

* Acumular un mínimo de 60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada a alta (test del habla).
* Incluir actividades de trabajo de fuerza muscular y flexibilidad: Tres o más sesiones por semana, de 20 minutos o más cada una.
* Facilitar que los niños conozcan y practiquen diferentes disciplinas deportivas.
* Estimular la práctica de ejercicio físico / deportivo extraescolar: Dos o más sesiones por semana, de 60 minutos o más cada una.

Consejos generales para la práctica deportiva:

La práctica regular de actividad física es indispensable para la salud del individuo en sus diferentes etapas, siendo el deporte una herramienta valiosa para facilitar su realización.
El pediatra debe estar familiarizado con la prescripción de ejercicio y consejos en el ámbito deportivo; para ello se tomarán en cuenta las siguientes consideraciones:
* El deporte organizado es una herramienta para favorecer la actividad física regular y con ello los elementos de la condición física, desarrollo psicológico y la socialización del individuo.
* El pediatra debe priorizar la motivación, formación y desarrollo del niño sobre el deporte a recomendar.
* Es necesario realizar una revisión médica previa a la práctica deportiva.
* El objetivo principal debe ser mantener a los niños sanos y seguros durante la práctica deportiva, siendo necesario involucrar a los padres y entrenadores.
* Un buen programa deportivo debe considerar la opinión de los niños, incluir la diversión, promocionar el desarrollo de habilidades y asegurar el juego limpio en la competición.
* Se debe priorizar la participación respecto a la victoria. Es desaconsejable formular la clásica pregunta a los niños cuando llegan de un partido: “ganaron o perdieron?”; más adecuadas son las preguntas: “como les fue?”, “se divirtieron?”, “aprendieron algo nuevo”?

* Es conveniente estimular la práctica de más de una disciplina deportiva.
* Se aconseja que los equipos estén constituidos por niños de similares edades, con habilidades diferentes. Todos deben tener la oportunidad de participar.
* El entrenamiento deportivo debe estar supervisado por personal idóneo, para minimizar riesgos.
* Es necesario respetar tiempos adecuados de recuperación y descanso, asegurando una correcta periodización de la intensidad y volumen del entrenamiento. Se recomienda:
- Un mínimo de dos días a la semana, con descanso de dos meses al año.
- Limitar a un 10% el incremento semanal de volumen de entrenamiento.
- Incorporar las fases de calentamiento y de vuelta a la calma (enfriamiento) tanto en entrenamientos como en competición.
- Limitar el entrenamiento intenso especializado a menos de 16 horas semanales.
* El entrenamiento de fuerza debe respetar las características individuales de cada niño.
Deben adoptarse las siguientes precauciones:
- Asegurar la progresividad sin forzar las cargas de trabajo.
- No fomentar las cargas unilaterales o muy localizadas en grupos musculares concretos.
- Evitar levantar pesos máximos.
* El consumo de agua y una dieta adecuada es la estrategia óptima para niños y adolescentes deportistas. No hay necesidad de ningún tipo de suplementación específica.
* Se debe permitir el acceso a la ingesta de agua en cualquier momento de la práctica deportiva.

Referencias bibliográficas:

1) Pobelo F, Muth N, Hanson S, Nemeth B. Physical Activity Assessment and Counseling in Pediatric Clinical Settings. Pediatrics 2020; 145 (3): 20193992.
2) Gelius P, Tcymbal A, Abu-Omar K, Mendes R, Tribuzi S, Whiting S. Status and contents of physical activity recommendations in European Union countries: a systematic comparative analysis. BMJ Open 2020; 10 (2): 034045.
3) Tremblay M. Challenges in global surveillance of physical activity. Lancet Child Adolesc Health 2019; 4642 (19): 30348-7.
4) Guthold R, Stevens G, Riley L, Bull F. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1•6 million participants. Lancet Child Adolesc Health 2019; 4642 (19): 30323-2.
5) Khawaja I, Woodfield L, Collins P, Benkwitz A, Nevill A. Exploring Children's Physical Activity Behaviours According to Location: A Mixed-Methods Case Study. Sports (Basel) 2019; 7 (11): 240.
6) Spengler S, Kuritz A, Rabel M, Mess F. Are primary school children attending full-day school still engaged in sports clubs? PLoS One 2019; 14 (11): 220.
7) Hyde E, Gazmararian J, Barrett S, Kay C. Health Empowers You: Impact of a School-Based Physical Activity Program in Elementary School Students, Georgia. J Sch Health 2019; 24.
8) Somerset S, Hoare D. Barriers to voluntary participation in sport for children: a systematic review. BMC Pediatr 2018; 18 (1): 47.
9) Leppänen M, Henriksson P, Delisle C, Henriksson H, Ortega FB, Pomeroy J et al. Longitudinal Physical Activity, Body Composition, and Physical Fitness in Preschoolers. Med Sci Sports Exerc 2017; 49 (10): 2078-2085.
10) Sneck S, Viholainen H, Syväoja H, Kankaapää A, Hakonen H, Poikkeus A et al. Effects of school-based physical activity on mathematics performance in children: a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act 2019; 16 (1): 109.
11) Herazo Y, Sánchez L, Vidarte J, Pinillos Y, Siza K, de Alba M et al. Influence of daily and weekly activities in the physical activity levels of school children: a cross-sectional study. Nutr Hosp 2019; 15: 2567.

EL SUEÑO

Importancia del sueño:

El sueño es un proceso fisiológico activo y cíclico que tiene efectos críticos en la salud. Sus funciones son numerosas: Crecimiento, desarrollo, aprendizaje, memoria, eficiencia sináptica, regulación del comportamiento, emoción, fortalecimiento inmunológico y tiempo de limpieza de sustancias neurotóxicas.

El sueño es esencial para el mantenimiento de las funciones de todo el organismo; es importante para el funcionamiento óptimo de múltiples procesos fisiológicos, como la actividad del sistema inmune, el metabolismo corporal, balance hormonal, salud emocional y mental, el aprendizaje y los procesos de memoria.

El acto de dormir es una necesidad fisiológica vital, un estado activo y dinámico de carácter biológico que incorpora componentes conductuales y sociales. Representa un período de intensa actividad cerebral que involucra funciones corticales superiores.

El sueño es esencial para la función cognitiva, salud psicosocial y física. El sueño saludable está generalmente definido por una duración adecuada, tiempo apropiado, buena calidad y ausencia de trastornos del sueño.

Ritmo de vigilia - sueño:

El sueño es un proceso fisiológico estructurado; se han identificado dos estados diferentes de sueño: Dormir con movimientos oculares rápidos (REM) y dormir con movimientos oculares no rápidos (NREM); este último se compone de tres etapas: Sueño superficial 1 (N1), sueño 2 (N2) y sueño profundo 3 (N3). En las primeras semanas de vida se conocen como sueño activo (REM) y pasivo (NREM).

La expresión del buen sueño se debe a:
1) Integridad anatómico-fisiológica, resaltando la gran importancia del sueño REM, por su participación en áreas del neurodesarrollo como la atención, memoria y aprendizaje.
2) Integridad del ciclo vigilia-sueño y reloj circadiano.
3) Ambiente sociocultural a favor del buen dormir.

Cuando un niño nace presenta un ritmo de vigilia - sueño de 3 a 4 horas; va repitiendo cíclicamente el estar dormido y estar despierto.

En los recién nacidos a término, el sueño representa su actividad principal; duermen de 16 a 18 horas al día y de ello un 50% corresponde a sueño REM. En prematuros, el sueño activo corresponde hasta un 80% (precursor de REM).

En el transcurso de los dos a tres primeros meses, gracias al núcleo hipotalámico supraquiasmático, el lactante empieza a presentar períodos nocturnos de sueño, que primero son de 5 horas, después de 6, luego de 8 y posteriormente de 10 a 12 horas.

El interruptor que permite conciliar el sueño se encuentra en el núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo anterior; esta área se activa durante el sueño y utiliza GABA y neurotransmisores inhibitorios como galanina para iniciarlo, mediante la inhibición de las neuronas que regulan el despertarse.

Durante el sueño NREM la mayoría de las neuronas tienen menos actividad que en la vigilia, con excepción de las neuronas del tracto solitario y la región preóptica.
Durante el período REM la actividad neuronal es mayor que en la vigilia, a excepción de las células serotoninérgicas del rafe y noradrenérgicas del locus ceruleus que son inactivadas.

A partir del primer mes, el niño puede presentar períodos de vigilia más prolongados, sobre todo después de la merienda y antes de la cena; asimismo es característica la obtención de un sueño nocturno de mayor duración (6 horas).

Los breves despertares nocturnos, en número de 5 a 7 por noche, normalmente no deben interferir en el sueño del niño; es cuando se mueve, realiza algún quejido o pronuncia alguna palabra si es mayor.

El núcleo supraquiasmático actúa como si fuera un reloj que va poniendo en hora las distintas necesidades del niño (dormir, estar despierto, comer, etc.); se adapta a un ritmo biológico de 24 horas, equivalente al ritmo solar. El ritmo de vigilia - sueño del recién nacido denominado “ritmo ultradiano” cambia a un ritmo circadiano alrededor de los 6 meses, por la acción del núcleo supraquiasmático.

El niño aprende a asociar estímulos externos, como el ruido y la luz, con vigilia y el silencio y la oscuridad, con sueño. Estos estímulos externos, junto con los hábitos de las rutinas del sueño que enseñarán los padres y los horarios de las comidas, ayudarán al núcleo supraquiasmático a configurar una diferenciación correcta del ciclo sueño - vigilia.

La Fundación Nacional del Sueño (USA) recomienda que diariamente los menores de 3 meses duerman entre 14 y 17 horas; los lactantes de 4 a 11 meses, duerman entre 12 y 15 horas; los niños de 1 a 2 años, entre 11 y 14 horas; los preescolares de 3 a 5 años, entre 10 y 13 horas. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que el tiempo ideal de sueño varía de una persona a otra.

La Academia Americana de Medicina del Sueño recomienda que los lactantes de 4 a 12 meses de edad duerman entre 12 y 16 horas diarias, incluyendo las siestas; los niños de 1 a 2 años, entre 11 a 14 horas; los de 3 a 5 años, deben dormir entre 10 y 13 horas al día, incluyendo las siestas; los escolares de 6 a 12 años, entre 9 y 12 horas diarias; los adolescentes deben dormir entre 8 y 10 horas al día, para promover una salud óptima.

Un niño de 6 a 7 meses, debe tener ya bien establecido el ritmo de sueño - vigilia de 24 horas; debe dormir durante la noche un promedio de 11 a 12 horas, iniciando su sueño entre las 20 y 21 horas y despertándose entre las 7 a 9 horas de la mañana. Por otro lado, debe realizar dos siestas; una después del desayuno, que puede ser de 1 a 2 horas y otra después de la comida del medio día, que puede ser de otras 2 horas.

Si el niño está bien y gana peso de forma paulatina, no será necesario alimentarlo por las noches; a partir de los 6 meses las tomas nocturnas no suelen ser necesarias.
Para que existan unos correctos horarios de sueño es imprescindible que el horario de comidas sea fijo. El desayuno debe ser normalmente media hora después del despertar, entre las 8 y las 9 horas. La comida del medio día entre las 12 y 12: 30. La merienda a las 16 a 16:30 y la cena a las 20 a 20:30 horas.

A medida que avanza en edad, el niño va disminuyendo sus horas de sueño, sobre todo a expensas de las siestas durante el día; a partir del año, se suele suprimir la siesta después del desayuno y sólo persiste el período de sueño de la siesta después del almuerzo y la larga pausa nocturna. El total de horas dormidas estará entre 12 y 14 horas diarias.

El niño debe acostarse sin llanto; los padres deben abandonar la habitación; el niño debe conciliar el sueño espontáneamente y sin ayudas hasta las 8 horas de la mañana siguiente, sin interrupciones.

Cada vez se tienen más evidencias que sugieren que la organización del sueño infantil se produce más rápidamente en condiciones de una estimulación contingente, con un ambiente de estímulo coordinado y rítmico, que ocasiona unos estados mejor definidos de sueño y vigilia, mayor cantidad de sueño tranquilo, menor inquietud y llanto y mejor desarrollo psicosocial.

Durante la infancia se ajustan los patrones de vigilia-sueño al ciclo luz-oscuridad y a determinantes familiares y socioeconómicos; el sueño es un acontecimiento biopsicosocial.

Factores que pueden dificultar la formación de un correcto hábito de sueño:

Frecuentemente no se sigue un horario correcto de acostar al niño por la noche, como consecuencia del corto espacio que tienen los padres para estar con sus hijos; especialmente cuando uno de los progenitores vuelve tarde del trabajo y desea disfrutar de su hijo, sin tener en cuenta las necesidades biológicas del mismo. Se debe respetar la hora de acostarse entre las 20 y 21 horas, como parte de una mejor educación y cuidado del niño.

El cerebro tiene más facilidad para entrar en sueño entre las 20 y 21 horas; el acostar más tarde al niño no provoca que éste se duerma más rápido; si se mantiene despierto, para jugar con el padre o la madre, estará cansado y con más dificultades para iniciar el sueño por sí mismo. Tampoco es conveniente alargar la siesta del medio día con el fin de mantener al niño despierto más tiempo por la noche, ya que se alteraría todavía más el ritmo biológico del sueño. Entre los 5 a 7 meses de vida, los padres deben educar a los hijos a tener unos hábitos correctos del sueño, que repercutirán en la salud física y mental.

Por otro lado, es importante recordar que los despertares nocturnos que interrumpen el sueño, constituyen un fenómeno fisiológico, no superando los 30 segundos de duración; se producen a lo largo de toda la noche, pudiendo llegar a ser de cinco a siete; no son recordados al día siguiente, a no ser que se prolongue la duración por cualquier motivo.
El niño debe saber y poder dormirse solo otra vez, cuando despierta por la noche; caso contrario despertará con su llanto a los padres, iniciándose una distorsión de los hábitos de sueño.

Es importante que sean adecuadas las asociaciones para dormirse, es decir los elementos externos que configuran el hábito del sueño y que acompañan al niño cuando se despierta durante la noche (peluche, elementos ornamentales de su habitación).
Las asociaciones inadecuadas son las acciones realizadas por los cuidadores, para que el niño inicie el sueño, siendo las más frecuentes el darle comida, pecho, biberón, mecerlo, dormirlo en brazos, dormir con el niño, dormirlo en lugares inadecuados como el cochecito, etc.

Respecto a los cólicos, que se manifiestan con un llanto persistente y agudo que indica que algo está sucediendo, pueden tener una duración de hasta varias horas. Sin embargo, cuando un lactante llora y este llanto cede rápidamente (menos de un minuto), es muy improbable que sea un cólico, por lo que no se debe hacer algo siempre que el niño llore, sino el niño aprenderá que cada vez que llora alguien acude a él y lo coge en brazos, constituyendo una actitud errónea negativa para su aprendizaje, pudiendo tener consecuencias negativas para el sueño.

Tiempo de pantalla y sueño:

Las guías de la Academia Americana de Medicina del Sueño y de la Academia Americana de Pediatría recomiendan que los dormitorios de los niños estén libres de cualquier dispositivo con pantalla (televisión, computadora, tablets, consolas de videojuegos, teléfonos inteligentes) y que los niños no tengan acceso a estos dispositivos 30 minutos antes de la hora de dormir.

Se ha recomendado que el tiempo de pantalla recreacional no sea mayor a 2 horas para los niños de 5 a 17 años; no mayor a una hora para los preescolares y evitar que los lactantes ocupen su tiempo frente a una pantalla.

Diversos trabajos reportaron la asociación entre el tiempo de pantalla y síntomas depresivos (principalmente), problemas de conducta, ansiedad, hiperactividad, déficit de atención y la disminución de la duración del sueño o la alteración de la calidad del mismo.

Existe evidencia sólida respecto a la asociación entre la mayor duración del sueño y menor frecuencia de problemas de conducta.

La falta de sueño:

Son varios los efectos negativos de la falta de sueño, tanto a nivel físico como mental, entre los cuales se evidencian las modificaciones de las funciones cognitivas, memoria, control de emociones y la regulación del apetito. La falta de sueño debilita el sistema inmune y favorece diversos trastornos metabólicos.

Un mal dormir puede tener efectos perjudiciales en los procesos cognoscitivos, atención, memoria, lenguaje y regulación del estado de ánimo y comportamiento.

La disminución de la duración del sueño o la alteración de la calidad del mismo, puede afectar el metabolismo de la glucosa e interferir con la secreción de hormonas anabólicas como la hormona de crecimiento (GH), prolactina y testosterona. Por otro lado, altera la actividad de hormonas catabólicas como los glucocorticoides y catecolaminas.

Varios estudios epidemiológicos han descrito que la menor duración del sueño y la alteración de la calidad del mismo, se asocian con una mayor incidencia de obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y mortalidad.

El dormir regularmente menos horas que las recomendadas se ha relacionado con problemas de atención, conducta, aprendizaje, mayor riesgo de accidentes, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y depresión.
El sueño insuficiente en los adolescentes se asocia con un riesgo incrementado de autoagresión, pensamientos y tentativas de suicidio.

Menor duración del sueño y obesidad:

Se ha descrito la relación entre la menor duración del sueño y el incremento del peso corporal; la disminución de una a dos horas de sueño diario, en promedio, incrementa la frecuencia de sobrepeso y obesidad.

Varios estudios han reportado que los niños de 5 a 9 años que duermen menos de 10 horas diarias, presentan de 1.5 a 2 veces mayor riesgo de convertirse en obesos, en comparación a los que duermen el tiempo apropiado.

Investigaciones en niños de 8 a 17 años evidenciaron que los escolares que duermen más tarde, presentan una mayor frecuencia de adiposidad, respecto a los que van a la cama más temprano.

La asociación entre la disminución de la duración del sueño y el incremento del peso corporal y del riesgo de diabetes tipo 2, puede explicarse por la mayor ingesta alimentaria, disminución de la actividad física y del gasto energético, así como por los cambios en el metabolismo de la glucosa.

La menor duración del sueño se relaciona con cambios en las hormonas responsables del control del hambre y apetito, especialmente de la leptina y de la grelina.
La grelina es la hormona producida por el estómago durante el ayuno y envía señales al hipotálamo estimulando los centros del hambre, mientras que la leptina, producida por los adipocitos, envía señales de saciedad.

