

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

SUMARIO

- 56 Revisión**
Recomendaciones para el empleo de probióticos en la diarrea en la infancia
G. Álvarez Calatayud, et al.
- 62 Originales**
Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas
A. Cruz Rodríguez, et al.
- 67** Efecto de la electroestimulación orofaríngea sobre la sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central
J.J. Sánchez-Vázquez, et al.
- 73 Nutrición infantil**
Leches de crecimiento. ¿Qué pueden aportar en la alimentación del niño pequeño?
J. Dalmau Serra, et al.
- 80 Bibliografía comentada**

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e61 Artículo especial**
La donación en asistolia controlada (tipo III de Maastricht) en pediatría
F. Gómez, et al.
- e68 Originales**
Estudio comparativo de la demanda asistencial urgente de los niños prematuros tardíos en un hospital secundario
M.E. Rubio Jiménez, et al.
- e75 Formación e información en pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (III). Indicadores de impacto basados en las citas (1)
R. Aleixandre-Benavent, et al.
- e85 Notas clínicas**
Neurocisticercosis o hidatidosis: difícil diagnóstico diferencial ante un quiste parasitario cerebral
D. Álvarez González, et al.
- e89** Obstrucción intestinal como manifestación del síndrome de Pallister-Killian
Y. González Ruiz, et al.
- e92** Pancitopenia grave reversible secundaria a una infección posnatal por citomegalovirus
L. Caride López, et al.
- e95 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 56 Review**
Recommendations for the use of probiotics in childhood diarrhea
G. Álvarez Calatayud, et al.
- 62 Original articles**
Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, current treatment and perspectives
A. Cruz Rodríguez, et al.
- 67** Effect of oropharyngeal electro-stimulation, about sialorrhea in patients with birth malformations of nervous central system
J.J. Sánchez-Vázquez, et al.
- 73 Nutrition and children**
Growing-up milks: do they provide any advantage in toddlers?
J. Dalmau Serra, et al.
- 80 Literature review**

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e61 Special article**
Pediatric organ donation following controlled circulatory death (Maastricht category III)
F. Gómez, et al.
- e68 Original articles**
Comparative study of the emergency department visits by late preterm in a second level hospital
M.E. Rubio Jiménez, et al.
- 75 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (III). Citation impact based indicators (1)
R. Aleixandre-Benavent, et al.
- e85 Clinical notes**
Whether neurocysticercosis or hydatid disease: difficult differential diagnosis towards a parasitic brain cyst
D. Álvarez González, et al.
- e89** Intestinal obstruction as a manifestation of Pallister-Killian syndrome
Y. González Ruiz, et al.
- e92** Postnatal cytomegalovirus infection manifesting as severe transient pancytopenia
L. Caride López, et al.
- e95 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elizaga



55.000
alumnos no pueden equivocarse

En MAYO sabemos que para mantener y mejorar la competencia profesional hay que actualizar los conocimientos de manera permanente

Las herramientas para conseguirlo son múltiples y MAYO pone a su disposición algunas de probada eficacia (cursos, libros, revistas, seminarios, multimedia...)



AULA|MAYO

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com



PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 75, N° 5-6 MAYO - JUNIO 2017

Fundada en el año 1943 por los Dres.: C. Sáinz de los Terreros, S. Cavengt, J. de Bosch Marín y L. Navas Migueloa

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

Director y Editor

J. Dalmau Serra
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

Subdirector

J.M. Moreno Villares
Hospital Doce de Octubre (Madrid)

Coordinadores secciones:

Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

Formación e información en pediatría

J. González de Dios
Hospital General Universitario de Alicante

Bibliografía comentada

M.J. Galiano Segovia
Centro de Salud Montessori. Leganés (Madrid)

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

e-mail: actapediatrica@edicionesmayo.es

Redacción y Administración

Aribau, 168-170, 08036 Barcelona.
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255
Laura Córcoles
E-mail: lcórcoles@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286
28043 Madrid. Tel.: 914 115 800.
Carmen Lara
E-mail: clara@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Depósito legal: B 19423-2013
ISSN 0001-6640

Suscripción anual

España y Portugal: 51 euros.
Otros países: 70 euros.
Precio médicos residentes: 40 euros.

Control voluntario de la difusión por

©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor

Consejo Editorial / Editorial Board

J. Argemí Renom (Barcelona)	J. González Hachero (Sevilla)	M. Orsi (Buenos Aires, Argentina)
F. Balboa de Paz (Madrid)	D. González Lamuño (Santander)	J. Peña Guitián (Santiago de Compostela)
A. Bautista Casasnovas (Santiago de Compostela)	M. Hernández Rodríguez (Salamanca)	R. Piñero Pérez (Madrid)
O. Brunser (Chile)	P. Jara Vega (Madrid)	A. Polaino-Lorente (Madrid)
A. Camacho Salas (Madrid)	R. Jiménez González (Barcelona)	I. Polanco Allué (Madrid)
J. Campos Castelló (Madrid)	A. Madrazo de la Garza (Ciudad de México, México)	M. Pombo Arias (Santiago de Compostela)
A. Carrascosa Lezcano (Barcelona)	S. Málaga Guerrero (Oviedo)	C. Ribes-Koninckx (Valencia)
M. Casanova Bellido (Cádiz)	A. Martínez Gimeno (Toledo)	L. Ros Mar (Zaragoza)
M. Castro Gago (Santiago de Compostela)	V. Martínez Suárez (Gijón)	S. Ruiz Company (Valencia)
M. Cruz Hernández (Barcelona)	A. Martínez Valverde (Málaga)	F. Sánchez-Valverde Visus (Pamplona)
A. Delgado Rubio (Madrid)	J.A. Molina Font (Granada)	P. Sanjurjo (Bilbao)
E. Doménech Martínez (Sta. Cruz de Tenerife)	C.M. Montero Brens (Santo Domingo)	L. Sierrasesúмага (Pamplona)
T. Durá Travé (Pamplona)	L. Moreno Aznar (Zaragoza)	R. Tojo Sierra (Santiago de Compostela)
J.M. Fraga Bermúdez (Santiago de Compostela)	J. Narbona García (Pamplona)	R. Uauy (Chile)
M. García Fuentes (Santander)	A. Nieto García (Valencia)	V. Varea Calderón (Barcelona)
Á. Gil Hernández (Granada)		J.C. Vitoria (Bilbao)
J. González de Dios (Alicante)		I. Vitoria Miñana (Valencia)