En individuos con menor duración del sueño se ha reportado una reducción del 18% de leptina, hormona con efecto anorexígeno y un incremento del 28% de grelina, factor obesogénico, aumentando 24% el hambre y con preferencia por alimentos que contienen carbohidratos con densidad calórica elevada.
Numerosos estudios epidemiológicos, incluyendo escolares, han mostrado que una duración corta de sueño, de manera crónica, se asocia con niveles bajos de leptina.

La hipocretina 1 (orexina A) es clave en la regulación del ciclo sueño/vigilia, regulando la introducción de alimentos al estimular el apetito y el metabolismo energético.
Las neuronas que producen hipocretina 1 son sensibles a las concentraciones de glucosa y leptina. Cuando la concentración de glucosa disminuye, las neuronas que secretan hipocretina se activan, induciendo el aumento de la ingesta alimentaria. Al contrario, cuando los niveles de leptina aumentan, las neuronas productoras de hipocretina 1 son inhibidas y la ingesta alimentaria disminuye.

Las neuronas productoras de hipocretina inducen, a nivel del área preóptica ventrolateral, la transición del sueño a la vigilia, incrementando significativamente la vigilia, la actividad física y el gasto energético, reduciendo el sueño.
La deprivación parcial del sueño reduce la efectividad de la hipocretina 1 en estimular la actividad física y el gasto energético.

Varios estudios han demostrado la asociación entre la menor duración del sueño con una reducida sensibilidad a la insulina, resistencia a la insulina y disminución de la tolerancia a la glucosa, aumentando el riesgo de diabetes tipo 2.
Los adultos que duermen menos de 5 horas al día incrementan en 50% el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, en comparación a aquellos que duermen 8 horas.
Un período largo de restricción de sueño (menos de 6.5 horas por noche) puede disminuir un 40% la tolerancia a la glucosa.

La sensibilidad a la insulina es menor en los individuos con menor duración del sueño.
La deprivación del sueño provoca un incremento de cortisol, el cual contribuye a la resistencia a la acción de la insulina.

Finalmente, la deprivación de sueño contribuye a la ganancia de peso por la disminución del gasto energético y la actividad física. Se ha evidenciado que las personas que duermen menos son menos activas.

Referencias bibliográficas:

1) Rana M, Riffo C, Mesa T, Rosso K, Torres A. Sleep in children. Medicina (B Aires) 2019; 79 (Supl. III): 25-28.
2) Bonanno L, Metro D, Papa M, Finzi G, Maviglia A, Sottile F et al. Assessment of sleep and obesity in adults and children. Medicine 2019; 98 (46): e17642.
3) Paruthi S, Brooks L, D'Ambrosio C, Hall W, Kotagal S, Lloyd R. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. J Clin Sleep Med 2016; 12 (11): 1549-1561.
4) Chaput J, Gray C, Poitras V, Carson V, Gruber R, Birken C. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in the early years (0-4 years).
BMC Public Health 2017; 17 (Suppl 5): 855.
5) Mulas F, Rojas M, Gandía R. Sleepness in neurodevelopmental disorders. Medicina (B Aires) 2019; 79 (Supl. III): 33-36.
6) Guerrero M, Barnes J, Chaput J, Tremblay M. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. IJBNPA 2019; 16: 105.

RESISTENCIA A LA INSULINA (IR)

Definiciones:

La resistencia a la insulina (IR) está definida por la disminución de la respuesta tisular a las acciones mediadas por insulina; es lo inverso a la sensibilidad a la insulina.

La IR es un estado fisiopatológico relacionado a la menor respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, hiperinsulinemia y aumento de los niveles de glucosa causado por el incremento de la liberación hepática de glucosa.

En adultos la IR se ha asociado con obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular; además es una condición determinante para el desarrollo de diabetes tipo 2.

En niños la IR está asociada en forma significativa con obesidad y riesgo cardiometabólico.

La IR está considerada como una condición común en el desarrollo de diversos trastornos: Diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Insulina y resistencia a la insulina:

La insulina es la principal hormona anabólica secretada por las células beta pancreáticas; estimula la captación y depósito de glucosa y otros nutrientes en el tejido muscular y adiposo; modula el balance postprandial de carbohidratos, lípidos y proteínas, aumentando la lipogénesis, el glucógeno y la síntesis de proteínas; además de suprimir la producción de glucosa y su liberación desde el hígado.

La IR causa una profunda desregulación de estos procesos; está relacionada con la inhibición de las señales de transducción de la insulina al receptor de insulina y la fosforilación de los receptores insulínicos en los sustratos proteicos, en especial el IRS-1.

La hipótesis primaria que explica la IR asigna un rol fundamental a la acumulación de lípidos en los adipocitos y en los tejidos muscular y hepático; además, el desarrollo de inflamación crónica relacionada con la hipertrofia adipocitaria; sin embargo los mecanismos moleculares principales son desconocidos.

El exceso de ácidos grasos saturados altera la homeostasis del tejido adiposo, provocando estrés metabólico. El estado crónico de inflamación causa la infiltración del tejido adiposo por macrófagos y resistencia local a la insulina. El tejido adiposo sirve como órgano endocrino por lo cual mediadores proinflamatorios alcanzan otros tejidos, como el muscular, hepático y pancreático.

La IR altera el depósito postprandial de nutrientes, principalmente a nivel muscular y hepático. Los islotes pancreáticos aún no están dañados por lo que responden a los niveles elevados de glucemia, mediante la hipersecreción de insulina y resultando en su hipertrofia.

Por otro lado, como consecuencia del mantenimiento de las concentraciones elevadas de insulina, los tejidos periféricos se hacen resistentes a esta hormona.

Obesidad y resistencia a la insulina:

La obesidad es el principal desencadenante para el desarrollo de la IR en los tejidos muscular y hepática.

El trastorno fundamental relacionado a la obesidad es la IR, la cual se asocia a procesos metabólicos causantes de un perfil lipídico proaterogénico, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y otros componentes de síndrome metabólico.

La obesidad infantil es un problema de salud pública, con una prevalencia en aumento a nivel mundial. En los países en vías de desarrollo, su prevalencia es del doble respecto a la reportada en países desarrollados, situación opuesta a la evidenciada hace décadas, cuando la obesidad era más frecuente en países desarrollados.

La obesidad abdominal es el factor más estrechamente correlacionado con los factores tradicionales de riesgo cardiometabólico, como la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL.

Asimismo, la obesidad abdominal se asocia a otros factores no tradicionales de riesgo cardiovascular, la inflamación y la IR, predisponiendo a los pacientes a la diabetes tipo 2 y a la enfermedad cardiovascular. Estos factores no tradicionales son evidenciados incluso antes de los factores de riesgo tradicionales de riesgo cardiometabólico.

La Asociación Americana de Diabetes incluye la acantosis nigricans como un indicador de riesgo de diabetes mellitus en pacientes con sobrepeso; para otros, la acantosis nigricans sólo debe considerarse como un factor predictivo de IR, si el IMC se encuentra elevado.

La acantosis nigricans se caracteriza por lesiones simétricas de color marrón, que comprometen las regiones cervical (en más del 90% de los casos), axilar, inframamaria, inguinal, poplítea, umbilical y codos. Constituye un fuerte factor predictivo de IR en adultos con sobrepeso y obesidad; en niños y adolescentes aún faltan estudios al respecto.

La IR está asociada a enfermedad vascular subclínica no justificable por factores convencionales de riesgo, como la hipercolesterolemia. La lesión vascular asociada a IR incluye daños estructurales y funcionales de la pared arterial, alterando la vasodilatación en respuesta a mediadores químicos, disminuyendo la distensibilidad de la pared arterial, produciendo calcificación vascular y aumentando el grosor de la pared arterial.

HOMA-IR:

La evaluación de la IR es clínicamente relevante y puede realizarse por varios métodos.

La evaluación de la IR requiere una metodología sofisticada que no está disponible para su uso en la práctica clínica diaria; el clamp hiperinsulinémico euglucémico es el método directo de medición de la IR y se considera el “gold standard”, pero debido a la dificultad de su aplicación se han propuesto varios marcadores sustitutos, siendo el HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina o “homeostatic model assessment for insulin resistance”), uno de los más utilizados y ampliamente difundidos.

El HOMA-IR se calcula en base a la medición de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas.

El punto de corte del HOMA-IR reportado en grupos pediátricos varía desde 1.65 (niñas), 1.95 (niños) hasta 3.82 (niñas), 5.22 (niños).

Con frecuencia se diagnostica IR cuando el valor del HOMA-IR es igual o mayor a 3.16.

Cálculo de HOMA-IR: Insulinemia basal (uIU/mL) x Glucemia basal (mg/dL) / 405.

Índice TyG y cociente T/HDL-C:

También se han propuesto, métodos más económicos para el diagnóstico de IR, como el cálculo del índice TyG (triglicéridos y glucosa) y el cociente T/HDL-C (triglicéridos/colesterol HDL).

El cociente T/HDL-C (triglicéridos/colesterol HDL) se correlaciona muy bien con la IR y representa una alternativa útil para la evaluación de un riesgo elevado de IR.
Este cociente refleja los cambios lipídicos ateroescleróticos mejor que cada fracción del lipoproteinograma interpretada en forma separada, constituyendo (el cociente T/HDL-C) un método efectivo de pesquisa del síndrome metabólico.

Generalmente un cociente T/HDL-C igual o mayor a 3 se asocia a IR.

El índice TyG (triglicéridos y glucosa) representa una medida útil para determinar la IR.

Cálculo del índice TyG: Logaritmo natural (Ln) del producto de glucosa en ayunas y triglicéridos en ayunas plasmáticos: Ln (triglicéridos [mg/dL] x glucosa [mg/dL]/2)

El punto de corte para considerar elevado este índice es de 4.65 (niños de 6 a 9 años) y 4.72 (adolescentes de 10 a 15 años).

Perímetro abdominal e índice cintura-talla:

La IR asociada al síndrome metabólico, se evidencia principalmente en los niños con valores elevados de IMC y perímetro abdominal, representando este último el marcador más fuerte de alteraciones metabólicas.

El perímetro abdominal se considera elevado cuando su valor es igual o superior al percentil 90, de acuerdo a la edad y sexo.

Por otro lado, el índice cintura-talla se ha descrito como un eficaz indicador antropométrico de IR, en niños y adolescentes, constituyendo una herramienta útil en la pesquisa de IR en poblaciones pediátricas.

Se ha descrito que valores elevados de IMC se asocian con el exceso de grasa hepato-visceral (adiposidad central) y resistencia a la insulina (IR), en niños prepuberales.
El cambio de la puntuación Z (Z score) del peso de nacimiento al del IMC durante la infancia, puede representar una herramienta relativamente sencilla de ser usada, en la evaluación de la IR, antes de la pubertad.

Referencias bibliográficas:

1) Kjellberg E, Roswall J, Bergman S, Almqvist G, Alm B, Dahlgren J. Longitudinal birth cohort study found that a significant proportion of children had abnormal metabolic profiles and insulin resistance at 6 years of age. Acta Paediatr 2019; 108 (3): 486-492.
2) Nithun T, Ranugha P, Betkerur J, Shastry V. Association of Acanthosis Nigricans and Insulin Resistance in Indian Children and Youth - A HOMA2-IR Based Cross-Sectional Study. Indian Dermatol Online J 2019; 10 (3):

272-278.
3) Alvim R, Zaniqueli D, Neves F, Pani V, Martins C, Pecanha M, et al. Waist-to-height ratio is as reliable as biochemical markers to discriminate pediatric insulin resistance. J Pediatr 2019; 95 (4): 428-434.
4) de Zegher F, Malpique R, Garcia C, Ibáñez L. Towards a simple marker of hepato-visceral adiposity and insulin resistance: The Z-score change from weight-at-birth to BMI-in-childhood. Pediatr Obes 2019; 14 (10): e12533.
5) Marín C, Aristizábal J, Gallego N, Santa H, Hoyos M, Ruiz A et al. Cardiometabolic risk factors in preschool children with abdominal obesity from Medellín, Colombia. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31 (11): 1179-1189.
6) Krawczyk M, Rumi ska M, Witkowska E, Majcher A, Pyr ak B. Usefulness of the Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol ratio (TG/HDL-C) in prediction of metabolic syndrome in obese children and adolescents. Acta Biochim Pol 2018; 65: 605-611.
7) Sawant S, Amin A. Use of Continuous Metabolic Syndrome Score in Overweight and Obese Children. Indian J Pediatr 2019; 86 (10): 909-914.
8) Sentalin P, Pinheiro A, Oliveira R, Zângaro R, Campos L, Baltatu O. Obesity and metabolic syndrome in children in Brazil. Medicine 2019; 98: 19 (e15666).
9) Adeva M, Ameneiros E, Fernández C, Domínguez A, Funcasta R. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. World J Diabetes 2019; 10 (2): 63-77.
10) Simental L, Hernández G, Gamboa C, Gómez R, Rodríguez M, Guerrero F. The triglycerides and glucose index is associated with elevated blood pressure in apparently healthy children and adolescents. Eur J Pediatr 2019; 178 (7): 1069-1074.
11) Sokolowska E, Blachnio A. The Role of Ceramides in Insulin Resistance. Front Endocrinol 2019; 10: 577.

DIABETES TIPO 2

Parte I.- Hiperglucemia y diabetes mellitus

Diagnóstico de diabetes mellitus:

En ausencia de hiperglucemia franca, deben ser confirmados. Pueden combinarse entre sí:
1) HbA1c ≥ 6,5%
- Determinada por un método estandarizado frente al ensayo del estudio DCCT.
- Un valor normal no excluye DM.
2) Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL
- Al menos 8 h desde la última ingesta calórica.
3) Glucemia a las 2 h durante una SOG ≥ 200 mg/dL
- Utilizando el equivalente a 1,75 g/kg (hasta un máximo de 75 g) de glucosa anhidra disuelta en agua.

Criterio suficiente:
4) Glucemia ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia o complicación aguda hiperglucémica.

La hiperglucemia es asintomática con cifras inferiores a 180-200 mg/dL. Superado este límite, la sintomatología se instaura progresivamente si sigue ascendiendo la glucemia hasta que se presentan los síntomas cardinales tras varias semanas de evolución y, sobre todo, en presencia de cetosis, situación casi exclusiva en la infancia de la diabetes mellitus tipo 1.

Clínica de hiperglucemia:

1) Hiperglucemia leve (<200 mg/dL): Asintomática.
2) Hiperglucemia moderada: Poliuria con nicturia/enuresis, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, candidiasis genital.
3) Hiperglucemia grave (con cetosis y acidosis): Respiración acidótica (Kussmaul), deshidratación, pérdida de apetito, vómitos, dolor abdominal, disminución del nivel de conciencia.

Clasificación etiológica de diabetes mellitus:

La causa más frecuente de diabetes en la infancia es la diabetes mellitus tipo 1 (90-95% de los casos); otras causas menos comunes son la diabetes tipo MODY y la asociada a obesidad importante (diabetes mellitus tipo 2). Excluidas éstas, será preciso un diagnóstico etiológico más profundo.

1.- Diabetes mellitus tipo 1 (> 95%):
a) Diabetes tipo 1a (autoinmune).
b) Diabetes tipo 1b (no autoinmune o idiopática).

2.- Diabetes mellitus tipo 2.

3.- Otros tipos de diabetes:
a) Defectos genéticos de la función de la célula beta (diabetes tipo MODY y otras).
b) Alteraciones genéticas de la acción de la insulina.

c) Enfermedades de páncreas exocrino.
d) Endocrinopatías:
e) Inducidas por fármacos o sustancias químicas.
f) Infecciones.
g) Diabetes inmunomediadas menos frecuentes.
h) Otros síndromes genéticos.

4.- Diabetes gestacional.

Diabetes tipo 1:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) viene definida por hiperglucemia crónica causada por una destrucción de las células beta que conduce a una deficiencia absoluta en la síntesis de insulina.
Su origen puede ser autoinmune (DM1A) o más raramente idiopático (DM1B).
Representa la causa más frecuente (95%) de DM en la infancia/adolescencia.

Parte II.- Diabetes tipo 2

Importancia:

Aproximadamente el 90% de los diabéticos a nivel mundial presenta diabetes tipo 2, la cual puede causar ceguera, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, amputación de miembro inferior y otras consecuencias a largo plazo que impactan la calidad de vida y años de vida con discapacidad.

En forma preocupante, la prevalencia global de diabetes tipo 2 ha duplicado en los últimos 30 años, incrementando rápidamente su incidencia en niños y adolescentes.

La diabetes tipo 2 es más compleja en pacientes pediátricos, que presentan un mayor riesgo de complicaciones, evidenciándose éstas a menor edad.
Hasta el 2002 la diabetes tipo 2 no se consideró una condición pediátrica; actualmente se ha evidenciado que los casos en este grupo etario están aumentando a nivel mundial.

Definición:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se define por la presencia de la triada:
(1) Diabetes mellitus en ausencia de autoinmunidad pancreática.
(2) Obesidad (en la mayoría de los casos).
(3) Evidencia de resistencia a la acción de la insulina con déficit relativo de la misma.

La DM2 generalmente está asociada a otras alteraciones metabólicas, como dislipemia, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico y/o hígado graso.

Epidemiología:

La prevalencia de diabetes tipo 2 ha aumentado a nivel mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo, habiéndose duplicado en las últimas tres décadas, reflejando el incremento de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países. Se estima que el 80% de los casos de diabetes tipo 2 se diagnostica en países en vía de desarrollo.

En adolescentes, la diabetes tipo 2 representa del 10 al 50% de los nuevos casos de diabetes en Estados Unidos, afectando principalmente a grupos minoritarios como los latinos.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños, son una morbimortalidad significativa. La diabetes tipo 1 es la más frecuente en este grupo etario; sin embargo, la incidencia de la diabetes tipo 2, tradicionalmente considerada una enfermedad del adulto, está incrementando de manera alarmante, en niños.

Su incidencia en la infancia/adolescencia no es conocida al no existir programas de cribado rutinario, aunque hay datos que demuestran que se ha incrementado en la última década, coincidiendo con el aumento de la obesidad.

En la mayoría de los casos aparece en la segunda década de la vida, con una edad media al diagnóstico de 13,5 años, en relación con la resistencia insulínica fisiológica existente durante la pubertad. Dado el aumento de la incidencia de obesidad en la edad pediátrica, puede llegar a ser difícil el diagnóstico diferencial entre DM1 y DM2, habiéndose detectado CAD en un 6% de pacientes con DM2 entre 10-19 años.

Etiología:

La diabetes tipo 2 resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales, que incluyen el mayor consumo de energía y el menor gasto energético en niños con susceptibilidad genética.

Influyen tanto factores genéticos como factores ambientales, sociales y de estilo de vida, que favorecen el desarrollo de la alteración en el metabolismo hidrocarbonado de las personas con predisposición genética.

La prosperidad económica junto con el incremento en la producción y disponibilidad de alimentos, han provocado el cambio de una dieta rica en cereales y vegetales a otra de productos de origen animal y alimentos procesados, ricos en azúcar; por otro lado, los avances tecnológicos causaron una disminución de la actividad física de la población. Todo lo anterior ha generado un ambiente obesogénico, constituyendo la obesidad el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.

Fisiopatología:

Fisiopatológicamente se considera una patología progresiva en la que previamente están presentes otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado como el hiperinsulinismo inicial sin alteración hidrocarbonada, pasando después por la alteración indeterminada de la glucemia, alteración de la glucemia en ayunas y la alteración de la tolerancia a la glucosa.

La obesidad tiene una relación estrecha con la resistencia a la insulina en los niños; sin embargo, la composición corporal, especialmente la grasa visceral, contribuye a la insulinorresistencia más que la cantidad total de grasa, especialmente en adolescentes latinos de sexo masculino.

Se ha evidenciado en adolescentes con diabetes tipo 2, resistencia a la insulina en varios tejidos, incluyendo el adiposo, hepático y muscular, siendo la patogénesis similar a la reportada en adultos. Los ácidos grasos libres no suprimidos durante la hiperinsulinemia inducen resistencia a la insulina en diversos órganos

Factores de riesgo:

* Antecedentes familiares de DM2 (de primero y segundo grado).
* Etnia (latinoamericana, afroamericana, indios Pima y asiáticos).
* Sexo femenino.
* Obesidad.
* Inactividad física.
* Bajo estatus socioeconómico.
* Antecedente de peso al nacimiento fuera de límites normales (pequeño para la edad gestacional; grande para la edad gestacional).
* Presencia en la madre de obesidad y/o diabetes durante la gestación.
* Rápido incremento de peso en los primeros meses de vida.
* Otras condiciones que predisponen la resistencia insulínica como la pubertad y el síndrome de ovario poliquístico.

Programación metabólica:

La "programación fetal y postnatal temprana" denominada también "orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad" explica que la alimentación al inicio de la vida tiene consecuencias en el desarrollo de enfermedades que se manifiestan en la adultez.

La "programación metabólica" describe que influencias adversas tempranas en el desarrollo pueden resultar en cambios permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo, pudiendo agravarse por un crecimiento compensatorio acelerado.

Los niños que nacen con bajo peso y que después presentan un rápido incremento ponderal en los primeros meses de vida, presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica en la adultez: Hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La programación fetal y postnatal temprana produce anormalidades metabólicas en diversos tejidos y sistemas: Páncreas, corazón, riñones, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y varios ejes hormonales.

Epigenética y factores intrauterinos y de la vida temprana:

La epigenética puede ser definida como el estudio de los cambios en la función de los genes, que son heredables, sin implicar un cambio en la secuencia de DNA. Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del DNA y modificaciones de las histonas.
Factores ambientales, como la exposición a químicos, alimentación y actividad física se han asociado a cambios epigenéticos a lo largo de la vida, afectando la expresión genética y susceptibilidad a la diabetes.
Tanto la desnutrición como la excesiva ganancia de peso en el período intrauterino aumentan el riesgo de diabetes futura, representando causas de modificaciones epigenéticas del genoma fetal.

Prediabetes:

La epidemia de obesidad en los niños está asociada con el desarrollo de comorbilidades previamente consideradas enfermedades "del adulto", como la prediabetes y la diabetes tipo 2.
La "prediabetes" comprende la glucemia basal alterada (glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL) y la tolerancia anormal a la glucosa (glucemia entre 140 y 199 mg/dL, a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa -SOG-).

Hiperglucemia intermedia:

La "hiperglucemia intermedia" está caracterizada por la elevación de los niveles de glucemia y HbA1c por encima de los límites normales pero por debajo de los parámetros considerados el diagnóstico de diabetes mellitus:
* Glucemia basal alterada: Entre 100 y 125 mg/dL.
* Tolerancia anormal a la glucosa: Glucemia entre 140 y 199 mg/dL, a las 2 horas de SOG.
* HbA1c: Valor entre 5.7% y 6.5%.

En general, el pronóstico de los individuos con "hiperglucemia intermedia" va empeorando a través del tiempo, aumentado la incidencia de diabetes tipo 2 en el transcurso de los años. La "hiperglucemia intermedia" constituye un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2; puede observarse la transición de un estado a otro, en la evolución del paciente.

Diabesidad:

La epidemia global rápidamente emergente de obesidad y diabetes, denominada "diabesidad" está estrechamente asociada al desarrollo económico y "transición nutricional", explicada por las variaciones en la dieta humana, evidenciados en las últimas décadas, relacionados con los cambios en la producción, distribución y consumo de alimentos.

Muchos componentes de la transición nutricional están conceptualizados actualmente como "nicho obesogénico", abarcando dietas no saludables, conductas sedentarias y trastornos del sueño.
La obesidad representa un estado de exceso de grasa corporal y la diabetes comprende una constelación de condiciones en las que la regulación de la glucemia está alterada, provocando daño tisular y un mayor riesgo cardiovascular; la diabetes tipo 2, considerada antes como diabetes de inicio en la adultez, en la cual la obesidad es es el factor de riesgo principal.

Clínica:

Los niños con diabetes tipo 2 pueden presentar síntomas o ser asintomáticos; como en los diabéticos tipo 1, sintomatología por hiperglucemia: Poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Ocasionalmente pueden debutar con cetoacidosis diabética.
Los niños asintomáticos constituyen hasta el 40% de los casos de diabetes tipo 2, siendo identificados durante la pesquisa por presentar factores de riesgo.

Existe una superposición considerable entre ambos tipos de diabetes, ya que el sobrepeso y obesidad no sólo se asocia a diabetes tipo 2; el 24% de los niños con diabetes tipo 1 presenta sobrepeso al momento del diagnóstico. Por otro lado, hasta el 25% de los casos de cetoacidosis al momento del diagnóstico de diabetes, corresponde a niños con diabetes tipo 2.

Pesquisa de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes asintomáticos:

Paciente ≥ 10 años o iniciada la pubertad con sobrepeso/obesidad y ≥ 1 factor de riesgo:
- Historia materna de diabetes o diabetes durante la gestación.
- Historia familiar de DM2 en familiares de 1º o 2º grado.
- Raza/etnia (americano nativo - africano - asiático - latino).
- Signos o condiciones asociadas a insulinorresitencia: Acantosis nigricans, dislipemia, hipertensión, síndrome

ovario poliquísitco, peso bajo para edad gestacional.

Diagnóstico de diabetes tipo 2:

1.- Obesidad.
2.- Diabetes. Una de las siguientes:
A) Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (mínimo 8 horas) (al menos dos veces en momentos diferentes).
B) Glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dL
(al menos dos veces en momentos diferentes).
* SOG: 1,75 g/kg, máximo 75 g; no realizar si hay síntomas.
C) Síntomas de diabetes y glucemia tomada al azar** ≥ 200 mg/dL: Poliuria, nicturia, polidipsia y pérdida de peso no explicada.
* Azar: Cualquier momento del día, sin tener en cuenta el tiempo desde la última ingesta.
* HbA1c > 6,5% (papel limitado en la edad pediátrica).
3.- Resistencia a la insulina.
4.- Ausencia de autoinmunidad pancreática.

Tratamiento:

1) Educación:
Dirigida al paciente y a la familia, tanto en el momento del diagnóstico como de forma continuada; focalizada en los cambios del estilo de vida, normas dietéticas y ejercicio físico, así como en el uso de antidiabéticos orales e insulina.
Realizada por un equipo multidisciplinario: Diabetólogo, enfermera, nutricionista, psicólogo y trabajador social.
Adecuada para la edad del paciente y su nivel sociocultural familiar.
También es importante el contacto y cooperación con el personal docente en los colegios.
* Estilo de vida: Cambios en hábitos nutricionales, ejercicio y control de peso; tabaquismo y consumo de alcohol en adolescentes.
* Alimentación: Reducir el aporte calórico y el consumo de alimentos con bajo poder nutritivo, eliminar hidratos de carbono de alto índice glucémico (zumos, refrescos azucarados, azúcares refinados), aumentar la ingesta de frutas y verduras, reducir la ingesta de grasas saturadas, aumentar el consumo de fibra, reducir el consumo de productos manufacturados y precocinados, controlar la cantidad ingerida, reducir las comidas fuera de casa y las comidas entre horas.
* Actividad física: Ejercicio de intensidad moderada, diario y regular (ideal, 60 minutos/día); reducir las actividades sedentarias (televisión, computadora, videojuegos, etc.), costumbres familiares (uso de escaleras en vez de ascensor, en distancias cortas caminar o usar bicicleta en vez de coche, etc.).

2) Control glucémico:
Los controles de glucemia capilar por parte del paciente se deben realizar con regularidad. La frecuencia de los controles (tanto pre como postprandiales) se debe individualizar, dependiendo del grado de control metabólico (mayor número en los pacientes con peor control glucémico) y de los recursos.
La determinación de HbA1c se debe realizar cada 6 meses, debiendo realizarse mínimo cada 4 meses en pacientes con mal control metabólico y/o en tratamiento con insulina.

3) Tratamiento farmacológico:
En la edad pediátrica solo están aprobados de forma general para su uso la metfomina y la insulina (en monoterapia o combinados). Su uso dependerá de los síntomas del paciente, la gravedad de las hiperglucemias y la presencia de cetosis/acidosis.

La metformina constituye el tratamiento de elección de la diabetes tipo 2 en pacientes pediátricos; sin embargo, la disminución en la función de las células beta combinada a la resistencia a la insulina, provocan la pérdida del control glucémico, no siendo suficiente la monoterapia con metformina, por lo que se requiere de insulina, único fármaco aprobado en este grupo etario, además de la metformina.

*** Metformina.** No indicada en presencia de acidosis. Dosis: Inicialmente 500 mg/día (en medio de la ingesta), con aumento progresivo mensual hasta 2.000 mg/día. Acción: Reduce la gluconeogénesis hepática, estimula la acción de la insulina en el tejido muscular y graso. Puede normalizar los ciclos en casos de ovario poliquístico. No hay riesgo de hipoglucemia. Los efectos secundarios son digestivos (atenuados al tomar el fármaco con los alimentos y con el aumento progresivo de la dosis). No se usa si el paciente presenta patología renal, cardiaca, insuficiencia respiratoria o requiere contrastes radiológicos.

Si el paciente no tolera el fármaco, se valorará la insulinoterapia (iniciar con insulina basal).
*** Insulina.** Indicada en niños con cetoacidosis y en los que la glucemia se mantiene > 250 mg/dL o la HbA1c es > 9%. Objetivo: HbA1c < 6.5%. Esquema: Basal-lenta y/o bolos-rápida/prandial. Inicialmente: Análogo insulina de acción lenta (glargina o detemir a 0.25-0.5 U/kg inicial, máximo 1.2 U/kg). Si no se consigue el objetivo con el tratamiento combinado de metformina e insulina basal, se iniciará el análogo de insulina de acción rápida (múltiples dosis de insulina). Efectos secundarios: Hipoglucemia y ganancia ponderal.

Pesquisa de complicaciones y comorbilidades:

1) Hipertensión arterial: Presión arterial > 95 percentil para la edad, sexo y talla.
Su presencia aumenta el riesgo de nefropatía y enfermedad cardiovascular.
Más frecuente en el sexo masculino y a mayor grado de obesidad.
Tratamiento inicial: Pérdida de peso, limitación de la sal en la dieta y aumento de la actividad física. Si no ha mejorado a los 6 meses: Se inicia el tratamiento farmacológico, siendo de elección los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; en caso de mala tolerancia, se indican bloqueadores del receptor de angiotensina, bloqueadores del canal de calcio o diuréticos.

2) Nefropatía: Puede estar presente en el momento del diagnóstico.
La prevalencia aumenta con la duración de la DM2 y con el mal control metabólico.
Método: Cociente albúmina/creatinina en orina de la mañana u orina de 24 horas. Patológico: ≥30 mg/g creatinina.

3) Retinopatía: Remitir al Servicio de Oftalmología para realizar la pesquisa respectiva.

4) Neuropatía: Remitir al Servicio de Neurología ante la sospecha de sintomatología.

5) Dislipemia: Objetivos.- Colesterol total < 200 mg/dL, colesterol LDL < 100 mg/dL, colesterol HDL > 35 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL.

Cuando el perfil lipídico está alterado: Se debe optimizar el control del metabolismo hidrocarbonado y seguir recomendaciones dietéticas.
Si no se controla la dislipemia, la terapia de elección es añadir estatinas (tratamiento seguro y efectivo). Si no se controla la hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL o > 1.000 mg/dL sin ayunas), por el riesgo de pancreatitis, la terapia de elección son los fibratos.

6) Hepatopatía: Definida por la elevación de enzimas hepáticas y/o presencia de esteatosis hepática. La esteatohepatitis no alcohólica puede progresar a cirrosis, hipertensión portal y fallo hepático subsidiario de transplante.
La pérdida de peso y la terapia con metformina mejoran dichas alteraciones.

7) Otros:
* Síndrome de ovario poliquístico: Definido por oligo o amenorrea con hiperandrogenismo bioquímico y/o clínico, con o sin detección de quistes ováricos. La pérdida de
peso, el ejercicio y la metformina mejoran la función ovárica y la fertilidad.
* Depresión: Mayor riesgo en pacientes jóvenes con DM2. Valorarlo en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento, fundamentalmente en aquellos pacientes con
mal control glucémico y demandas frecuentes de asistencia sanitaria. Derivar a centros de salud mental especializados en esta patología en este grupo de edad.
* Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS): Pacientes con mala calidad del sueño y, secundariamente, riesgo de enfermedad cardiovascular y renal. Es importante realizar el estudio de polisomnografía y valorar la evaluación por ORL.
* Tabaquismo y alcohol: Explicar la importancia de evitarlo.- Suspenderlo o no iniciarlo.
* Otros: Problemas ortopédicos, pancreatitis, colecistitis, úlceras de presión.

Calendario de cuidados recomendados - Niños con diabetes tipo 2:

I) Al momento del diagnóstico:
* Evaluar los niveles de la presión arterial.
* Determinar los niveles de HbA1c, perfil lipídico y función hepática.
* Pesquisar retinopatía.
* Pesquisar microalbuminuria.
* Evaluar apnea de sueño.
* Iniciar la educación diabetológica.
* Establecer las metas del tratamiento.
* Asesorar los aspectos referentes a la dieta y la actividad física.

II) Una vez:
* Administrar la vacuna antineumocócica.

III) Trimestralmente:
* Determinar los valores de HbA1c.
* Evaluar la adherencia al tratamiento.
* Determinar los niveles de la presión arterial.
* Revisar los registros de los niveles de glucemia.

IV) Anualmente:
* Determinar el perfil lipídico y la función hepática.
* Pesquisar retinopatía.
* Pesquisar microalbuminuria.
* Evaluar apnea de sueño.
* Administrar la vacuna de la influenza.

Pronóstico:

La morbimortalidad de esta patología es mayor que en la DM1, estando relacionada con el riesgo de las complicaciones agudas (cetoacidosis diabetica y estado hiperglucémico hiperosmolar) y crónicas, tanto las debidas a la vasculopatía diabética (micro y macroangiopatía) como las debidas a la resistencia insulínica (hipertensión arterial primaria, dislipemia, enfermedad hepática no alcohólica).

La progresión de la alteración de la función de la célula y del desarrollo de complicaciones en la población pediátrica con DM2 es más rápida que en la población adulta con DM2.

Referencias bibliográficas:

1) Van Name M, Cheng P, Gal R, Kollman C, Lynch J, Nelson B et al. Children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Pediatric Diabetes Consortium Registries. Diabet Med 2020; 14233.

2) Quattrocchi E, Goldberg T, Marzella N. Management of type 2 diabetes: consensus of diabetes organizations. Drugs Context. 2020; 9: 212607.

3) Magge S, Silverstein J, Elder D, Nadeau K, Hannon T. Evaluation and Treatment of Prediabetes in Youth. J Pediatr 2020; 19: 31740-8.

4) Rami B, Fröhlich E, Hofer S. Diabetes mellitus in childhood and adolescence. Wien Klin Wochenschr 2019 131 (Suppl 1): 85-90.

5) Nakhla M, Simard M, Dube M, Larocque I, Plante C, Legault L et al. Identifying pediatric diabetes cases from health administrative data. Clin Epidemiol 2019; 11: 833-843.

6) Telo G, Cureau F, Szklo M, Bloch K, Schaan B. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil. Pediatr Diabetes 2019; 20: 389-396.

7) Fall C, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2019; 374 (1770): 20180123.

8) Spreghini N, Cianfarani S, Spreghini M, Brufani C, Morino G. Oral glucose effectiveness and metabolic risk in obese children and adolescents. Acta Diabetol 2019; 56 (8): 955-962.

9) Cree-Green M, Wiromrat P, Stuppy J, Thurston J, Bergman B, Baumgartner A et al. Youth with type 2 diabetes have hepatic, peripheral, and adipose insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2019; 316: 186-195.

10) Xu H, Verre M. Type 2 Diabetes Mellitus in Children. Am Fam Physician 2018; 98 (9): 590-594.

11) Wells J. The diabesity epidemic in the light of evolution. Diabetologia 2019; 62: 1740-1750.

12) Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD012661.

13) Hills A, Arena R, Khunti K, Yajnik C, Jayawardena R, Henry C et al. Epidemiology and determinants of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 966-78.

14) The Lancet. Type 2 diabetes: the urgent need to protect young people. Lancet 2018; 392 (10162): 2325.

15) Maffeis C, Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. Eur J Clin Nutr 2018; 72 (9): 1239-1245.

16) Tamborlane W, Barrientos M, Fainberg U, Frimer H, Hafez M, Hale P et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381 (7): 637-646.

USO DE EDULCORANTES NO NUTRITIVOS EN NIÑOS

Introducción:

Los "edulcorantes no nutritivos" (NNS) denominados también "edulcorantes artificiales no calóricos" o "edulcorantes de alta intensidad", utilizados en los alimentos desde finales del siglo XIX (la sacarina), fueron aprobados por primera vez por la FDA (US Food and Drug Administration) en 1958.