Las opiniones y juicios expresados en los artículos publicados en *Acta Pediátrica Española* son de los autores, y no necesariamente del Consejo Editorial, la Dirección de la Revista ni las instituciones patrocinadoras de la misma, por lo que declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Por otra parte, ni el Consejo Editorial, ni la Dirección de la Revista, ni Ediciones Mayo garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto.

Revista indexada en EMBASE/Excerpta Medica, en el Índice Médico Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC databases), SERLINE, Health Sciences Serials, Science Plus e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

ProQuest
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º. 08036 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.
Correo electrónico: actapediatrica@edicionesmayo.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 75, N° 5-6 MAYO-JUNIO 2017

SUMARIO

- 56 Revisión**
Recomendaciones para el empleo de probióticos en la diarrea en la infancia
G. Álvarez Calatayud, J. Pérez Moreno, M. Tolín Hernani, C. Sánchez Sánchez
- 62 Originales**
Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas
A. Cruz Rodríguez, B. Burgueño Jiménez, T. Calvalho e Silva Costa Duarte, A. Millán Jiménez
- 67** Efecto de la electroestimulación orofaríngea sobre la sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central
J.J. Sánchez-Vázquez, D.M. Castro-Coyotl
- 73 Nutrición infantil**
Leches de crecimiento. ¿Qué pueden aportar en la alimentación del niño pequeño?
J. Dalmau Serra, J.M. Moreno-Villares
- 80 Bibliografía comentada**
A.M. García Sánchez, E. Ruiz Chércoles

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e61 Artículo especial**
La donación en asistolia controlada (tipo III de Maastricht) en pediatría
F. Gómez, J. Arnáez, S. Caserío
- e68 Originales**
Estudio comparativo de la demanda asistencial urgente de los niños prematuros tardíos en un hospital secundario
M.E. Rubio Jiménez, G. Arriola Pereda, A. Ortigado Matamala
- e75 Formación e información en pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (III). Indicadores de impacto basados en las citas (1)
R. Aleixandre-Benavent, J. González de Dios, L. Castelló Cogollos, C. Navarro Molina, A. Alonso-Arroyo, A. Vidal-Infer, R. Lucas-Domínguez
- e85 Notas clínicas**
Neurocisticercosis o hidatidosis: difícil diagnóstico diferencial ante un quiste parasitario cerebral
D. Álvarez González, R. Sancho Gutiérrez, M.J. Cabero Pérez
- e89** Obstrucción intestinal como manifestación del síndrome de Pallister-Killian
Y. González Ruiz, P. Bragagnini Rodríguez, A.J. González Esgueda, M.R. Delgado Alvira, S. Rite Gracia
- e92** Pancitopenia grave reversible secundaria a una infección posnatal por citomegalovirus
L. Caride López, M. Portugués de la Red, J.R. Fernández Lorenzo
- e95 Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...**
I. Villa Elízaga

CONTENTS

- 56 Review**
Recommendations for the use of probiotics in childhood diarrhea
G. Álvarez Calatayud, J. Pérez Moreno, M. Tolín Hernani, C. Sánchez Sánchez
- 62 Original articles**
Paediatric nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, current treatment and perspectives
A. Cruz Rodríguez, B. Burgueño Jiménez, T. Calvalho e Silva Costa Duarte, A. Millán Jiménez
- 67** Effect of oropharyngeal electro-stimulation, about sialorrhea in patients with birth malformations of nervous central system
J.J. Sánchez-Vázquez, D.M. Castro-Coyotl
- 73 Nutrition and children**
Growing-up milks: do they provide any advantage in toddlers?
J. Dalmau Serra, J.M. Moreno-Villares
- 80 Literature review**
A.M. García Sánchez, E. Ruiz Chércoles

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e61 Special article**
Pediatric organ donation following controlled circulatory death (Maastrich category III)
F. Gómez, J. Arnáez, S. Caserío
- e68 Original articles**
Comparative study of the emergency department visits by late preterm in a second level hospital
M.E. Rubio Jiménez, G. Arriola Pereda, A. Ortigado Matamala
- e75 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (III). Citation impact based indicators (1)
R. Aleixandre-Benavent, J. González de Dios, L. Castelló Cogollos, C. Navarro Molina, A. Alonso-Arroyo, A. Vidal-Infer, R. Lucas-Domínguez
- e85 Clinical notes**
Wether neurocisticercosis or hydatid disease: difficult differential diagnosis towards a parasitic brain cyst
D. Álvarez González, R. Sancho Gutiérrez, M.J. Cabero Pérez
- e89** Intestinal obstruction as a manifestation of Pallister-Killian syndrome
Y. González Ruiz, P. Bragagnini Rodríguez, A.J. González Esgueda, M.R. Delgado Alvira, S. Rite Gracia
- e92** Postnatal cytomegalovirus infection manifesting as severe transient pancytopenia
L. Caride López, M. Portugués de la Red, J.R. Fernández Lorenzo
- e95 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elízaga

¿Cómo puedes mejorar el confort digestivo de los bebés que presentan al menos 2 trastornos digestivos¹?