Estos edulcorantes incrementan el sabor agradable de alimentos y bebidas sin aumentar el contenido calórico.

Hasta la fecha la FDA aprobó el uso de varios edulcorantes (sacarina, aspartame, acesulfamo de potasio, sucralosa, neotame y otros) como aditivos alimentarios. Otros, como la estevia, han sido aprobados como "generalmente reconocido como seguro" (GRAS), significando sustancia reconocida por expertos cualificados, como si se hubiera demostrado adecuadamente segura en las condiciones de su uso previsto.

Los NNS también son denominados "edulcorantes bajos en calorías", siendo frecuentemente usados en el suministro alimentario, por su propiedad funcional primaria, que es la de proveer dulzura con mínima o nula energía.

Es apropiado también referirse a ellos como "edulcorantes de alta intensidad", ya que presentan un efecto suprafisiológico.

No todos los edulcorantes son "artificiales"; la estevia es un producto natural. Tampoco todos son "edulcorantes no nutritivos", ya que el aspartame proporciona algunas calorías.

Varias organizaciones de salud han aprobado el uso de estos edulcorantes, pero dentro de un nivel aceptable de ingesta diaria (ADI).

La ADI se define como la cantidad de un aditivo alimentario -en mg por kg de peso corporal- que puede consumirse diariamente, durante toda la vida, sin apreciarse ningún riesgo para la salud. La misma no debe ser considerada como una dosis a partir de la cual un aditivo alimentario es tóxico, ya que su valor está basado en una exposición crónica a lo largo de toda la vida del individuo.

El consumo de edulcorantes en niños ha incrementado en los últimos años, a pesar de la dificultad que implica realizar estudios respecto a sus efectos en la salud, ya que no se llega a determinar con exactitud la cantidad diaria consumida por cada individuo.

Diversos estudios realizados incluso en niños han sugerido que la ingesta diaria de los edulcorantes es sustancialmente inferior a la aceptable (ADI).

Número de productos comerciales que reportaron contener NNS (Baker et al, 2019):

NNS	No. Products
Saccharin	100
Aspartame	2307
Acesulfame potassium	3882
Sucralose	5148
Neotame	114
Stevia	642

Los edulcorantes han sido clasificados en azúcares (azúcar morena, azúcar de caña, fructosa y jarabe de maíz de alta fructosa), alcoholes del azúcar (isomaltosa, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol) y edulcorantes no nutritivos - NNS - (sacarina, aspartame, acesulfamo de potasio, sucralosa, estevia, neotame, advantame).

Los NNS aprobados por la FDA presentan un poder edulcorante entre 180 y 20.000 veces que el de la sacarosa (azúcar de mesa).

Principales características de los NNS:

Tipo	Poder endulzante	Aprobación - Uso gral.	Contraindicación
Sacarina	200-700	En 2001	Ninguna
Aspartame	180	En 1996	Fenilcetonuria
Acesulfamo de K	300	En 2003	Ninguna
Sucralosa	600	En 1999	Ninguna
Neotame	7.000-13.000	En 2002	Fenilcetonuria
Estevia	200-400	GRAS en 2015	Ninguna
Advantame	20.000	En 2014	Ninguna

GRAS: Generalmente reconocido como seguro.

Las recomendaciones internacionales han establecido el nivel aceptable de ingesta diaria (ADI) de cada edulcorante, en miligramos por kg de peso. En general, la ADI es 100 veces más baja que la dosis tóxica de edulcorante en animales.

Nivel aceptable de ingesta diaria (ADI):

Sweetener	JECFA ADI, mg/kg	EFSA ADI, mg/kg	DVFA ADI, mg/kg	FDA ADI, mg/kg
Saccharin (Sweet'N Low)	5	5	5	15
Aspartame (NutraSweet and Equal)	40	40	15	50
Acesulfame potassium (Sweet One)	15	9	40	15
Sucralose (Splenda)	15	15	15	5
Neotame	0–2	1	Unknown	0.3
Stevia	4	4	Unknown	12
Advantame	0–5	5	4000	33

JECFA: Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.
EFSA: Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos.
DVFA: Administración Veterinaria y Alimentaria de Dinamarca.
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Apetito y preferencias gustativas:

No se comprenden completamente los efectos de los NNS sobre las preferencias gustativas, ingesta alimentaria, la activación de vías metabólicas y el apetito.
El uso de edulcorantes en niños se ha relacionado con una mayor preferencia por los alimentos dulces; sin embargo, no se conocen bien las bases científicas de esta asociación.

La tendencia creciente del consumo de NNS es coincidente con el aumento de la prevalencia de obesidad

infantil. Probablemente los edulcorantes promuevan la ingesta de bebidas y alimentos azucarados, por influir las preferencias gustativas de los niños, habiéndose relacionado este tipo de alimentos con la obesidad. Son necesarios estudios adicionales referentes a esta asociación.

Seguridad de los NNS:

La mayoría de los NNS han sido aprobados por la FDA para su uso como aditivos alimentarios; la estevia está aprobada como GRAS ("generalmente reconocido como seguro").
Estudios recientes han concluido que los NNS no presentan efectos teratogénicos ni negativos en el peso o desarrollo.
Se han reportado raros casos de trombocitopenia inducida por aspartame.
Por otro lado, la fenilcetonuria constituye la contraindicación del uso de aspartame.

Riesgo de cáncer:

Varias publicaciones en adultos han reportado que no existe asociación entre el uso de NNS y cáncer. Aún no existen estudios a largo plazo en niños.

Actualmente, estudios con alto nivel de evidencia demuestran que el consumo de NNS, en reemplazo de azúcar, puede ser útil en la disminución de la ingesta calórica y del peso corporal; por lo tanto, el reemplazo de azúcar presente en bebidas y comidas, puede ser beneficioso para reducir la ingesta de calorías totales y particularmente de azúcares libres, lo cual podría tener efectos benéficos en los parámetros metabólicos, asociados a obesidad.

NNS y peso corporal:

El uso de NNS para evitar una ganancia excesiva de peso es un tema de debate. Estudios observacionales mostraron una asociación positiva entre el consumo de NNS y un aumento del peso corporal. Recientes estudios de resonancia magnética funcional mostraron que, mientras la glucosa inducía una desactivación en el hipotálamo que se correlaciona con la señal de saciedad del cerebro, algunos NNS como la sucralosa generaban una señal pequeña y transitoria en el área tegmental ventral, que es la encargada de regular la percepción de recompensa. Esto parecía indicar que algunos NNS no producirían en el cerebro un efecto saciante como la glucosa.
Por otro lado, varios metaanálisis de ensayos clínicos señalaron que el uso de ENC en reemplazo de azúcares conduciría a un descenso de peso, particularmente en personas con exceso de peso corporal.

Obesidad:

En niños y adolescentes con obesidad, el uso de NNS puede estabilizar el peso o asociarse con cierto grado disminución de peso, por la menor ingesta calórica, explicada por la sustitución de los alimentos y bebidas azucarados por los que contienen edulcorantes.
Por otro lado, aún se desconocen los efectos a largo plazo de los NNS sobre el peso, en niños y adolescentes con obesidad.

Síndrome metabólico y diabetes:

Son necesarios más estudios referentes a los efectos de los NNS en el metabolismo y el riesgo de diabetes, incluyendo si el uso de edulcorantes se asocia a un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes,

probablemente explicado por cambios en la microbiota intestinal o mediante vías aún no identificadas.
A pesar de la ausencia de conclusiones firmes referentes al hecho que el consumo de NNS incrementa el riesgo de diabetes, ninguna conclusión niega esta afirmación.

Factores de riesgo cardiovascular:

Son limitados los datos actuales respecto a los potenciales beneficios de los NNS en la modificación de los factores de riesgo cardiovascular; se ha sugerido la asociación entre el uso de NNS y síndrome metabólico, sin embargo, no hay datos concluyentes referentes al riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular y el consumo de NNS.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad / Autismo:

Varios estudios han concluido que no existe la asociación entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el uso de NNS.
Por otro lado, ningún trabajo en la literatura médica ha relacionado de manera científica, el autismo en niños con el uso de edulcorantes.

Embarazo:

La posición de la Academia de Nutrición y Dietética de los USA señala que todos los NNS aprobados por la FDA están aprobados para su uso por el público en general -incluidas mujeres embarazadas y lactantes-, siempre y cuando se respete la ADI.

En relación con la estevia, la FDA no autoriza la utilización de la hoja entera o de su extracto crudo, debido a que existen estudios que indican efectos cardiovasculares y reproductivos.
En coincidencia, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria señala que la seguridad de la estevia se basa en los estudios del extracto purificado de glicósidos de esteviol (>95%) y no de la hoja o sus extractos (crudos o de baja pureza), los cuales podrían contener sustancias medicinales o potencialmente tóxicas para el binomio madre-feto.
Por lo tanto, si bien durante el embarazo se podrían consumir glicósidos de esteviol purificados respetando la ADI, no se recomienda el consumo de la hoja de estevia o del extracto crudo de la misma.

Durante el embarazo se recomienda evitar el consumo de ciclamato, sacarina y hoja cruda de stevia, así como el de sus infusiones o los extractos de la hoja completa. El uso del resto de los NNS aprobados se considera seguro durante el embarazo, siempre y cuando se consuman con moderación, adhiriéndose a los niveles de ADI de cada uno de ellos.

Recomendaciones para los padres de los pacientes:

La Academia Americana de Pediatría recomienda que los pediatras discutan los siguientes puntos con las familias:
1) La FDA aprobó el uso de los NNS en mayores de dos años de edad.
2) El uso de NNS se asocia con la estabilización ponderal o la pérdida de peso a corto plazo.
3) Actualmente son escasos los datos respecto a los efectos de los NNS a largo plazo.
4) No se ha establecido la relación entre el uso de NNS y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
5) Son escasos los datos referentes al efecto de los NNS sobre el apetito y preferencias gustativas.

Referencias bibliográficas:

1) Baker C, de Ferranti S, Cochran W; Committee on Nutrition, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. The Use of Nonnutritive Sweeteners in Children. Pediatrics 2019; 144 (5): 2765.
2) Hunter S, Reister E, Cheon E, Mattes R. Low Calorie Sweeteners Differ in Their Physiological Effects in Humans. Nutrients 2019, 11 (11): 2717.
3) Cavagnari B. Edulcorantes no calóricos en embarazo y lactancia. Rev Esp Salud Pública 2019; 93: 1-12.
4) Cavagnari B. Non-caloric sweeteners and body weight. Medicina 2019; 79: 115-122.
5) Daher M, Matta J, Abdel Nour A. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? Diabetes Res Clin Pract 2019; 155: 107786.

DISLIPIDEMIA

Definición:

Se considera dislipidemia o hiperlipidemia a valores superiores al percentil 95 para la edad y sexo de colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos, o bien valores inferiores al percentil 10 de colesterol HDL.

Importancia:

La dislipidemia en la infancia aumenta el riesgo de aceleración de la ateromatosis y los niveles de lípidos y lipoproteínas en la infancia y adolescencia guardan relación con los que se mantendrán en edad adulta. Por ello, identificar y controlar la dislipidemia en jóvenes contribuye a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, que puede ser su única forma de presentación.

Existe una relación lineal entre los años de exposición a niveles elevados de colesterol y el riesgo de diabetes futura. Por cada 38 mg/dL de elevación de colesterol LDL a lo largo de la vida, aumenta un 50% el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La dislipidemia crónica es un factor de riesgo importante para la ateroesclerosis, la cual puede empezar en la segunda década de la vida y contribuir al desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria.

La dislipidemia puede manifestarse en edades tempranas, constituyendo un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, causa principal de mortalidad en países desarrollados, por lo que es importante el diagnóstico y tratamiento lo más pronto posible.

Epidemiología:

En USA se estima que presenta dislipidemia aproximadamente 1 de cada 5 niños y adolescentes.
Sin embargo son bajos los rangos de pesquisa en la población pediátrica, abarcando entre el 3 y 16% de los niños.

Niveles plasmáticos (mg/dL) normales y anormales de lípidos en niños y adolescentes:

	Bajo	Aceptable	Límite	Alto
Triglicéridos:				
* 0-9 años		< 75	75-99	≥ 100
* 10-19 años		< 90	90-129	≥ 130
Colesterol		< 170	170-199	≥ 200
Colesterol LDL		< 110	110-129	≥ 130
Colesterol HDL	< 40	> 45	40-45	

Etiología:

Los niveles de lípidos en plasma están influenciados por factores genéticos, ambientales y las interacciones entre ambos.
La dislipidemia en niños puede tener una etiologia primaria (a través de un defecto genético) o secundaria (por dieta no saludable, sedentarismo, sobrepeso, diversas condiciones médicas, uso de fármacos).

I) Dislipidemias primarias:

Las dislipidemias primarias son las producidas por factores genéticos, y se distinguen entre monogénicas (un solo gen implicado en su desarrollo), y poligénicas (varios genes implicados) más frecuentes y por lo general menos graves y más modificables por factores ambientales.
El fenotipo completo de algunas de ellas (como la hiperlipidemia familiar combinada) puede no expresarse completamente hasta la edad adulta.

Trastornos:

* Hipercolesterolemia familiar monogénica.
* Hipercolesterolemia poligénica.
* Hiperlipidemia familiar combinada.
* Déficit de apolipoproteína B 100.
* Hipertrigliceridemia familiar.
* Hipoalfalipoproteinemia familiar.
* Disbetalipoproteinemia familiar.

II) Dislipidemias secundarias:

Las dislipidemias secundarias se asocian a patologías diversas y suelen evolucionar bien con el tratamiento de la enfermedad de base.

Causas:

1. Exógenas:
a. Fármacos: Corticosteroides, retinoides, beta-bloqueantes, antirretrovirales.
b. Alcohol.
c. Obesidad.
d. Sedentarismo.
e. Tabaquismo.
2. Endocrino-metabólicas:
a. Síndrome de Cushing.
b. Hipotiroidismo.
a. Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
b. Síndrome de ovario poliquístico (hiperandrogenismo ovárico funcional).
c. Lipodistrofia.
d. Porfiria aguda intermitente.
3. Renales:
a. Enfermedad renal crónica.
b. Síndrome hemolítico urémico.
c. Síndrome nefrótico.
4. Infecciosas:
a. Infección aguda vírica o bacteriana (hasta 3 semanas después de la infección).
b. VIH.
c. Hepatitis.
5. Hepáticas:
a. Hepatopatía obstructiva / síndromes colestáticos.

b. Cirrosis biliar.
c. Síndrome de Alagille.
6. Enfermedades inflamatorias:
a. Lupus eritematoso sistémico.
b. Artritis crónica juvenil.
7. Enfermedades de depósito:
a. Glucogenosis tipo I.
b. Enfermedad de Gaucher.
c. Cistinosis.
d. Enfermedad de Tay-Sachs juvenil.
e. Enfermedad de Niemann-Pick.
8. Otras:
a. Enfermedad de Kawasaki.
b. Anorexia nerviosa.
c. Post-trasplante de órgano sólido.
d. Superviviente de cáncer infantil.
e. Progeria.
f. Hipercalcemia idiopática.
g. Síndrome de Klinefelter.
h. Síndrome de Werner.

Se ha evidenciado que la dislipidemia secundaria a obesidad en niños y adolescentes está aumentando su prevalencia. En este tipo de dislipidemia, las alteraciones más frecuentes son los niveles bajos de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia, secundarias a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.

También se ha reportado una prevalencia elevada de dislipidemia en niños con bajo fitness cardiorespiratorio y determinados factores culturares, especialmente los relacionados a una conducta sedentaria, desde los primeros años de vida.

Pesquisa poblacional:

Existe controversia sobre a qué niños debe hacerse pesquisa y la edad de la misma.
En algunos países se hace pesquisa en cascada familiar (estudio a partir de un diagnóstico en la familia) o bien pesquisa selectiva en población de riesgo (niños que presentan historia familiar positiva o factores de riesgo cardiovascular).
En Estados Unidos, dado que no en todos los niños con dislipidemia pueden identificarse claros antecedentes familiares, se recomienda, cuando no se hayan dado las circunstancias anteriores, la pesquisa universal en dos momentos: 9-11 años y 17-21 años de edad.

Pesquisa selectiva en población de riesgo:

1. Historia familiar positiva:
a) Enfermedad cardiovascular (ECV) precoz en padres, abuelos, tíos o hermanos.
ECV: infarto de miocardio, angina, colocación de bypass/stent/angioplastia coronaria,
muerte súbita de causa cardiaca.
Se define precoz como < 55 años en el varón y < 65 años en la mujer.
b) Padres con dislipidemia conocida o niveles de CT ≥ 240 mg/dl.

2. Factores de alto riesgo en el niño:
a) Hipertensión arterial que requiera tratamiento farmacológico.
b) Tabaquismo.
c) IMC ≥ percentil 97 para la edad y sexo.
d) Otras condiciones de alto riesgo: diabetes tipo 1 y tipo 2, enfermedad renal crónica / post-trasplante renal, trasplante cardiaco, enfermedad de Kawasaki con aneurismas.

3. Factores de riesgo moderado en el niño:
a) Hipertensión arterial que no requiera tratamiento farmacológico.
b) IMC ≥ percentil 85 y < percentil 97 para la edad y sexo.
c) Colesterol HDL < 40 mg/dl.
d) Otras condiciones de riesgo moderado: enfermedad de Kawasaki con aneurismas en regresión, enfermedades inflamatorias crónicas (ej. artritis crónica juvenil), infección por VIH, síndrome nefrótico.

Historia clínica:

Para determinar la presencia de dislipidemia y su carácter primario o secundario:
1) Anamnesis:
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular o dislipidemia.
- Historia personal de condiciones de riesgo y posibles causas de dislipidemia secundaria.
2) Examen físico:
- Peso, talla, IMC.
- Presión arterial.
- Xantomas, arco corneal, estigmas de síndrome metabólico.