✓ Almidones de patata y de maíz

Limitan las regurgitaciones²

✓ FOS y GOS: mejoran las características de las heces, haciéndolas similares a las de los bebés alimentados con leche materna³

✓ -27% Lactosa vs. NIDINA 1 Premium




Nestlé
Empieza Bien
Crece Sano™

DOCUMENTACIÓN DESTINADA EXCLUSIVAMENTE A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

(1) Efficacité et tolérance de NESTLÉ NIDINA 1 Confort A.R.(en France, NESTLÉ NIDAL PLUS 1); premiers résultats sur 256 nourrissons de moins de 6 mois présentant au moins 2 troubles digestifs. Enquête observationnelle en cours de publication, 2015.
(2) Chevalier B y cols. Intérêt d'une nouvelle préparation infantile dans la prise en charge des régurgitations du nourrisson. *Arch Pediatr* 2009; 16:343-352. (3) Vivalvakin B y cols. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(4):473-80.

NOTA IMPORTANTE: La leche materna es el mejor alimento para el lactante durante los primeros meses de su vida y, cuando sea posible, será preferible a cualquier otra alimentación.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados



Revisión

Originales

Notas clínicas

Hace 50 años...

Cartas al director

ARTÍCULO ESPECIAL

La donación en asistolia controlada (tipo III de Maastricht) en pediatría

F. Gómez, et al.
Hospital Universitario de Burgos

En este artículo se revisan los aspectos éticos que deben tenerse en cuenta en la aplicación de protocolos para la donación en asistolia en la edad pediátrica, tanto en la decisión de realizar una adecuación del esfuerzo terapéutico, como en la información y el consentimiento informado, el manejo y los cuidados paliativos, el proceso de retirada del soporte vital, la certificación de fallecimiento y el soporte familiar.

Palabras clave: Donación, asistolia, cuidados paliativos, adecuación del esfuerzo terapéutico.

NOTAS CLÍNICAS

Neurocisticercosis o hidatidosis: difícil diagnóstico diferencial ante un quiste parasitario cerebral

D. Álvarez González, et al.
Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

Los quistes parasitarios cerebrales son una patología frecuente en áreas endémicas, pero en los últimos años está en aumento en otras regiones por efecto de la inmigración. Dos de las enfermedades que de forma más habitual producen parasitosis cerebral son la hidatidosis y la neurocisticercosis. El cuadro clínico en ambas entidades es similar, por lo que son de utilidad las pruebas de imagen y la serología para hacer el diagnóstico diferencial. Los autores describen el curso clínico de un niño de 9 años de edad con síntomas de proceso expansivo cerebral y prueba de imagen compatible con quiste parasitario, en el que se inicia tratamiento antiparasitario y, tras varios meses de evolución, se consigue la remisión paulatina de la sintomatología y el tamaño del quiste.

Palabras clave: Neurocisticercosis, hidatidosis cerebral, quistes parasitarios cerebrales, niños.

Obstrucción intestinal como manifestación del síndrome de Pallister-Killian

Y. González Ruiz, et al.
Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

El síndrome de Pallister-Killian (SPK) es una alteración genética rara, no hereditaria y esporádica, que se produce por un mosaicismo para la tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12. Se manifiesta con un fenotipo típico, caracterizado por un aspecto facial toscó, el labio de Pallister, una nariz corta con narinas antevertidas, un puente nasal plano, hipertelorismo, orejas de implantación baja y malformadas, alopecia en la región bitemporal, anomalías en las extremidades, pigmentación irregular con manchas acrómicas e hiperacrómicas y uñas hipoplásicas. Los autores presentan el primer caso descrito en la literatura de SPK que se manifiesta con un cuadro de obstrucción intestinal.

Palabras clave: Síndrome de Pallister-Killian, tetrasomía, mosaicismo.

Pancitopenia grave reversible secundaria a una infección posnatal por citomegalovirus

L. Caride López, et al.
Hospital «Álvaro Cunqueiro». Vigo (Pontevedra)

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados. Puede transmitirse también de forma posnatal, en cuyo caso la infección es habitualmente asintomática. Cuando aparecen síntomas, los más comunes son la hepatitis, la neutropenia, la trombocitopenia o la apariencia séptica. La afectación significativa del sistema hematopoyético debido a la infección posnatal por CMV apenas está descrita en la literatura. Los autores presentan el caso de un lactante de 2 meses de edad, previamente sano, con una pancitopenia grave secundaria a una infección posnatal por CMV.

Palabras clave: Infección por citomegalovirus, pancitopenia, ganciclovir.

ORIGINAL

Estudio comparativo de la demanda asistencial urgente de los niños prematuros tardíos en un hospital secundario

M.E. Rubio Jiménez, et al.

Hospital Universitario de Guadalajara

Los nacimientos pretérmino se han incrementado en las últimas décadas, debido principalmente a los «prematuros tardíos», nacidos entre las semanas 34 + 0 y 36 + 6 de edad gestacional. El objetivo de este estudio es evaluar la morbilidad tardía en los prematuros tardíos y compararla con la de los recién nacidos a término en el Hospital Universitario de Guadalajara.

Palabras clave: Prematuro tardío, recién nacido a término, morbilidad, urgencias hospitalarias pediátricas.

FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

Bibliometría e indicadores de actividad científica (III). Indicadores de impacto basados en las citas (1)

R. Aleixandre-Benavent, et al.

Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria-UISYS (CSIC-Universitat de València). Valencia

Los indicadores bibliométricos basados en las citas se apoyan en el supuesto de que los trabajos importantes son usualmente citados, mientras que los irrelevantes se ignoran. En esta entrega se exponen, entre otros, los supuestos básicos del análisis de citas y el método de cálculo de los indicadores, así como sus ventajas, inconvenientes y limitaciones. También se discuten las estrategias en las que se apoyan las revistas y los investigadores para aumentar el número de citaciones y los artículos más citados en la revista *Acta Pediátrica Española*.

Palabras clave: Bibliometría, indicadores bibliométricos, citas, vida media, artículos más citados, índice h, índice de Price, indicador corona.

TU REVISTA DE PEDIATRÍA AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en

@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatria



ENTRA EN

www.actapediatrica.com
y regístrate gratuitamente

Recomendaciones para el empleo de probióticos en la diarrea en la infancia

G. Álvarez Calatayud, J. Pérez Moreno, M. Tolín Hernani, C. Sánchez Sánchez
Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

La pediatría es una de las especialidades médicas donde los ensayos clínicos aleatorizados con probióticos han demostrado la eficacia y seguridad de éstos en diversas patologías, sobre todo digestivas. La mayor evidencia corresponde al empleo de probióticos en diversos tipos de diarreas, por lo que han sido incluidos en diferentes guías de práctica clínica. El efecto del probiótico debe valorarse en función de la cepa utilizada, la dosis y la duración del tratamiento.

Los probióticos son eficaces en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa infantil, ya que acortan la duración media del proceso, el número de deposiciones y el porcentaje de episodios que se prolongan más de 4 días. De igual modo, han sido ampliamente estudiados para prevenir el desarrollo de la diarrea asociada a antibióticos, siendo los que tienen mayor nivel de evidencia la levadura *Saccharomyces boulardii* y la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Probiótico, microbiota, diarrea infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, niños

Introducción

La microbiota autóctona es el conjunto de microorganismos que habitan sobre nuestra piel y en las cavidades abiertas al exterior, que son, fundamentalmente, la vagina y el aparato digestivo. Está formada por especies estables y otras transeúntes. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores, hasta el punto de que ésta no sería posible en su ausencia. Con el término «microbioma» se hace referencia al conjunto de los genes de todos los componentes de la microbiota de un hábitat determinado¹.

Cada individuo tiene una comunidad microbiana peculiar, que depende de su genotipo, de la colonización posnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microor-

Abstract

Title: Recommendations for the use of probiotics in childhood diarrhea

Pediatrics is one of the medical specialties where randomized clinical trials with probiotics have demonstrated its efficacy and safety in various pathologies, especially digestive being their use in different types of diarrhea, where more evidence there is for what are included in different clinical practice guidelines. The effect of probiotic should be assessed according to the used strain, dose, administration time and the duration of the same.

Probiotics are effective in the treatment of acute infectious diarrhea in children by shortening the average duration of the process, the number of liquid stools, and the percentage that lasts more than 4 days. In the same way, have been widely studied for preventing the development of antibiotic-associated diarrhea being those that have higher level of evidence the yeast *Saccharomyces boulardii* and strain *Lactobacillus rhamnosus* GG.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Probiotic, microbiota, acute infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, children

ganismos se adquieren posnatalmente a partir de los de la madre y del entorno ambiental. Tras el nacimiento, el intestino del bebé se coloniza rápidamente; este proceso será diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, si se nace en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional..., y también de otros factores como las infecciones perinatales o el empleo de antibioterapia materna².

Probióticos, prebióticos y simbióticos

En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los probióticos como «microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador»³. Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente

aceptada en todo el mundo y recientemente ha sido confirmada por la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP)⁴. Los organismos probióticos remediarían los efectos positivos que ejerce la microbiota autóctona, por lo que, en principio, cualquier componente de ella podría ser candidato a convertirse en probiótico. Sin embargo, la mayoría pertenecen a dos grupos microbianos, los lactobacilos y las bifidobacterias, aunque también se emplean la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *Escherichia coli* y *Bacillus*.

Los probióticos ejercen su acción beneficiosa para el ser humano a través de diferentes mecanismos, que esencialmente pueden ser agrupados en tres categorías: efectos antimicrobianos, efectos sobre la función de barrera intestinal y efectos inmunomoduladores. Algunos de estos mecanismos de acción, como la producción de ácidos grasos de cadena corta y la exclusión competitiva de patógenos, son compartidos por la mayor parte de probióticos. En cambio, otros efectos sólo se observan en determinadas especies, como la síntesis de vitaminas o la neutralización de carcinógenos, y otros son mecanismos de acción específicos de cepa, como la producción de sustancias bioactivas específicas⁵.

Los prebióticos son ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un número limitado de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal, confiriendo beneficios a la salud del hospedador. Los prebióticos más conocidos son los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS), la inulina, la lactulosa y, por supuesto, los oligosacáridos de la leche materna.

Se denomina «simbiótico» al producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Si el carbohidrato prebiótico es utilizado por la cepa probiótica, se promoverá selectivamente su proliferación en el intestino del hospedador. Conviene tener en cuenta que la combinación de probióticos y prebióticos en un mismo producto puede tener un efecto sinérgico y ofrecer mayores beneficios que los que ejercen cada uno de los componentes del simbiótico por separado.