Laboratorio:

- Perfil lipídico en ayunas de 12 horas, sin modificaciones de la dieta habitual y en ausencia de enfermedad intercurrente en las últimas semanas.
- Hemograma, bioquímica (función hepática y renal), hormonas tiroideas.
- En caso de alteración, repetir el análisis entre 2 semanas y 3 meses después y hallar el promedio de los valores

Tratamiento:

Las dislipidemias en los niños aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular; con frecuencia se asocian a otros factores de riesgo, como el sobrepeso y el sedentarismo.
El tratamiento estará encaminado a disminuir el riesgo cardiovascular del paciente:
Cambios en el estilo de vida, alimentación, actividad física y, en caso necesario, fármacos.
Es controversial el uso de terapia farmacológica en niños con dislipidemias secundarias.

La edad es un factor importante a considerar para el tipo de tratamiento:

1) Niños menores de 10 años:
Tratamiento: Medidas dietéticas, educación para la salud y control de los factores de riesgo cardiovascular.
Como norma general no se utilizan fármacos, salvo en casos de hiperlipidemia primaria grave o situaciones de alto riesgo asociadas a morbilidad importante.

En niños mayores de 6 años puede considerarse el uso de suplementos dietéticos de ésteres de estanoles y esteroles vegetales y la administración de resinas fijadoras de ácidos biliares.

2) Niños ≥10 años:
Tratamiento: Medidas dietéticas, educación para la salud y control de los factores de riesgo cardiovascular; además se utilizarán fármacos en determinados casos:
* Tratamiento de la hipercolesterolemia basado en los niveles de colesterol LDL.
* Tratamiento de la hipertrigliceridemia.

I) Tratamiento de la hipercolesterolemia, basado en los niveles de colesterol LDL:

a) Objetivo del tratamiento:
El objetivo del tratamiento (tanto dietético como farmacológico) es disminuir el colesterol LDL en un 10-15%; situarlo por debajo de 130 mg/dL (se considera aceptable < 160 mg/dL si no existen otros factores de riesgo).

b) Medidas higiénico dietéticas:
* Promoción del ejercicio físico recomendado para su edad.
* Prevención primaria del consumo de alcohol y tabaco.
* Limitación de las horas de actividades sedentarias (< 2 horas diarias).
* Medidas dietéticas iniciales:
- Aporte adecuado de calorías, proteínas y micronutrientes para el desarrollo normal.
- Reparto calórico: 50-60% carbohidratos, 10-15% proteínas, 30-35% lípidos.
- Grasas saturadas: Menos del 9% de las calorías totales.
- Colesterol: Inferior a 300 mg/día.
- Grasas trans: Menos del 1% de las calorías totales.
- Fibra.- Dosis de ingesta: Edad del niño + 5 g/día (entre 8 y 20 g/día).
- En niños mayores de 6 años: Ingesta de 1.5-2 g/día de estanoles/esteroles vegetales.
* Después de 3 meses de tratamiento con las anteriores medidas se debe realizar control y si no se logran los objetivos terapéuticos, durante los meses siguientes se deben cambiar las medidas dietéticas a otras (supervisadas por nutricionista):
- Grasa total: 25-30% de las calorías diarias.
- Grasas saturadas: Menos del 7% de las calorías totales.
- Grasas monoinsaturadas: 10% de las calorías totales.
- Colesterol: Inferior a 200 mg/día.
Posteriormente se evaluará la eficacia de estas medidas a los 6 meses de tratamiento.

c) Tratamiento farmacológico:
El empleo de los fármacos depende del nivel de colesterol LDL y la edad del paciente:

1.- Estatinas:
Inhibidores competitivos de la 3-OH-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, enzima del paso limitante en la biosíntesis del colesterol. Producen disminución del colesterol intracelular; por tanto, mayor expresión de los receptores de LDL, lo que disminuye su circulación.
Comenzar por las dosis más bajas e ir aumentando en función de los resultados.
Disminuyen los niveles de colesterol total en un 17-32% y de LDL en un 19-45%.
a. Pravastatina:
- Aprobada para hipercolesterolemias primarias, a partir de los 8 años.
- Dosis: 10-30 mg/día (8-13 años) y 10-40 mg/día (14-18 años), dosis única al acostarse.

b. Atorvastatina:
- Aprobada para hipercolesterolemias primarias, a partir de los 10 años.
- Dosis: 10-20 mg/día; se puede aumentar hasta 80 mg/día; dosis única al acostarse.

2.- Resinas fijadoras de ácidos biliares:
Se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado y reducen su absorción; la necesidad de aumentar su síntesis hepática reduce el contenido en colesterol de los hepatocitos, aumentando en su membrana la expresión del receptor de LDL.
Son fármacos que no se absorben y su uso en niños es seguro a largo plazo.
Se puede valorar su administración a partir de los 6 años, en pacientes sin historia familiar positiva ni otros factores de riesgo.
Resinas utilizadas: Colestipol y colestiramina. Dosis para ambas: 0.25-0.35 g/Kg/d, repartido en 1-4 dosis. Máximo 8 g/d (colestipol); 10 g/d (colestiramina).
Iniciar con dosis bajas e incrementar en caso necesario. Administrar junto con las comidas.
Disminuyen los niveles de colesterol LDL en un 13-20%.

3.- Ezetimibe:
Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol (dietético y de origen biliar). No altera la absorción de triglicéridos, vitaminas A y D, ácidos biliares u hormonas esteroideas.
Aprobado para su uso a partir de 10 años; alternativa o en combinación con las estatinas.
Dosis: 10 mg/día. Disminuye los niveles de colesterol en un 23% y de LDL en un 30%.

II) Tratamiento de la hipertrigliceridemia:

a) Objetivo del tratamiento:
El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de triglicéridos:
- En < 10 años: < 100 mg/dL.
- En ≥ 10 años: < 130 mg/dL.

b) Evaluación de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos:
Siempre deben valorarse conjuntamente con los niveles de colesterol total y fraccionado.
Si existe alteración de los valores de colesterol LDL, se recomienda el tratamiento de colesterolLDL, añadiendo las particularidades dietéticas para la hipertrigliceridemia.

c) Medidas higiénico dietéticas:
Similares a las recomendadas para hipercolesterolemia.
* Medidas dietéticas iniciales:
- Aporte adecuado de calorías, proteínas y micronutrientes para el desarrollo normal.
- Reparto calórico: 50-60% carbohidratos, 10-15% proteínas, 30-35% lípidos.
- Grasas saturadas: Menos del 9% de las calorías totales.
- Colesterol: Inferior a 300 mg/día.
- Grasas trans: Menos del 1% de las calorías totales.
- Disminuir el consumo de azúcar.
- Sustituir la ingesta de hidratos de carbono simples por hidratos de carbono complejos.
- Incrementar el consumo de pescado para aumentar la ingesta de ácidos grasos omega-3.

* Después de 3 meses de tratamiento con las anteriores medidas se debe realizar control y si no se logran los objetivos terapéuticos, durante los meses siguientes se deben cambiar las medidas dietéticas a otras (supervisadas por nutricionista):

- Grasa total: 25-30% de las calorías diarias.
- Grasas saturadas: Menos del 7% de las calorías totales.
- Grasas monoinsaturadas: 10% de las calorías totales.
- Colesterol: Inferior a 200 mg/día.

Posteriormente se evaluará la eficacia de estas medidas a los 6 meses de tratamiento.

d) Tratamiento farmacológico:

1.- Ácidos grasos omega-3:

No se encuentra aprobada por la FDA ninguna presentación para niños. Dosis inicial: 1 g/día.

Disminuyen el contenido hepático de ácidos grasos, la síntesis de triglicéridos y la liberación de colesterol VLDL.

2.- Fibratos:

Agonistas de receptores nucleares PPAR-alfa. Favorecen el aumento en la degradación de triglicéridos y colesterol VLDL.

Valorar su uso en pacientes con niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl, si no se observa mejoría suficiente después de 6-12 meses de medidas higiénico-dietéticas.

Aún no autorizados por la FDA en niños. Las dosis utilizadas en la población pediátrica:

a) Fenofibrato: 100-300 mg/día (5 mg/Kg/día), una vez al día, con comida.

b) Bezafibrato: 400-600 mg/día (10-20 mg/Kg/día).

c) Gemfibrozilo: 600-1200 mg/día.

Disminuyen los niveles de triglicéridos; pueden aumentar los niveles de colesterol HDL.

Referencias bibliográficas:

1) Gomes E, Zago V, Faria E. Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil. Arq Bras Cardiol 2020; 114 (1): 47–56.

2) Mangili L. High Prevalence of Dyslipidemia in Children and Adolescents: Opportunity for Prevention. Arq Bras Cardiol 2020; 114 (1): 57–58.

3) Herrington L, Susi A, Gorman G, Nylund C, Hisle-Gorman E. Factors Affecting Pediatric Dyslipidemia Screening and Treatment. Clin Pediatr (Phila) 2019; 58 (5): 502-510.

4) Reuter C, Brand C, Silva P, Reuter E, Renner J, Franke S et al. Relationship between Dyslipidemia, Cultural Factors, and Cardiorespiratory Fitness in Schoolchildren. Arq Bras Cardiol 2019; 112 (6): 729-736.

5) Wojcik C, Gidding S. Importance of Dyslipidemia Screening in Children and Adolescents. Am Fam Physician 201; 100 (7): 391-392.

6) Selvaraj K, Olave A, Benuck I, Ariza A, Binns H. Characteristics of Children Referred to a Lipid Clinic Before and After the Universal Screening Guidelines. Clin Pediatr (Phila) 2019; 58 (6): 656-664.

7) Radaelli G, Sausen G, Cesa C, Portal V, Pellanda L. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? Arq Bras Cardiol 2018; 111 (3): 356-361.

8) Nikolic D, Corina A, Toth P, Hammad L, Rizzo M. Choosing an ideal pharmacotherapeutic strategy for dyslipidemia in children. Expert Opin Pharmacother 2019; 20 (3): 241-244.

SÍNDROME DE TURNER

Introducción:

El síndrome de Turner (ST) o síndrome de hipoplasia ovárica congénita fue descrito por primera vez por Henri Turner en Oklahoma, en 1938.

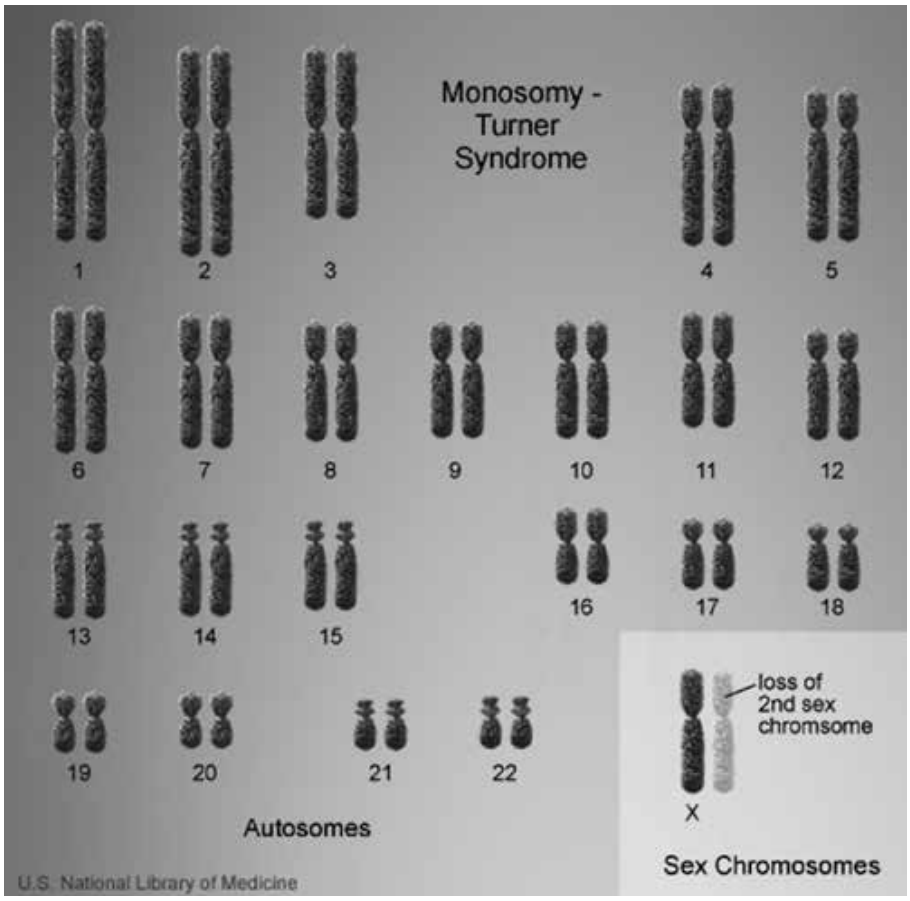
El ST se define por una monosomía parcial o total del cromosoma X asociando talla baja, disgenesia gonadal y un fenotipo característico.

La pérdida completa o parcial de uno de los cromosomas X, frecuentemente se observa en mosaicos; el ST se asocia con talla baja, pubertad retrasada, disgenesia gonadal, hipogonadismno hipergonadotrópico, infertilidad, cardiopatías congénitas, endocrinopatías como la diabetes tipo 1 y otros trastornos autoinmunes.

Etiología:

El ST resulta de una delección o no funcionamiento de uno de los cromosomas X en las mujeres.
Aproximadamente la mitad de la población con ST presenta monosomía X (45,XO); la otro mitad tiene mosaicismo (45,X con mosaicismo).

El ST se debe a una incorrecta disyunción en la gametogénesis o en las mitosis iniciales del feto, por lo que los progenitores tienen una fórmula cromosómica normal y, por tanto, el riesgo de recurrencia en descendencia es mínimo.



Síndrome de Turner - Cariotipo 45,XO.

Epidemiología:

La prevalencia se estima en 1/2.500 recién nacidas vivas, aunque posiblemente sea superior (2% de embarazos, de los que sobreviven 1%).

La frecuencia de ST es prácticamente la misma en las diferencias etnias y diferentes países.

Formas clínicas del síndrome de Turner:

La correlación genotipo-fenotipo está poco establecida; sin embargo, precisan el mismo seguimiento.

1) Síndrome de Turner clásico (45,X0): 40-50%
2) Mosaicos (45,X0/ 46,XX): 15-25%
3) Disgenesia gonadal mixta (45,X0/46,XY): 10-12%
4) Anomalías estructurales en uno de los cromosomas X: 10%

a.- Cromosoma X en anillo
b.- Isocromosoma X
c.- Deleciones: Deleciones del Xp ocasionan displasia ósea más marcada; deleciones del Xq mayor disgenesia gonadal

5) Mosaicismo triple X (45,X0/47,XXX; 45,X0/46,XX/47,XXX): 3%

Características prenatales ecográficas:

* Translucencia nucal aumentada.
* Higroma quístico nucal.
* Coartación de la aorta.
* Braquicefalia.
* Riñón en herradura.
* Polihidramnios / Oligohidramnios.
* Hydrops fetalis no inmune.

Clínica:

1) Facies “de esfinge”:
Ptosis, estrabismo, ambliopía, epicanto, oblicuidad antimongoloide. Pabellones auriculares de baja implantación, retrovertidos. Filtrum largo, labio superior en V invertida. Paladar ojival, micrognatia.
2) Talla baja en el 100% de los casos:
Desproporción segmento superior/segmento inferior, piernas cortas y musculadas, cúbitos valgos, genu valgo.
3) Disgenesia gonadal en el 90% de las pacientes:
Menarquia espontánea en el 10-15%; embarazos de alto riesgo en 2-5%. Si presenta restos de cromosoma Y: Gonadoblastoma en 5-30% de los casos.
4) Pterigium colli:
Cabello de implantación baja.
5) Tórax en escudo:
Mamilas separadas hipoplásicas.
6) Cardiopatía en 45,X0, con pterigium colli:
Dilatación de aorta, coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide, drenaje venoso pulmonar anómalo, anomalías septales, coronarias, etc.

7) Anomalías renales:
Malformaciones del sistema colector, hidronefrosis, riñón en herradura, aplasia renal.
8) Otros hallazgos clínicos:
Acortamiento del 4-5º metacarpianos, linfedema distal, uñas hipoplásicas. Otitis de repetición, hipoacusia. Dermatitis atópica, queloides, nevi múltiples.
9) Inteligencia habitualmente normal:
En 40%, dificultad en aprendizaje, alteración visoespacial, motora, organizativa, inmadurez; en 25%, alteraciones conductuales, trastorno por déficit de atención e hiperkinesia; en 10%, déficit intelectual.

Las niñas con ST presentan un neurodesarrollo en general positivo, con algunas diferencias en la motricidad fina y en las habilidades perceptuales visuales, en comparación a las niñas de la misma edad sin el síndrome.

En un estudio reciente realizado en varios países se evidenció que los hallazgos fenotípicos más comunes del ST en todos los grupos poblacionales fueron:
- Talla baja en el 86% de los casos.
- Cubitus valgus en el 76%.
- Cabello de implantación baja en el 70%.



Síndrome de Turner.



ST: RN con linfedema distal.

Enfermedades asociadas:

* Hipertransaminasemia (50-80%).
* Tiroiditis de Hashimoto (15-30%).
* Hipotiroidismo (10%).
* Hipertiroidismo (2.5%).
* Intolerancia hidrocarbonada (15-50%).
* Diabetes tipo 2 (10%).
* Enfermedad celíaca (4-6%).
* Alopecía areata (5%).
* Vitiligo (5%).

Se ha reportado que el diagnóstico frecuentemente es realizado alrededor de los 15 años de edad. Varias características fenotípicas del ST son notables, sin embargo, el diagnóstico es tardío.

Seguimiento:

PARÁMETRO	EVALUACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO
Peso e IMC	Sí	En cada visita
Presión arterial	Sí	En cada visita
Función tiroidea	Sí	Anualmente
Función hepática	No	Anual desde los 10 años
Glucemia / HbA1c	No	Anual desde los 10 años
25 hidroxi vitamina D	No	Cada 2 años desde los 10 a.
Evaluac. enfermedad celíaca	No	Cada 2 años desde los 2 a.
Ecografía renal	Sí	No
Audiometría	Sí	Cada 3 años
Evaluación oftalmológica	Sí	Si hay síntomas
Evaluación odontológica	Sí	Si hay síntomas
Displasia de cadera	En neonatos	En neonatos
Evaluación esquelética	No	los 5 y a los 12-14 años
Evaluación dermatológica	Sí	Anualmente

Diagnóstico diferencial:

Por las características clínicas, el síndrome de Noonan es una condición similar al ST; pero, a diferencia de este último, los afectados con síndrome de Noonan no presentan alteración cromosómica.
Por otro lado, el síndrome de Noonan puede diagnosticarse tanto en varones como en mujeres; el ST sólo en el sexo femenino.