Cada vez se da más importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, sobre todo problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viaje, por intolerancia a la lactosa, etc.), pero también trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además, se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en alergias como la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano).

Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación desarrollados en los últimos años para ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrien-

tes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y trastornos del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad) y en la enfermedad periodontal, así como en la eventual prevención de varios tipos de cáncer. Por último, se está investigando y avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades como las cardiovasculares, la arterioesclerosis, la diabetes, la hipercolesterolemia o el síndrome metabólico⁶.

Diarrea aguda infecciosa

Según la última guía de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), la diarrea aguda se define como un episodio caracterizado por un descenso en la consistencia o un aumento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales, acompañado o no de fiebre y/o vómitos⁷. Estos episodios suelen ser autolimitados y generalmente duran unos 4-5 días, y nunca más de 14.

Es un problema muy prevalente, siendo la principal causa de malnutrición y mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo. En Europa, los niños de menos de 3 años presentan 0,5-2 episodios al año, y la patología ocasiona un número significativo de hospitalizaciones. Aunque la base del tratamiento es una rehidratación y una realimentación adecuadas, existen diversas terapias de soporte, entre las que destaca el empleo de probióticos⁸.

De hecho, la mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos corresponde al tratamiento de la diarrea, estimándose que en el 40% de los casos se utilizan para esta patología. Los mecanismos implicados en el empleo de probióticos en la diarrea aguda son la estimulación del sistema inmunitario, la competencia por los sitios de adherencia en las células intestinales y la elaboración de sustancias neutralizantes de microorganismos patógenos.

Es bien conocido que el efecto de los probióticos es específico de cepa. Por tanto, analizar en conjunto cepas y especies diferentes no parece el enfoque más recomendable a la hora de evaluar la eficacia de los probióticos adecuados en el tratamiento de la diarrea aguda. Así, en los últimos años se han publicado numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se estudia cada una de las cepas por separado, y de este modo se recogen en las diferentes guías de práctica clínica (GPC)⁹.

En un entorno en el que la investigación científica se incrementa de manera exponencial año tras año, las GPC responden a la necesidad creciente, tanto entre profesionales como entre pacientes, de encontrar de manera eficaz y rápida la información más acertada y fiable. Esto cobra gran relevancia cuando los ensayos clínicos deben realizarse en poblaciones especiales, como la de los niños, por los problemas éticos que ello conlleva.

Desde hace años, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) edita en varios idiomas la *Guía mundial sobre probióticos y prebióticos*, que se puede descargar de manera gratuita en la página web de este organismo y que incluye tablas que espe-

cifican las indicaciones basadas en la evidencia científica sobre el empleo de cepas probióticas y prebióticos en diferentes patologías (generalmente gastroenterológicas), tanto en niños como en adultos. En su última actualización, de 2017, se ha ampliado significativamente, en vista de los ensayos clínicos, el número de preparados con probióticos para la diarrea infantil, aunque se sigue insistiendo en que las cepas con mayor nivel de evidencia científica son *Lactobacillus* GG y *Saccharomyces boulardii*¹⁰.

Según la última revisión de la GPC del Grupo de Trabajo de Probióticos y Prebióticos de la ESPGHAN, las cepas con evidencia científica suficiente siguen siendo *S. boulardii*, *Lactobacillus* GG y, en menor medida, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Llama la atención que en esta GPC se haya valorado la eficacia de *Lactobacillus acidophilus* LB, ya que, como se comenta en el propio documento, no entra dentro de la definición de probiótico, al tratarse de microorganismos no vivos (muertos térmicamente); de ahí que otras guías no lo contemplen¹¹.

En la GPC elaborada por el Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA), se afirma que, «uti-

lizados conjuntamente con la terapia de rehidratación, los probióticos parecen ser seguros y tener claros efectos beneficiosos en la reducción de la duración y la frecuencia en la diarrea infecciosa aguda. Se identifica una equivalencia terapéutica para el uso coadyuvante con las soluciones de rehidratación oral de *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*¹².

En general, la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infantil se concreta en que acorta un día la duración del episodio, disminuye el número de deposiciones al segundo día de tratamiento y reduce el porcentaje de diarreas que se prolongan más de 4 días. Parece que los efectos beneficiosos son tanto más notables cuanto más precozmente se administran los probióticos en el curso de la enfermedad. No se han detectado efectos adversos con su administración.

El efecto beneficioso es más significativo en las diarreas producidas por rotavirus, aunque algunos estudios realizados con la levadura *S. boulardii* han mostrado efectividad en el tratamiento de las gastroenteritis enteroinvasivas como la produ-

TABLA 1

Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos en el manejo de la diarrea aguda infecciosa

Probiótico-dosis	Eficacia-observaciones	Recomendación	Nivel de evidencia
ESPGHAN, 2014¹¹			
<i>Lactobacillus</i> GG ($\geq 10^{10}$ UFC/día) y <i>Saccharomyces boulardii</i> (250-750 mg/día)	Puede ser considerado en el manejo de niños con gastroenteritis aguda como adyuvante a la terapia de rehidratación	Fuerte	Bajo
<i>Lactobacillus reuteri</i> , cepa DSM 17938 (10^8 UCF)	Puede ser considerado en el manejo de niños con gastroenteritis aguda como adyuvante a la terapia de rehidratación	Débil	Muy bajo
<i>Enterococcus faecium</i> (cepa SF68)	No debe utilizarse en el manejo de los niños con gastroenteritis aguda debido a problemas de seguridad	Fuerte	Bajo
World Gastroenterology Organization (WGO), 2017¹⁰			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ($\geq 10^{10}$ UFC/día)	Se ha confirmado que diferentes cepas de probióticos, entre las que se incluyen <i>L. reuteri</i> ATCC 55730, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 y <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>), son útiles para reducir la severidad y duración de la diarrea infecciosa aguda infantil en un día. Los mecanismos de acción son específicos de cada cepa		1
<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> (250-750 mg/día)			1
<i>L. reuteri</i> DSM 17938, de 10^8 a 4×10^8 UFC			2
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917			3
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , 10×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> , 3×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> , 3×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3, $1,2 \times 10^{10}$ UFC			2
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>L. rhamnosus</i> R0011			2
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 y LMG-P 17500) 10^9 UFC, 10^9 UFC, 10^9 UFC y 5×10^8 UFC			2
<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Clostridium butyricum</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> ($1,1 \times 10^7$ UFC), <i>C. butyricum</i> ($2,0 \times 10^7$ UFC), <i>E. faecalis</i> ($3,17 \times 10^8$ UFC)			3
<i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>S. thermophilus</i> (VSL#3)			3
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. boulardii</i>			3

TABLA 2
Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos

Probiótico-dosis	Eficacia-observaciones	Recomendación	Nivel de evidencia
ESPGHAN, 2016¹³			
<i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	El Grupo de Trabajo de Probióticos y Prebióticos recomienda emplear estas dos cepas para prevenir la diarrea asociada a antibióticos	Fuerte	Medio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG		Fuerte	Medio
WGO, 2017¹⁰			
<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> (250-500 mg), dos veces al día	En la diarrea asociada a antibióticos existe una fuerte evidencia de la eficacia de <i>S. boulardii</i> o <i>L. rhamnosus</i> GG en niños que están recibiendo antibioterapia		1
<i>L. rhamnosus</i> GG, 10 ¹⁰ UFC, una o dos veces al día			1

cida por ameba. La WGO recomienda el empleo de *Lactobacillus* GG (10¹⁰-10¹¹ UFC, dos veces al día) en la prevención de la diarrea nosocomial⁹. También el empleo de probióticos añadidos a las soluciones de rehidratación oral es seguro y tiene un claro beneficio, si bien se necesitan más estudios para poder establecer su empleo de manera habitual.

En resumen, y aunque es difícil extraer conclusiones definitivas, ya que la metodología utilizada en los distintos estudios es muy heterogénea, con distintas especies de microorganismos y en dosis muy variables, basándose en los datos anteriores las principales GPC y protocolos contemplan el empleo de probióticos de eficacia comprobada y en dosis adecuadas, siendo las cepas con más evidencia científica *Lactobacillus* GG y *S. boulardii*.

En la tabla 1 se resumen las indicaciones de las GPC para el uso de probióticos en el manejo de la diarrea aguda infecciosa.

Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

El consumo de antibióticos es muy frecuente en los países desarrollados, y en los niños es tres veces mayor que en la población adulta. La antibioterapia puede alterar la resistencia a la colonización de la microbiota intestinal y ocasionar una diversidad de síntomas, entre los que destaca la diarrea. Denominamos «diarrea asociada a antibióticos» (DAA) a la que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico y hasta 3-8 semanas después, y que es inexplicable por otra causa.

La incidencia de la DAA en los niños se sitúa entre el 11 y el 40%, según las diferentes estadísticas. Prácticamente todos los antibióticos pueden desencadenarla, pero es más habitual con los de amplio espectro o que incluyan bacterias anaerobias, como las aminopenicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina. En nuestro medio, la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico es la causa más común de esta patología, con una incidencia del 23% de los tratamientos pautados con este antibiótico. No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de DAA en función de la forma de administración,

oral o parenteral, aunque los pacientes hospitalizados son más susceptibles a sufrir este problema.

La clínica ocasionada por los antibióticos o por *Clostridium difficile* abarca un amplio espectro de signos y síntomas, desde una diarrea leve y autolimitada hasta cuadros graves como la colitis pseudomembranosa. El tratamiento consistirá en interrumpir el uso del antibiótico y proporcionar un adecuado soporte con fluidoterapia, eligiendo la vía oral siempre que sea posible. La mayoría de las DAA responden adecuadamente a la suspensión de la antibioterapia; si la infección lo requiere, se valorará otro antibiótico alternativo.

Aunque son muchos los estudios que han evaluado el empleo de probióticos en el tratamiento y la prevención de la DAA, la mayoría son muy heterogéneos y presentan serios problemas metodológicos; han sido realizados con múltiples cepas, con dosificación y duración del tratamiento diferentes y en pacientes con distintas edades y patologías, lo que dificulta sacar conclusiones claras. Una consideración importante es que la efectividad del tratamiento es específica de cepa, por lo que no es posible extrapolar los beneficios evidenciados en los ensayos clínicos controlados al resto de las cepas probióticas. También hay que tener en cuenta la dosificación a la que la cepa es eficaz y la duración del tratamiento.

Los ensayos llevados a cabo han podido demostrar que los probióticos en combinación con antibióticos reducen el riesgo de diarrea asociada a estos fármacos, aunque, por el momento, no se dispone de estudios concluyentes para recomendar de manera sistemática el empleo conjunto de probióticos y antibióticos. Sin embargo, algunas cepas, principalmente *S. boulardii* y *Lactobacillus* GG, han demostrado eficacia para disminuir la incidencia de DAA. Los pacientes tratados con probióticos en dosis altas ($\geq 5 \times 10^9$ UFC/día) presentan una menor prevalencia de diarrea que el grupo tratado con placebo, siendo necesario tratar a 7 pacientes con probióticos para evitar un caso de DAA (NNT= 7). Su administración debe realizarse al principio del tratamiento, no cuando se ha desencadenado el cuadro, y ha de prolongarse durante todo el tratamiento antibiótico.