Terapia con hormona de crecimiento recombinante (GHr):

Las niñas con ST no presentan deficiencia de hormona de crecimiento (GH), pero responden bien a la terapia con GHr.

Sin tratamiento la talla final que alcanzan es aproximadamente 20 cm inferior a la talla promedio de una mujer adulta.

* Inicio:
Edad ≥ 2 años de vida; velocidad de crecimiento < percentil 10 para su edad ósea.
* Dosis:
GHr 0.045-0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m2/día (superficie corporal).
* Finalización de la terapia:
Edad ósea ≥ 14 años y/o velocidad de crecimiento < 2 cm/año.

En las niñas con ST que reciben GHr, se ha reportado, una ganancia de talla de 0.99 DE (desviaciones estándar), sin modificarse la relación de la edad ósea para la edad cronológica y tampoco la puntuación Z del índice de masa corporal (IMC), después de tres años de tratamiento.

Terapia con esteroides sexuales:

* Inicio con estrógenos en monoterapia a dosis bajas y escalonadas en etapa prepuberal; incrementos cada 6 meses a lo largo de 2-3 años, lo que permitirá aumentar la glándula mamaria y el útero correctamente, sin detrimento en la talla adulta.
* Se recomienda el empleo de preparados transdérmicos, pues minimiza primer paso hepático, con mayor estabilidad y fisiología en niveles plasmáticos, menor procoagulabilidad y acúmulo en otros tejidos.

Etapa adulta - Mortalidad:

Se requiere el seguimiento por endocrinología, ginecología (fertilidad), cardiología, psicología, otorrinolaringología, dermatología y gastroenterología.
La mortalidad en el ST es tres a cuatro veces superior, condicionada por cardiopatía isquémica e ictus (41% de óbitos), en el contexto de enfermedad vascular generalizada.
Las cardiopatías congénitas son causa de mortalidad temprana.
El riesgo de cáncer está ligeramente aumentado: Melanomas y tumores del sistema nervioso central (meningiomas), si no se aplican los seguimientos específicos.

Referencias bibliográficas:

1) Kruszka P, Addissie Y, Tekendo-Ngongang C, Jones K, Savage S, Gupta N et al. Turner syndrome in diverse populations. Am J Med Genet A 2020; 182 (2): 303-313.
2) Haltrich I. Chromosomal Aberrations with Endocrine Relevance (Turner Syndrome, Klinefelter Syndrome, Prader-Willi Syndrome). Exp Suppl 2019; 111: 443-473.
3) Pretzel R, Knickmeyer R, DeRamus M, Duquette P, Okoniewski K, Reinhartsen D et al. Early Development of Infants with Turner Syndrome. J Dev Behav Pediatr 2020.
4) Gravholt C, Viuff M, Brun S, Stochholm K, Andersen N. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol 2019; 15 (10): 601-614.
5) Shankar N, Nagalli S. Turner syndrome. StatPearls Publishing 2020.
6) Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G et al. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 49.
7) Davis S, Geffner M. Cardiometabolic health in Turner syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181 (1): 52-58.
8) Hutaff C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181 (1): 126-134.
9) Los E, Rosenfeld R. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019; 181 (1): 86-90.

10) Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi A, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed M et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathicshort stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. Acta Biomed 2020; 91 (1): 29-40.

SÍNDROME DE NOONAN

El síndrome de Noonan es un trastorno clínicamente heterogéneo con múltiples malformaciones congénitas, incluyendo hallazgos faciales dismórficos, talla baja, cardiopatías congénitas, criptorquidia, diversas anormalidades parenquimatosas, trastornos leves del aprendizaje y comorbilidades.

El síndrome es de tipo autosómico dominante con una prevalencia de 1/1.000 a 1/2.500 nacidos vivos.

Genéticamente heterogéneo, con mutaciones de la línea germinal, el trastorno afecta la vía de transducción de señales RAS-MAPK (proteína quinasas activadas por mitógenos). Las mutaciones se pueden evidenciar en diversos genes: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, BRAF, SOS2, RIT1, RRAS, RASA2, SPRY1, LZTR1, MAP3K8, MYST4 y A2ML.

EL 40 a 50% de los pacientes con el síndrome presenta una mutación en el gen PTPN11; sin embargo, en el 20 a 30% de los casos, no se han identificado mutaciones.

El conocimiento de las bases moleculares del trastorno ha posibilitado utilizar el análisis genético para diagnosticar síndrome de Noonan, correlacionando el genotipo con el fenotipo de los afectados; por ejemplo, en los que presentan mutaciones en el gen PTPN11, asociadas con niveles bajos de IGF1, se evidencia una talla más baja que en los pacientes sin esas mutaciones.

Criterios diagnósticos:

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos (figuras 1 y 2), utilizando la puntuación de van der Burgt, siendo ocasionalmente muy sutiles las características faciales del síndrome.

I) Criterios mayores (A):

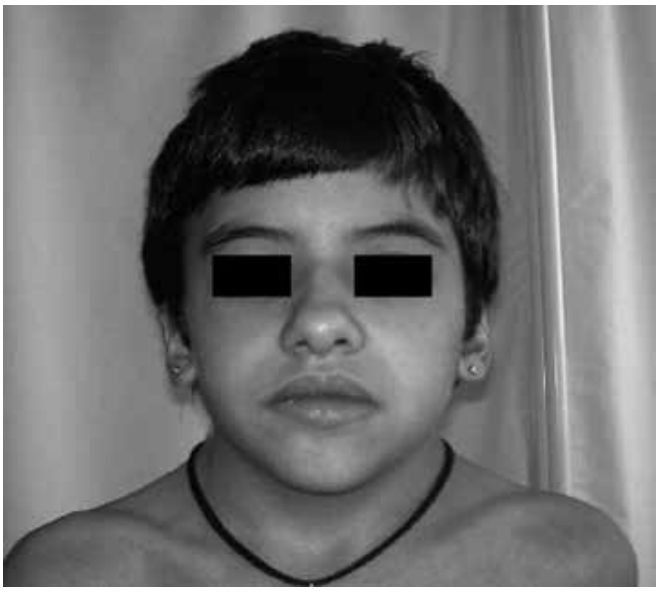
1) Facies típica.
2) Cardiopatía: Estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, ECG típico.
3) Talla inferior al percentil 3.
4) Tórax: Pectus carinatum/excavatum.
5) Historia familiar: Familiar de primer grado con síndrome de Noonan definitivo.
6) Otros: Todos los siguientes.- Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática.

II) Criterios menores (B):

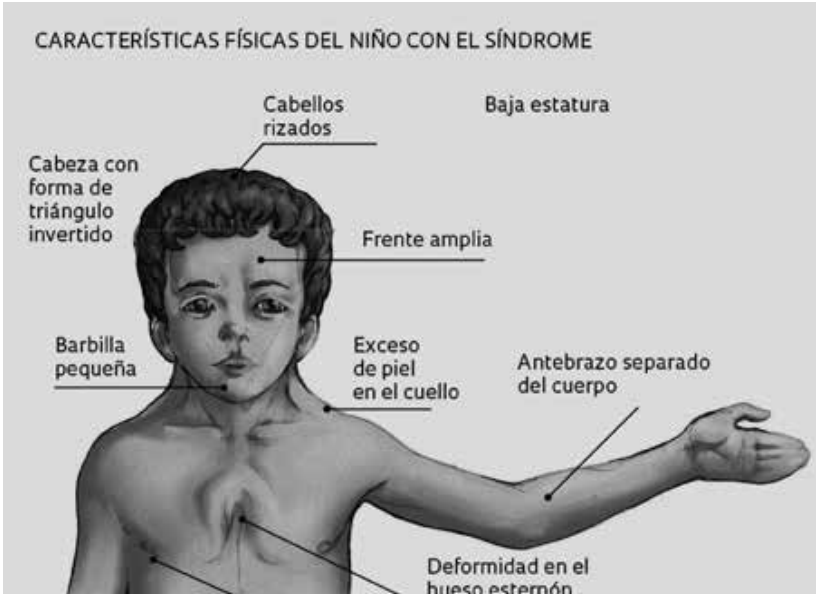
1) Facies sugestiva.
2) Cardiopatía: Otras.
3) Talla inferior al percentil 10.
4) Tórax amplio.
5) Historia familiar: Familiar de primer grado con síndrome de Noonan sugestivo.
6) Otros: Uno de los siguientes.- Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática.

Síndrome de Noonan definitivo:

- Facies típica (A) + Un criterio mayor (A) o dos criterios menores (B).
- Facies sugestiva (B) + Dos criterios mayores (A) o tres criterios menores (B).



Síndrome de Noonan.



Síndrome de Noonan.

Diagnóstico diferencial:

I) Rasopatías.- Manifestaciones distintivas:

* Síndrome de LEOPARD (Noonan con lentiginosis múltiple): Lentiginosis múltiple, hipoacusia.
* Síndrome de Costello: Peso elevado al nacer, pliegues profundos palmares y plantares, papilomas faciales / perianales, predisposición al cáncer.
* Síndrome cardiofaciocutáneo: Facies tosca, problemas de alimentación, discapacidad intelectual, hiperqueratosis folicular, pelo rizado y escaso, pelo escaso en cejas.

II) No rasopatías.- Manifestaciones distintivas:

* Síndrome de Turner: Peso bajo al nacer, coartación de aorta, disgenesia gonadal.
* Síndrome de Aarskog: Membranas interdigitales, escroto en alforja, ausencia de cardiopatía.

Exámenes complementarios:

I) Confirmación diagnóstica:

a) Evaluación por genetista clínico.
b) Valorar estudio genético molecular.

II) Exámenes después de la confirmación diagnóstica:

a) Consejo genético y estudio familiar.
b) Evaluación del desarrollo psicomotor.
c) Evaluación dental entre los 12 y 24 meses.
d) Evaluación del crecimiento en curvas específicas del síndrome de Noonan.
e) Evaluación cardiológica con ECG y ecocardiograma.
f) Evaluación oftalmológica y audiológica.
g) Hemograma completo y estudio de coagulación.
h) Ecografía abdominal (descartar anomalías renales).
i) Evaluación de la columna (radiografía) de considerarlo necesario.

Seguimiento:

* Crecimiento: Evaluación trimestral inicialmente, luego semestral.
* Cardiología: Manejo según el diagnóstico.
* Otorrinolaringología: Evaluación a los seis meses, luego anual.
* Oftalmología: Manejo según el diagnóstico.
* Neurología: Evaluación anual.
* Traumatología: Control anual de escoliosis.
* Urología: Evaluar el descenso testicular a los 6 meses; luego anualmente.
* Hematología: Evaluación de la coagulación en caso de cirugía.
* Neurología: Evaluación trimestral del desarrollo psicomotor; luego semestral.
* Odontología: Manejo apropiado según el diagnóstico.

Las mutaciones en el gen PTPN11, un protooncogén, pueden incrementar el riesgo para el desarrollo de múltiples procesos malignos, particularmente hematopoyéticos.

Hormona de crecimiento:

La talla baja que presentan los pacientes se ha explicado por diferentes mecanismos, incluyendo la deficiencia de GH, la insensibilidad a esta hormona y una disfunción neurosecretora.

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana es tema de debate.
Se valorará el tratamiento con esta hormona si la talla se encuentra por debajo del percentil 50 (curvas de síndrome de Noonan) o por debajo de -2.5 desviaciones estándar (curvas de población general).

En caso de instaurar la terapia con hormona de crecimiento, son importantes la evaluación cardiológica y hematológica al inicio de la misma; después la monitorización será estrecha. No debe iniciarse el tratamiento en caso de miocardiopatía hipertrófica o antecedente de neoplasia hematológica o de otro tipo.

Pronóstico:

El pronóstico depende de la gravedad y evolución de las alteraciones diagnosticadas, fundamentalmente cardiológicas y hematológicas. Se ha descrito infertilidad en algunos casos, aparentemente relacionada con el antecedente de criptorquidia.

Referencias bibliográficas

1) Rankins C, Bradeen H, Devitt K, Gardner J. Noonan Syndrome: Common Molecular Alterations and the Consequences. J Assoc Genet Technol 2020; 46 (1): 21-23.
2) Shin Y. Correlation between genetic heterogeneity and variability for response to growth hormone in Noonan syndrome. J Pediatr 2019; 62 (11): 412-413.
3) Shoji Y, Ida S, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Etani Y et al. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. Endocr J 2019; 66 (11): 983-994.
4) Liao J, Mehta L. Molecular Genetics of Noonan Syndrome and RASopathies. Pediatr Endocrinol Rev 2019; 16 (2): 435-446.
5) Allanson J, Roberts A. Noonan Syndrome. GeneReviews. Seattle (WA). 2019.
6) Allen M, Sharma S. Noonan Syndrome. StatPearls. Treasure Island. 2019.
7) Isojima T, Yokoya S. Development of disease-specific growth charts in Turner syndrome and Noonan syndrome. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2017; 22 (4): 240-46.
8) Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018; 25 (1): 67-73.
9) Pierpont M, Digilio M. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Curr Opin Pediatr 2018; 30 (5): 601-608.
10) Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. Endocr Rev 2018; 39 (5): 676-700.
11) Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. Heart Fail Clin 2018; 14 (2): 225-235.

HIPERTIROTROPINEMIA: HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Hipotiroidismo subclínico:

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una condición bioquímica en la que los niveles séricos de TSH son mayores al límite superior del rango de referencia, mientras que los valores de T4 libre son normales.
También se denomia "hipertirotropinemia" aislada o "hipotiroidismo compensado".
El HS es un estado bioquímico; el nivel de TSH se encuentra elevado, pero la concentración de T4 libre es normal.

Los valores elevados de TSH se acompañan de concentraciones normales de T4 libre y T3 libre.
Es considerado una forma de disfunción tiroidea en la cual se encuentra elevado el nivel de TSH, mientras que las concentraciones de T4 total y T4 libre son normales.
En otras palabras, HS existe cuando los valores de hormonas tiroideas son normales, pero los de TSH son elevados (mayores a los valores normales).

El eje hipotalámico hipofisario tiroideo es muy sensible a mínimas disminuciones de los niveles de tiroxina, incluso dentro del rango normal, provocando la elevación de la TSH.
En el HS, la producción de hormonas tiroideas no se incrementa apropiadamente, como respuesta a la elevación de la TSH, determinando niveles elevados de TSH, en forma crónica.

Hipotiroidismo manifiesto:

El hipotiroidismo manifiesto se presenta cuando los niveles de hormonas tiroideas son menores que los valores de referencia, indicando insuficiencia tiroidea.

El nivel de T4L suele verse reducido cuando los niveles de TSH son muy elevados (>10-20 µU/mL), situación que define claramente un hipotiroidismo primario.

Epidemiología:

La incidencia del HS es de aproximadamente el 2% en la edad pediátrica, siendo más elevada en niños obesos, que presentan niveles más elevados de TSH, probablemente por el rol de la leptina, hormona incrementada en este grupo poblacional.

Se estima que HS puede diagnosticarse hasta en el 10% de la población, siendo una condición que frecuentemente revierte al eutiroidismo.

Definiciones:

* En el neonato, el HS está definido por valores de TSH entre 6 y 20 mIU/L y niveles normales de T4 libre.

* Después del período neonatal, el HS se clasifica en leve y grave:
- Hipotiroidismo subclínico leve: Nivel de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L.
- Hipotiroidismo subclínico severo: Nivel de TSH mayor a 10 mIU/L.

También se ha clasificado al HS en grados:
- Grado I: Valor de TSH por encima del límite superior normal, pero inferior a 9.9 mIU/L.
- Grado II: Valor de TSH igual o mayor a 10 mIU/L.

El 90% de los casos de hipotiroidismo subclínico corresponde al grado I.

Hipotiroidismo subclínico persistente: Cuando es evidenciado en dos oportunidades, valores elevados de TSH y concentraciones normales de T4 libre.
Un nivel de TSH entre 5 y 10 µU/mL requiere repetirse ya que en el 70% de los casos no se confirma este hallazgo (normalidad).

Diagnóstico diferencial del HS (hipertirotropinemia):

1) Hipotiroidismo subclínico por falla tiroidea leve:
* Tiroiditis crónica linfocítica (tiroiditis de Hashimoto).
* Dosis inadecuada de levotiroxina - tratamiento de hipotiroidismo manifiesto.
* Posterior a lobectomía tiroidea.
* Posterior a terapia con yodo radioactivo - tratamiento de hipertiroidismo.
* Posterior a radioterapia de cabeza y cuello.
* Trastornos infiltrativos como amiloidosis y tiroiditis de Riedel.
* Posterior a tiroiditis subaguda (granulomatosa).
* Inducido por drogas: Litio, interferón alfa.

2) Hipertirotropinemia transitoria fisiológica:
* Posterior al síndrome del enfermo eutiroideo.
* Suspensión de la terapia crónica con levotiroxina.
* Hipertirotropinemia estacional (época de invierno).

3) Hipetirotropinemia que no es hipotiroidismo subclínico verdadero:
* Obesidad severa.
* Insuficiencia adrenal no tratada.
* Falsos niveles elevados de TSH: Anticuerpos heterófilos, macro-TSH.

Causas frecuentes (tiroideas y no tiroideas) en los niños:
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Tratamiento antiepiléptico.
- Enfermedad celíaca.
- Fibrosis quística.
- Insuficiencia renal.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Down.
- Síndrome de Williams.
- Obesidad.
- Hipotiroidismo subclínico idiopático.

Los niños obesos presentan valores más elevados de TSH en comparación a los niños con peso normal, por lo que no existe consenso respecto al nivel de TSH a ser considerado para el diagnóstico de HS, en este grupo de pacientes.

En los niños sin trastornos patológicos subyacentes, se considera al HS una condición benigna que remite espontáneamente en aproximadamente el 40% de los casos, siendo mínima la probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto; asimismo, la persistencia del HS, en estos pacientes, no se asocia a alteraciones del crecimiento, índice de masa corporal, maduración ósea, función cognitiva ni otros problemas de salud.

En aquellos con trastornos patológicos subyacentes, como la tiroiditis de Hashimoto, la evolución del HS es más severa, siendo mayor al 50% la probabilidad de progresión al hipotiroidismo manifiesto y menor al 20% la normalización espontánea.