En la tabla 2 se señalan los probióticos que cuentan con evidencia científica según las GPC para su uso en la prevención de la DAA en niños. Las recientes revisiones de la WGO¹⁰ y de la ESPGHAN¹³ coinciden en considerar que las cepas con mayor evidencia para prevenir la diarrea en los niños que están recibiendo antibioterapia son *Lactobacillus* GG y *S. boulardii*, por lo que recomiendan su empleo¹⁴. Al igual que en la diarrea infecciosa, y considerando la alta prevalencia de la DAA en la población infantil, deberíamos contemplar, en muchos casos, la utilización concomitante de probióticos cuando los niños están recibiendo tratamiento antibiótico, ya que seguramente tendría un impacto coste/beneficio con resultados económicamente satisfactorios¹⁵.

Conclusiones

- Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades.
- El efecto del probiótico debe valorarse en función de la cepa utilizada, la dosis y la duración del tratamiento.
- Las situaciones en las que el empleo de los probióticos tiene mayor nivel de evidencia científica son el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa y la prevención de la DAA.
- Los organismos probióticos que cuentan con más evidencia en estas patologías son la levadura *S. boulardii* y la cepa *L. rhamnosus* GG.
- Para la inclusión de probióticos y prebióticos en las GPC se requieren estudios aleatorizados y de seguimiento con un tamaño muestral adecuado y que demuestren su eficacia y seguridad. ■

Bibliografía

1. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013; 28 Supl 1: s38-s41.
2. Álvarez-Calatayud G, Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Pharma & Health Consulting*, 2014.
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO, 2001.
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506-514.
5. Díaz JJ, Álvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHN, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2016; 831-844.
6. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp*. 2015; 31 Supl 1: s33-s47.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(1): 132-152.
8. Espín B, Díaz JJ. Diarrea y trastornos funcionales digestivos en pediatría. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A, eds. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Ergon, 2016; 207-212.
9. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A, eds. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Ergon, 2016; 375-393.
10. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, De Paula JA, Fedorak R, Garisch J, et al.; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. Febrero de 2017. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english
11. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(4): 531-539.
12. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P, y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80 Supl 1: 1-4.
13. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al.; on behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
14. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (11): CD004827.
15. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(1): 6-21.

MegaLevure STICKS

LA VERSIÓN
MEGA
600mg
de
SACCHAROMYCES
BOULARDII



Puede ingerirse
directamente...



...o mezclado con yogur, fruta
troceada, cereales, etc.



Sabor plátano

C.N. 174067.0



COMPLEMENTO
ALIMENTICIO

Nuevo formato en STICKS:

- Más cómodo y agradable
- Más fácil de tomar
- No contiene gluten ni azúcares añadidos
- Contiene trazas de leche aunque es apto para intolerantes a la lactosa
- Apto para niños de cualquier edad y adultos

**UN ÚNICO
STICK AL DÍA**

Dosis ajustada a las últimas
consideraciones de ESPGHAN*

600 mg de *S. boulardii* / dosis complementados con:

- + *L. rhamnosus GG* 6×10^9 (UFC), *L. helveticus* 4×10^9 (UFC), *B. longum* 4×10^9 (UFC)
- + Fructooligosacáridos (FOS) 500 mg (con potencial prebiótico)
- + Vitamina D3 para contribuir al restablecimiento de las defensas

LA VERSIÓN
MEGA
600mg

* Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición.

Atención al cliente: 900 80 50 80


SALVAT
innovación y calidad

www.salvatbiotech.com

Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas

A. Cruz Rodríguez¹, B. Burgueño Jiménez¹, T. Calvalho e Silva Costa Duarte², A. Millán Jiménez¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

²Facultad de Medicina. Universidade de Lisboa

Resumen

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) es la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños en los países desarrollados. Esta elevada prevalencia se debe a la estrecha relación con la obesidad infantil, patología con categoría de epidemia. Hace referencia a la esteatosis, o depósito de grasa difuso e intracelular no complicado, y a la esteatohepatitis no alcohólica, definida por la necroinflamación y, en ocasiones, la balonización hepatocelular (más frecuente en adultos). No tiene clínica específica y se suele sospechar en el contexto clínico de obesidad, resistencia a la insulina o diabetes mellitus. De cara al diagnóstico, las transaminasas pueden estar elevadas, presentar valores normales u oscilaciones en el tiempo.

Pacientes y métodos: Planteamos este trabajo como revisión y actualización de las posibilidades terapéuticas que pueden emplearse actualmente o en un futuro próximo, además del tratamiento actual de la NAFLD basado en el ejercicio físico y la dieta adecuada. Para ello, realizamos una búsqueda bibliográfica para conocer las nuevas dianas terapéuticas y las medidas farmacológicas y/o quirúrgicas en diferentes etapas de investigación.

Resultados: Se describen varias dianas terapéuticas que pueden contribuir a la dieta y al ejercicio, así como futuras líneas de investigación.