Fisiopatología:

La elevación de la TSH en los pacientes con HS se interpreta como un epifenómeno bioquímico de una ligera alteración de la función tiroidea, con la consecuente disminución de la disponibilidad de hormonas tiroideas a nivel pituitario.
Los pacientes con esta condición necesitan incrementar las cantidades de TSH para estimular adecuadamente la glándula tiroidea.

Repercusiones patológicas del hipotiroidismo subclínico:

Estudios recientes sugieren que los niños con HS prolongado pueden desarrollar anormalidades sutiles metabólicas y proaterogénicas, como el incremento de la adiposidad visceral, alteraciones del perfil lipídico y de los niveles de homocisteina.

Probablemente el HS está relacionado con la obesidad abdominal y valores elevados de presión arterial en adolescentes; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta asociación.

Manifestaciones clínicas:

La mayoría de los pacientes con HS no presenta síntomas; sólo en algunos casos se evidencian hallazgos estructurales, clínicos o bioquímicos de hipotiroidismo.

* Hipotiroidismo subclínico grado I.- Rara vez asociado a síntomas de hipotiroidismo, neuropsiquiátricos, trastornos del humor, alteraciones cognitivas.

* Hipotiroidismo subclínico grado II.- Se han reportado alteraciones leves de la memoria declarativa y memoria de trabajo.

* Hipotiroidismo manifiesto.- Son varios lo síntomas descritos en estos pacientes: Fatiga, calambres, sensibilidad al frío, piel seca, constipación, disminución de la memoria, pensamiento más lento, debilidad muscular, edema palpebral, ansiedad y depresión.

Riesgo cardiovascular:

Se han reportado, en pacientes adultos con HS, anormalidades cardiovasculares: Disfunción sistólica y diastólica ventricular izquierda y alteración de la relajación vascular.
También se asoció el HS grado II a un mayor grosor de las dos capas internas de la arteria carótida (íntima y media).

Por otro lado se han descrito, en pacientes con HS grado II, alteraciones lipídicas: Elevación de las concentraciondes de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Sin embargo es controversial la asociación entre HS y un mayor riesgo de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias y mortalidad general.

Riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto:

Aproximadamente el 60% de los pacientes con HS grado I evoluciona hacia la normalidad en el transcurso de los siguientes cinco años.

La progresión hacia el hipotiroidismo manifiesto es del 2 a 4%, siendo más frecuente cuando el HS es grado de II y son positivos los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti TPO).
Mientras más alto es el nivel de TSH, mayor el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

El curso natural del HS es poco claro; en general se lo considera un proceso benigno y reversible; con un bajo de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

La mayoría de los casos de HS es reversible en los niños que no presentan obesidad, con anticuerpos antitiroideos negativos y niveles de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L, sin causar efectos en la talla, índice de masa corporal, presión arterial, glucemia y perfil lipídico de los niños.

Tratamiento:

En adultos, el tratamiento con levotiroxina está recomendado cuando los nivveles de TSH son mayores a 10 mIU/L, por el riesgo incrementado de síntomas de hipotiroidismo y eventos cardiovasculares, mientras que en pacientes con valores de TSH inferiores a 10 mIU/L, el tratamiento se basa en factores individuales.

En niños, el hipotiroidismo manifiesto afecta severamente el crecimiento y el desarrollo neurocognitivo; respecto al HS, sus efectos aún no están completamente definidos, por lo que el tratamiento varía según la edad de los pacientes, siendo diferente en neonatos y en niños mayores.

I) Hipotiroidismo subclínico en neonatos:

El HS (nivel de TSH entre 6 y 20 mIU/L, con valor normal de T4 libre) puede ser transitorio o permanente.
Es más común en algunas categorías de riesgo: Prematuros, neonatos enfermos, pequeños para la edad gestacional, nacidos después de fertilización in vitro y embarazo múltiple; también en recién nacidos con malformaciones, cromosomopatías, tratamiento con corticosteroides y disfunción tiroidea materna.
En estos grupos se debe repetir el laboratorio (niveles hormonales) a los dos semanas de vida o dos semanas después de la primera determinación.
Valores de TSH superiores a 10 mIU/L son considerados sospechosos / positivos.

El tratamiento está indicado cuando los valores de TSH son mayores a 20 mIU/L, independientemente de los niveles de T4 libre.
Cuando los valores de TSH se encuentran entre 6 y 20 mIU/L, con concentraciones normales de T4 libre, el tratamiento depende de múltiples factores: Edad del neonato, duración de la disfunción tiroidea, la tendencia de los niveles de TSH, la presencia de síndromes y otras patologías. Se ha sugerido controlar en dos semanas

el valor de TSH, sin iniciar tratamiento, cuando la concentración es inferior a 10 mIU/L.
En los recién nacidos que inician la terapia con levotiroxina, deben controlarse los niveles hormonales en dos semanas y después periódicamente; el objetivo es mantener la concentración de tiroxina libre, en la mitad superior del rango normal.

II) Hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes:

Después del período neonatal el HS está definido por valores de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L, en presencia de niveles normales de T4 libre.

Se ha descrito que aproximadamente el 75% de los niños con HS, normaliza los niveles de TSH en los siguientes cinco años.
En otro trabajo se reportó que en el 41% de los niños el HS remitió en forma espontánea; en el 47% se mantuvo estable y el 12% restante evolucionó a hipotiroidismo manifiesto.

La American Thyroid Association y la European Thyroid Association recomiendan iniciar el tratamiento con levotiroxina en todos los adultos con niveles de TSH mayores a 10 mIU/L y en aquellos con valores de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L en presencia de síntomas o signos de hipotiroidismo y /o anticuerpos antitiroideos y/o evidencia de enfermerdad cardiovascular ateroesclerótica.
En niños el tratamiento del HS aún es tema de debate y la necesidad de la terapia es cuestionable. Los efectos potenciales del HS sobre la salud no están claros; hasta la fecha no se han evidenciado alteraciones neurocognitivas ni del crecimiento en los niños con hipotiroidismo subclínico.

El primer paso en el manejo de un niño con HS es descartar los valores anormales por problemas de laboratorio (por ejemplo causas transitorias como la fase de recuperación de una tiroiditis subaguda o del síndrome del enfermo eutiroideo).
El HS persistente debe ser confirmado por la reevaluación de los niveles de TSH, después de 4 a 12 semanas del primer test de laboratorio.
El tratamiento se iniciará después de evaluar la etiología, el nivel de TSH, el riesgo de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto, la presencia de síntomas y signos de hipotiroidismo.
En general la terapia con levotiroxina se indica cuando los niveles de TSH son mayores a 10 mIU/L, presencia de anticuerpos antitiroideos, bocio y/o síntomas de hipotiroidismo.

El tratamiento se recomienda en niños con HS asociado a tiroiditis de Hashimoto, a los que presentan un deterioro progresivo de la función tiroidea, especialmente si se relaciona a síndrome de Turner, síndrome de Down y otras enfermedades autoinmunes. Asimismo la terapia está sugerida en niños con bocio, con signosintomatología de hipotiroidismo y en aquellos con alteraciones metabólicas proaterogénicas.

La terapia con levotiroxina no está indicada en niños con HS idiopático, con anticuerpos antitiroideos negativos, sin bocio y ecografía tiroidea sin alteración.

En los niños que no son medicados, debe controlarse la función tiroidea (TSH y T4 libre) cada 6 meses, más aún si son sindrómicos (síndrome de Turner, síndrome de Down).

Referencias bibliográficas:

1) Kara O. Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents. Clin Exp Pediatr 2020; 63 (3): 110-114.
2) Biondi B, Cappola A, Cooper D. Subclinical Hypothyroidism. JAMA. 2019; 322 (2): 153-160.
3) Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Pajno G, Corica D, De Luca F et al. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. Front. Endocrinol 2019; 10: 109.
4) Taylor P, Bianco A. Urgent need for further research in subclinical hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2019; 15 (9): 503-504.
5) Vigone M, Capalbo D, Weber G, Salerno M. Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? J Endocr Soc 2018; 2 (9): 1024-1039.
6) Bekkering G, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen A, Feller M, Moutzouri E et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019; 365: l2006.
7) Thiagarajan S, Arun Babu T, Balaji R. Subclinical Hypothyroidism in Obese Children. Indian J Pediatr 2019; 86 (7): 662.
8) Ergin Z, Sava , Kurnaz E. Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31 (10): 1133-1138.
9) Lee M, Kim Y, Sohn S, Lee J, Won Y, Kim S. Evaluation of the relationship of subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome and its components in adolescents. Endocrine. 2019; 65 (3): 608-615.

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI Y SUS ASOCIACIONES

Historia:

El Helicobacter pylori fue descubierto en 1983; Robin Warren lo observó en una biopsia gástrica; posteriormente, con Berry Marshall, aislaron a la bacteria, denominándola Campylobacter pyloridis, nombre que despúes se modificó a Helicobacter pylori.
En 2005 se evidenció su asociación con gastritis y úlcera péptica.
Es una bacteria Gramnegativa, flagelada, productora de ureasa, enzima que participa en la colonización y es utilizada como marcador de la presencia de la bacteria en el organismo.

Epidemiología:

La infección es adquirida en los primeros años de vida y persiste a lo largo de la vida, excepto que se realice un tratamiento específico. Se estima que el H. pylori infecta por lo menos al 50% de la población mundial, siendo el factor de riesgo más importante el socio económico.
En países con altos ingresos, la prevalencia es baja (inferior al 12.2%), mientras que en países en países de ingreso medio bajo la prevalencia es elevada (del 60 a 80%).

En América Latina, la prevalencia de la infección por H. pylori es mayor (aproximadamente 60%) que la registrada en países desarrollados (Europa Occidental y América del Norte).

En niños, la prevalencia de la infección por H. pylori a nivel mundial varía entre el 4.9 y el 73.3%, observándose la frecuencia más elevada en China.

Transmisión:

Los humanos constituyen el único reservorio y fuente primaria de transmisión del H. pylori.
El H. pylori es transmitido por la ruta fecal oral, oral oral (besos) o gastro oral, constituyendo una infección común en los niños que residen en países de ingreso medio bajo.

La mayoría de las veces la infección por H. pylori se la adquiere en los primeros años de vida, siendo generalmente asintomática; la persistencia de la infección se ha asociado a modificaciones serológicas y en la expresión génicas, que pueden provocar posteriormente enfermedades futuras.

Los factores de riesgo más importantes para la transmisión del H. pylori son: Número elevado de personas que viven en el hogar, compartir la cama entre adultos y niños, ambientes insalubres, condiciones domiciliarias precarias, ausencia de instalaciones sanitarias básicas, prácticas higiénicas inapropiadas por la familia, carencia de sistemas adecuados de preservación de alimentos y bajo nivel de instrucción de los padres.

Virulencia:

No está claro el por qué sólo una de cada diez personas infectadas con H. pylori desarrolla úlcera péptica; se piensa que la virulencia de la bacteria juega un rol importante.
Son varios los factores de virulencia asociados al H. pylori, siendo importantes la citotoxina vacuolizante (Vac A) y la citotoxina asociada al gen A (Cag A).
Los genotipos más virulentos de H. pylori son los Cag A (+) y Vac A (+).

Enfermedades causadas por H. pylori:

El H. pylori se asoció etiológicamente a diversas enfermedades:
* Gastritis crónica activa.
* Úlcera duodenal.
* Úlcera gástrica.
* Linfoma gástrico de células B o linfoma MALT (de tejido linfoide asociado a mucosas).
* Adenocarcinoma gástrico.

Afortunadamente, la gastritis crónica que es asintomática es la que se diagnostica en niños, siendo infrecuentes las otras entidades.

El H. pylori se ha relacionado con la carcinogénesis gástrica, por alteración en la proliferación celular y cambios epigenéticos en los genes relacionados con el cáncer.
La infección por H. pylori se la adquiere durante la niñez; persistiendo a largo plazo, algunos infectados desarrollarán úlcera péptica y eventualmente cáncer gástrico.
Ciertos marcadores (-catenina, C-MYC, GATA-4, DAPK1, CXCL13, DC-SIGN, TIMP3, EGFR, GRIN2B, PIM2, SLC5A8, CDH1 y VCAM-1) se han evidenciado tanto en niños como en adultos con cáncer gástrico, por lo que la terapia de erradicación de esos marcadores si prueba ser significativa, podría modificar los protocolos de tratamiento de la infección por H. pylori en poblaciones jóvenes.

Talla baja:

Es controversial el rol de la infección por H. pylori en la disminución del crecimiento.
Algunos trabajos italianos y alemanes sugieren la relación entre la infección por H. pylori y retraso del crecimiento, especialmente en niños mayores; sin embargo, otros asocian la supresión del crecimiento a las condiciones socio económicas, factores genéticos y ambientales observados en los niños con H. pylori.
La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) no recomiendan pesquisar en forma rutinaria la infección por H. pylori en los niños con talla baja.

Anemia ferropénica:

Algunos trabajos sugirieron, especialmente en mujeres adolescentes, que el H. pylori cause anemia ferropénica, sin ninguna lesión hemorrágica en el estómago o duodeno; sin embargo, estudios recientes no reportaron ninguna relación entre la infección por H. pylori y anemia ferropénica.
La ESPGHA y la NASPGHAN no recomiendan pesquisar en forma rutinaria la infección por H. pylori en los niños con anemia ferropénica, exceptuando ciertos casos refractarios al tratamiento.

Púrpura trombocitopénica crónica inmune:

Trabajos pequeños reportaron que la erradicación del H. pylori se relaciona a un aumento del número de plaquetas, en pacientes con púrpura trombocitopénica crónica inmune; sin embargo esta asociación no es clara hasta la fecha.
La ESPGHAN y la NASPGHAN han emitido una débil recomendación para pesquisar y tratar la infección por H. pylori en los pacientes con púrpura trombocitopénica crónica inmune.

Dolor abdominal recurrente:

Varios metaanálisis no encontraron la asociación entre dolor abdominal recurrente e infección por Helicobacter pylori en niños.
La ESPGHAN y la NASPGHAN no recomiendan pesquisar en forma rutinaria la infección por H. pylori en los niños con dolor abdominal funcional.

Enfermedad por reflujo gastro-esofágico:

Es controversial el rol del H. pylori en la enfermedad por reflujo gastro-esofágico. En trabajos recientes, se han reportado asociaciones tanto positivas como negativas.

Asma bronquial y alergia:

Algunas investigaciones encontraron una relación inversa entre la infección por H. pylori y asma; pero, otros trabajos no evidenciaron esta asociación.
En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), en Estados Unidos, se evidenció la relación inversa entre dermatitis, asma, rinitis alérgica y eczema con la infección por H. pylori.

Resistencia a la insulina:

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales para determinar la asociación entre la infección por H. pylori y resistencia a la insulina, mediante el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), en población no diabética, evidenciaron que la infección por H. pylori no está relacionada con resistencia a la insulina.
Por otro lado, varios trabajos han reportado que la infección por H. pylori incrementa el riesgo de diabetes y empeora el control glucémico de los pacientes diabéticos.

Ateroesclerosis:

En las imágenes ecográficas del grosor íntima-media carotídeo, marcador de ateroesclerosis clínica o subclínica, se observa un mayor grosor en los pacientes con infección por H. pylori, especialmente en aquellos infectados con las cepas CagA positivas.

Enfermedades hepatobiliares:

Varios estudios han observado niveles séricos elevados de IgG anti H. pylori en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), en comparación a los que no presentan NAFLD. Otros trabajos han sugerido que la erradicación del H. pylori es importante en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.
Hasta la fecha no existe suficiente evidencia para afirmar de manera consistente la asociación entre la infección por H. pylori y enfermedades hepáticas.

Enfermedades neurológicas:

* Accidente cerebrovascular isquémico.- Se ha considerado al H. pylori como un factor de riesgo para el ACV isquémico, ya que la bacteria incrementa la expresión de varios medidadores inflamatorios, plaquetas activadas y factores de la coagulación.
* Enfermedad de Alzheimer.- El riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer es 1.6 mayor en las personas

con infección con H. pylori, respecto a los no infectados, por lo que se piensa que la bacteria juega un rol en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.
* Esclerosis múltiple.- Se ha observado una relación inversa entre la infección por H. pyori y la esclerosis múltiple. Otros trabajos han descrito la relación entre neuromielitis óptica e infección por H. pylori.

Enfermedades dermatológicas:

Es controversial la asociación entre la infección por H. pylori y ciertas enfermedades dermatológicas: Rosácea, psoriasis, urticaria crónica y alopecia areata.

Diagnóstico:

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la infección por H. pylori en niños, puede disminuir la incidencia de varias úlceras y cáncer gástrico en el futuro.

Para diagnosticar la infección por H. pylori existen métodos invasivos y no invasivos.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO		**SENSIBILIDAD(%)**	**ESPECIFICIDAD(%)**
NO INVASIVOS	Urea espirada	88-95	95-100
	Antígeno fecal	88-95	95-98
	Serología sérica	56-100	60-98
INVASIVOS	Test de ureasa	85-95	95-100
	Histopatología	66-100	98-100
	Cultivo	90-95	100
	PCR	95	95

Se ha recomendado que el diagnóstico inicial se realice mediante la biopsia gástrica (método invasivo) y el control de tratamiento, por lo menos cuatro semanas de concluida la terapia, mediante la prueba de la urea espirada o determinando el antígeno monoclonal de H. pylori en las heces del paciente, para asegurarse la erradicación de la bacteria.
En niños se debe considerar que el diagnóstico de la infección por H. pylori difiere del realizado en adultos, ya que los métodos invasivos de diagnóstico no se solicitan frecuentemente en los niños porque éstos no colaboran fácilmente. Se debe elegir una prueba diagnóstica basada en la exactitud del método, disponibilidad, relación costo beneficio y estado clínico del paciente.

Test de urea espirada (test del aliento).- Técnica no invasiva que no requiere endoscopía; se considera la prueba de elección para evaluar la eficacia del tratamiento. En niños, para diagnosticar infección por H. pylori, el método presenta una sensibilidad de 95% y una especificidad de 97 a 98%. El test es de bajo costo, fácil ejecución y tiene una excelente precisión diagnóstica, siendo utilizado en mayores de 6 años de edad.

Test de antígenos fecales.- Método sencillo, no invasivo y costo efectivo que puede ser usado para estudios clínicos y epidemiológicos; el test presenta ventajas, como la sencillez de la toma de muestra, el transporte de la misma y el tiempo prolongado de almacenamiento en el congelador. Para detectar los antígenos fecales de H. pylori pueden usarse anticuerpo policlonales o monoclonales, presentando estos últimos mayor sensibilidad, por lo que son útiles tanto en el diagnóstico de la infección como en el control de la erradicación de H. pylori, en todos los pacientes (de cualquier edad).

Pesquisa:

La ESPGHAN y la NASPGHAN recomiendan que la evaluación clínica de síntomas gastrointestinales debe enfocarse en determinar la causa subyacente de los síntomas y no solamente a la existencia de la infección por H. pylori, por lo que consideran la endoscopía como el mejor método para la evaluación inicial de estos pacientes.

Tratamiento:

La ESPGHAN y la NASPGHAN recomiendan la erradicación del H. pylori en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica. En aquellos sin lesión endoscópica pero con pruebas positivas para H. pylori, se debe ofrecer la terapia, explicando a los papás que la erradicación del H. pylori no necesariamente se asocia a la desaparición de los síntomas.

Esquemas terapéuticos:

* Terapia de primera línea.- Regimen con tres fármacos: Inhibidor de bomba de protones y dos antibióticos, amoxicilina y claritromicina, por 14 días.
* Si hay resistencia a la claritromicina: Inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y metronidazol o bismuto, por 14 días.
* Si hay resistencia a la claritromicina y al metronidazol: Inhibidor de bomba de protones, amoxicilina a dosis altas y metronidazol, por 14 días.

Dosis de los fármacos:

* Amoxicilina, 50 mg/kg/día.
* Claritromicina, 20 mg/kg/día.
* Metronidazol, 20 mg/kg/día.
* Inhibidor de la bomba de protones, 1-2 mg/kg/día.
* Bismuto, 8 mg/kg/día.

Control de la erradicación del H. pylori:

Incluso cuando el niño permanece asintomático después de la terapia, se recomienda evaluar el éxito del tratamiento, después de cuatro a seis semanas de concluida la terapia, mediante la prueba de la urea espirada o determinando el antígeno monoclonal de H. pylori en las heces del paciente.

Efectos metabólicos de la terapia:

La erradicación del H. pylori reduce la recurrencia de la enfermedad ulcerosa péptica y la incidencia de cáncer gástrico; sin embargo, se debe considerar que el amplio uso de antimicrobianos puede asociarse a resistencia antibiótica, alteración de la microbiota intestinal y el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular, relacionadas a la disbiosis provocada por la erradicación de H. pylori (uso de antibióticos).

Por otro lado, se ha reportado la disminución de la resistencia a la insulina y de las concentraciones de triglicéridos, después de la erradicación del H. pylori, lo que representa un potencial efecto metabólico beneficioso.

Referencias bibliográficas:

1) Poddar U. Helicobacter pylori: a perspective in low- and middle-income countries. Paediatr Int Child Health 2019; 39 (1): 13-17.
2) Peng C, Hu Y, Ge Z, Zou Q, Lyu N. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infections in children and elderly populations. Chronic Dis Transl Med 2020; 5 (4): 243-251.
3) Tang M, Chung P, Chan H, Tam P, Wong K. Recent trends in the prevalence of Helicobacter Pylori in symptomatic children. J Pediatr Surg 2019; 54: 255-257.
4) Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38 (6): 1035-1045.
5) Prentice A. Environmental and Physiological Barriers to Child Growth and Development. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2020; 93: 125-132.
6) Melby K, Carlsen K, Håland G, Samdal H, Carlsen K. Helicobacter pylori in early childhood and asthma in adolescence. BMC Res Notes 2020; 13 (1): 79.
7) Liou J, Chen C, Chang C, Fang Y, Bair M, Chen P et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication. Lancet Infect Dis 2019; 19: 1109-20.
8) Lucero Y, George S, O'Ryan M. Indications for Helicobacter pylori Eradication: Do We Need to Consider to Screen and Treat Asymptomatic Children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67 (4): 86-87.
9) Upala S, Sanguankeo A. Association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 176-177.
10) Coelho L, Marinho J, Genta R, Ribeiro L, Passos M, Zaterka S et al. IVth. Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Arq Gastroenterol 2018; 55: 97-121.
11) Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela M, Quest A. Helicobacter pylori in human health and disease. World J Gastroenterol 2018; 24 (28): 3071-3089.
12) Gravina A, Zagari R, de Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases. World J Gastroenterol 2018; 24 (29): 3204-3221.

AZITROMICINA

Macrólidos en pediatría:

Son tres los macrólidos aprobados en pediatría, por la FDA (USA):
Eritromicina, claritromicina y azitromicina (es un azálido).

Macrólidos.- Espectro de acción:

* Bueno: Gérmenes atípicos, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Helicobacter pylori, Mycobacterium avium.
* Moderado: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.
* Pobre: Staphylococci, enterobacterias, anaerobios, enterococci.

Azitromicina.- Espectro de acción:

1) Grampositivos: Estreptococos, S. aureus (50% resistente), Corynebacterium diphtheriae, Listeria, Bacillus anthracis, Gardnerella vaginalis. Resistentes: Enterococos, estafilococos coagulasa negativa.

2) Gramnegativos: M. catarrhalis, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, B. pertussis, Brucella, Pasteurella, Aeromonas, Campylobacter, V. cholerae, Bartonella, Legionella, Flavobacterium, H. influenzae, algunas enterobacterias (E. coli, Shigella, Salmonella).

3) Anaerobios: Propionibacterium, Lactobacillus, Peptostreptococcus, Peptococcus, Actinobacillus, Actinomyces, Clostridium, Fusobacterium. Resistentes: Bacteroides.

4) Otros microorganismos: Chlamydia trachomatis, C. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, T. pallidum, Borrelia, Toxoplasma. Micobacterias: M. avium, M. kansasii, M. xenopi, M. simiae, M. malmoense.

La azitromicina es el macrólido más activo contra el H. influenzae.
Su actividad es similar a la de la eritromicina, contra streptococci y staphylococci.
Asimismo, presenta buena actividad contra Moraxella catarrhalis, Chlamydia spp, L. pneumophila, B. burgdorferi, M. pneumoniae, H. pylori y micobacterias atípicas.
La azitromicina tiene una actividad clínica más relevante que la eritromicina contra Haemophilus y diversos Gram negativos, incluyendo Salmonella y Shigella.

Mecanismo de acción:

La azitromicina se une a la porción 50S de los ribosomas bacterianos; en el dominio V del ARNr 23s, cerca del centro peptidil-transferasa. Bloquea el túnel de salida de la cadena peptídica naciente.
El resultado es la inhibición de la síntesis proteica:
- Actividad antibacteriana bacteriostática.
- Con efecto postantibiótico.
- Tiene actividad antiinflamatoria intrínseca.

Farmacocinética:

* Buena biodisponibilidad oral.
* Absorción disminuida con los alimentos.
* Biodisponibilidad: 40% con comida o con antiácidos (Mg o Al).
* Distribución en prácticamente todos los tejidos.
* Las concentraciones tisulares son considerablemente más elevadas que las plasmáticas.
* Vida media de 2 a 4 días.
* Fijación proteica de 10-50% a la alfa-1-glucoproteína plasmática.
* Escaso metabolismo hepático.
* Excreción renal, 10%; eliminación biliar, 90%.

Al ser sus concentraciones elevadas a nivel intracelular (10 a 150 veces superior a la plasmática), no es útil en la clínica la determinación de los niveles plasmáticos de la azitromicina.

Mecanismos de resistencia:

- Eflujo del fármaco por un mecanismo activo de bomba.
- Protección del ribosoma mediante la producción de enzimas que modifiquen el ribosoma, disminuyendo la unión del fármaco.
- Hidrólisis del antibiótico por esterasas (de enterobacterias).
- Mutaciones cromosómicas que alteran la subunidad 50S del ribosoma (Bacillus, Campylobacter, micobacterias, Gram positivos).

Efectos adversos de los macrólidos:

* Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea.
* Hepáticos: Muy raros, pero potencialmente graves.
* Cardíacos: Prolongación del intervalo QT. Por eso, se usan con precaución en cardiópatas.

Toxicidad de los macrólidos:

* Toxicidad especialmente asociada a eritromicina:
  - Irritación gastrointestinal.
  - Erupción cutánea.
  - Eosinofilia.
  - Hepatitis colestásica.

* La azitromicina no inhibe el citocromo hepático p450, por lo que las interacciones farmacológicas son infrecuentes.

1) Toxicidad gastrointestinal:
  - Epigastralgia, especialmente con eritromicina.
  - Estimulan la motilidad, actuando sobre los receptores de motilina.

2) Toxicidad cardíaca:
  - Arritmias cardíacas.
  - Prolongación del intervalo QT.
  - Taquicardia ventricular.

3) Hepatotoxicidad:
- Hepatitis colestásica, después de 10-20 días de uso de eritromicina.
- Náuseas, vómitos, cólicos abdominales, ictericia, fiebre.
- La hepatotoxicidad es más frecuente e intensa con eritromicina.

4) Otros efectos tóxicos:
- Reacciones alérgicas: Fiebre, eosinofilia, erupción cutánea.
- Tinnitus, cuando se utilizan dosis elevadas de macrólidos.

Indicaciones de los macrólidos:

* Infecciones respiratorias altas.
* Infecciones respiratorias bajas.
* Infecciones por Chlamydia.
* Infecciones por micobacterias atípicas.
* Diarrea del viajero.
* Enfermedad ulcerosa por Helicobacter pylori (claritromicina).

Usos clínicos de la azitromicina:

* Infecciones por Mycoplasma pneumoniae, Corynebacterium, Campylobacter jejuni, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila, Ureaplasma urealyticum y Bordetella pertussis.
* Actividad contra cocos Gram positivos: Streptococcus pneumoniae y S. aureus no meticilino resistente.
* Activa contra H. influenzae, Moraxella catarrhalis y Neisseria.

Infecciones respiratorias:
* Neumonía (leve a moderada) adquirida en la comunidad.
* Infecciones por patógenos respiratorios atípicos.
* Infección por Legionella.
* Otitis media aguda.
* Faringitis aguda estreptocócica.
* Sinusitis aguda bacteriana.

Difteria:
- Eritromicina o azitromicina.
- Penicilina.

Faringitis (Streptococcus del grupo A):
- Amoxicilina o penicilina.
- En alérgicos a la penicilina:
  * Eritromicina o azitromicina (12 mg/kg/d, por 5 días).
  * Clindamicina.

Coqueluche - Pertussis:
* Fármaco de elección: Eritromicina.
  - Tratamiento de la enfermedad por B. pertussis.
  - Profilaxis post exposición (contactos cercanos).
* Claritromicina y azitromicina.- También son efectivas.
* Si son administradas al inicio de la enfermedad: Acorta su duración.

* Administradas tardíamente: Escasa influencia sobre la enfermedad.
* Si hay resistencia al tratamiento: Se realiza el cultivo nasofaríngeo.

Neumonía atípica:
* Sospecha de infección por Mycoplasma / Neumonía atípica:
  - Tratamiento, frecuente en escolares:
    Azitromicina, 10 mg/kg, el primer día; luego, 5 mg/kg/d, del día 2 al día 5.

Adenitis aguda bacteriana:
- Terapia estándar: Cloxacilina o cefazolina.
- Enfermedad por arañazo de gato: Azitromicina, 12 mg/kg/d, 5 días.

Adenitis por micobacteria no tuberculosa / atípica:
- Azitromicina o claritromicina, por 6 a 12 semanas.

Infección de piel y tejidos blandos:
En alérgicos a penicilina, en cuadros relativamente leves:
Los macrólidos constituyen una alternativa terapéutica.
Sin embargo, hay cepas de S. aureus resistentes a macrólidos.

Infecciones de transmisión sexual:
- Chancroide (Haemophilus ducreyi):
Dosis única de azitromicina (1 g, vía oral) o ceftriaxona (250 mg, intramuscular).
- Chlamydia trachomatis (cervicitis, uretritis):
Dosis única de azitromicina (20 mg/kg, máximo 1 g, vía oral).
- Gonorrea:
* Infección genital (vulvovaginitis, cervicitis, uretritis, proctitis) / Faringitis:
Ceftriaxona 250 mg intramuscular una dosis y azitromicina 1 g vía oral una dosis
* Conjuntivitis:
Ceftriaxona 1 g intramuscular una dosis y azitromicina 1 g vía oral una dosis.
- Granuloma inguinal (donovanosis; Klebsiella granulomatis):
Azitromicina 1 g vía oral una vez por semana, hasta la curación de las lesiones.

Diarrea del viajero (E. coli, Campylobacter, Salmonella, Shigella y otros):
Azitromicina 10 mg/kg/día por 3 días o ciprofloxacina.

Diarrea infecciosa:
E. coli incluyendo O157:H7, Salmonella, Campylobacter, Shigella, Yersinia:
- Azitromicina 10 mg/kg/día por 3 días o:
- Cefixima 8 mg/kg/día por 5 días o:
- Ciprofloxacina 30 mg/kg/día, vía oral, dividida en dos dosis, por 3 días.

Aeromonas hydrophila:
- Ciprofloxacina 30 mg/kg/día, vía oral, por 5 días o:
- Azitromicina 10 mg/kg/día, vía oral, por 3 días o:
- Cefixima 8 mg/kg/día, vía oral, por 5 días.

Cólera:
- Azitromicina 20 mg/kg, vía oral, una vez o:
- Eritromicina 50 mg/kg/día, vía oral, dividida en 4 dosis, por 3 días.

Diarrea por E. coli:
E. coli enterotoxigénica:
- Azitromicina 10 mg/kg/día, vía oral, por 3 días o:
- Cefixima 8 mg/kg/día, vía oral, por 3 días o:
- Ciprofloxacina 30 mg/kg/día, vía oral, dividida en dos dosis, por 3 días.

E. coli enterohemorrágica (O157:H7):
Es controversial si el uso de antibióticos aumenta o disminuye el daño renal por toxinas.
En infecciones severas, la azitromicina es el fármaco recomendado.

Shigella:
- Cefixima 8 mg/kg/día, vía oral, por 5 días o:
- Azitromicina 10 mg/kg/día, vía oral, por 3 días o:
- Ciprofloxacina 30 mg/kg/día, vía oral, dividida en dos dosis, por 3-5 días.

Disentería:
Tratamiento empírico con antibióticos:
- Niños inmunocompetentes con fiebre, dolor abdominal y disentería.
- Sospecha de sepsis.
- Menores de tres meses de edad.
- Desnutridos.
- Pacientes oncológicos.
- Niños con corticosteroides o con terapia inmunosupresora.

Antibióticos "no adecuados" para el tratamiento de la disentería:
- Ampicilina.
- Cloranfenicol.
- Ácido nalidíxico.
- Nitrofurantoína.
- Cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación.
- Amoxicilina.
- Aminoglucósidos por vía oral.

Tratamiento de disentería - shigelosis (guías de OMS):
- Primera línea: Fluoroquinolonas: Ciprofloxacina.
- Segunda línea: Ceftriaxona o azitromicina.

Tratamiento de disentería - Sociedades Americana y Europea de Enfermedades Infecciosas:
* Azitromicina, 10-20 mg/kg/d, una vez al día, por 3 días.
* Ceftriaxona, 50-100 mg/kg/d, EV, por 3 a 5 días (hospitalizados).

Tratamiento de disentería - FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos - USA):
- Ciprofloxacina, 15 mg/kg/día, en dos dosis, vía oral, 3 días.
- Azitromicina, 10-12 mg/kg/día, el primer día. Luego, 5-6 mg/kg/d, por 4 días.
- Ceftriaxona, 50-100 mg/kg/d, EV, por 3 a 5 días

Fiebre tifoidea:

- Azitromicina 10 mg/kg/día, vía oral, por 5 días o:
- Ceftriaxona 75 mg/kg/día, intramuscular o endovenosa, por 5 días 0:
- Cefixima 20 mg/kg/día, vía oral, dividida en dos dosis, por 14 días.

Tracoma:

El tracoma constituye la causa prevenible más frecuente de ceguera, causado por infecciones reiteradas por Chlamydia trachomatis.

Tratamiento: Azitromicina oral, tetraciclina tópica.

Existen programas de la OMS que consisten en la administración semestral o anual, "en masa" de azitromicina, a niños de 6 meses a 12 años de edad, disminuyendo la frecuencia de tracoma y mortalidad general.

Dosis de azitromicina:

* Dosis: 10 mg/kg/día, el primer día, seguido de 5 mg/kg/día, 4 días.
* Alternativa: 10 mg/kg/día, 2 días.
* Insuficiencia renal: Sin cambios.
* Hemodiálisis, diálisis peritoneal: Sin cambios (no dializa).
* Insuficiencia hepática: Sin cambios.
* Embarazo: Probablemente seguro (B).
* Lactancia: Puede emplearse.

Referencias bibliográficas:

1) Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Red Book 2018-2021. 31st. Edit. 2018.
2) Barnett E, Cantey J, Kimberlin D. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 25th. Edit. 2019.
3) da Cruz Gouveia M, Lins M, da Silva G. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. J Pediatr (Rio J) 2019; (19): 30490-5.
4) Williams P, Berkley J. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. Paediatr Int Child Health 2018; 38: S50-S65.
5) Bar Zeev N, Moss W. Hope and Humility for Azithromycin. N Engl J Med 2019; 380 (23): 2264-2265.
6) Diab M, Allen R, Gawdat T, Saif A. Trachoma elimination, approaching 2020. Curr Opin Ophthalmol 2018; 29 (5): 451-457.
7) De Benedetti G, Vaiano A. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction. J Ophthalmol 2019; 67 (4): 464-471.
8) Zheng Y, Liu S, Xu B, Shi Z, Wang K, Yang J et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Azithromycin in Children with Community-Acquired Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: 686-18.
9) Gibson P. Azithromycin and ABBA in the chest clinic. Respirology 2019; 24: 506-7.
10) Fu P, Wang C, Tian H, Kang Z, Zeng. Bordetella pertussis Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China, 2016-2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance. Pediatr Infect Dis J 2019; 38 (4): 370-376.
11) Fleming-Dutra K, Demirjian A, Bartoces M, Roberts R, Taylor T, Hicks L. Variations in Antibiotic and Azithromycin Prescribing for Children by Geography and Specialty-United States. Pediatr Infect Dis J 2018; 37 (1): 52-58.

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



FARMACO VIGILANCIA

CERTIFICACIÓN GMP BPM

Preservamos la vida fabricando productos de excelente calidad

30 años al Servicio de tu Salud.

ifa

CERTIFICACIÓN GMP BPM