Conclusiones: Es difícil mantener una adecuada rutina de dieta y ejercicio en la edad pediátrica, por lo que varios fármacos (descritos en el artículo más adelante) de uso probado en adultos y la cirugía bariátrica pueden contribuir al tratamiento de la NAFLD en la edad pediátrica.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad hepática grasa no alcohólica, infancia, tratamiento, cirugía

Abstract

Title: Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, current treatment and perspectives

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in children in developed countries. This high prevalence is due to the close relationship with childhood obesity, disease reaching epidemic category. It refers to the deposit or diffuse steatosis and intracellular fat and complicated NASH defined by necroinflammation and sometimes hepatocellular ballooning. It has no specific clinical and is usually suspected in the clinical context of obesity, insulin resistance or diabetes mellitus. Transaminases may be elevated, have normal levels or be oscillating in time.

Patients and methods: We raise this work as revising and updating the therapeutic possibilities that may be currently employed or in the near future, in addition to the current treatment of NAFLD based on physical exercise and the right diet. We carry out a literature search to learn about new therapeutic targets and drug and/or surgical measures at different stages of research.

Results: Several therapeutic targets that may contribute to the diet and exercise are described and future research.

Conclusions: It is difficult to maintain a proper diet and exercise routine in children, so many drugs (described in the article below) of proven use in adults and bariatric surgery can contribute to the treatment of NAFLD in children.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Non-alcoholic fatty liver disease, children, surgery, treatment

Introducción

El hígado graso no alcohólico se define como la presencia de esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol¹. Histológicamente, es un término utilizado para describir un espectro de enfermedades

hepáticas, desde la esteatosis no complicada a la presencia de necroinflamación y balonización hepatocelular (más frecuente en adultos), que definen su forma más agresiva: la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última se asocia frecuentemente a fibrosis con posible progresión a cirrosis y hepatocarcinoma.

Fecha de recepción: 20/03/16. Fecha de aceptación: 20/06/16.

Correspondencia: A. Cruz Rodríguez. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme. Avda. de Bellavista, s/n. 41014 Sevilla. Correo electrónico: amaliacruzrodriguez87@gmail.com

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Se asocia a múltiples comorbilidades metabólicas, como la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina y la hipertensión.

En los países desarrollados el aumento progresivo de su prevalencia está estrechamente relacionado con el incremento de las tasas de obesidad en niños, por lo que el abordaje terapéutico inicial y obligado es la pérdida de peso.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) afecta al 9,6% de los niños en todo el mundo, pero alcanza el 38% en los niños obesos¹. Es más frecuente en los adolescentes varones (dado el posible papel protector de los estrógenos) y en la población hispanoamericana.

Etiopatogenia

Es multifactorial, compleja y no está bien definida, pero se conocen determinados factores genéticos, epigenéticos y ambientales que tienen un papel crucial.

El determinante genético más importante es el polimorfismo rs738409 del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatin (PNPLA3), que codifica una proteína variante, la I148M, que confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de NAFLD y es un factor de riesgo para el desarrollo de un patrón más severo de enfermedad hepática en niños². Otros polimorfismos en genes asociados al estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), a la vía de señalización de la insulina (receptor 1 de la insulina) y a la fibrogenesis (factor 6 tipo Kruppel) también se han asociado a una mayor predisposición a desarrollar NAFLD³.

La teoría de «los dos pasos» propuesta en 1998 por Day et al.⁴ plantea que en los individuos, con o sin predisposición genética, el primer paso consistiría en un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado que ocasionaría una acumulación de triglicéridos. Esta movilización estaría relacionada con la resistencia a la insulina, la obesidad y/o el síndrome metabólico. Está demostrado que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogenia de la NAFLD a través de la lipólisis periférica y la lipogénesis *de novo*. La primera aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos. Por otra parte, la ingesta de hidratos de carbono, considerablemente elevada en los obesos, también aumentaría la síntesis *de novo* de AGL a partir de la acetil-coenzima A. Los fármacos utilizados para mejorar la resistencia a la insulina o que disminuyan la obesidad tendrían sentido como opciones terapéuticas.

El segundo paso consistiría en la amplificación del daño por estrés oxidativo, endotoxinas y apoptosis hepatocelular. La acumulación hepatocelular de lípidos, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica y citoquinas proinflamatorias, dañarían el ADN causando una disfunción mitocondrial, determinante de la inflamación hepatocelular.

El estrés oxidativo intracelular, ya sea por una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o por una disminución de las defensas antioxidantes, es responsable del daño celular y perpetúa la resistencia hepática a la insulina⁵.

El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH), y su agotamiento, al intentar paliar este proceso oxida-

tivo, contribuye al daño hepatocelular y el desarrollo de fibrosis. El aporte de GSH exógeno no es capaz de penetrar directamente en las células, pero existen fármacos que incrementan la producción de GSH intracelular y, secundariamente, disminuyen las especies reactivas de oxígeno intermedias⁶.

Por otra parte, en la mayoría de los pacientes con NAFLD están presentes la obesidad, el síndrome metabólico y el sedentarismo, asociados a alteraciones de la flora y la permeabilidad intestinal. Ambas alteraciones incrementan la producción de endotoxinas, sobre todo liposacáridos, y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores *Toll-like* favoreciendo la progresión de la NAFLD. Actuar en la flora intestinal, los receptores y/o las citoquinas podrían ser estrategias útiles en el tratamiento.

Otro hallazgo reciente e interesante es el papel de las células hepáticas progenitoras, que son células quiescentes localizadas en los canales de Hering. En los niños con NAFLD, este compartimento está expandido e implicado en el proceso de fibrogenesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis. Estas células expresan determinadas sustancias (GLP-1, adiponectina, resistina, entre otras) que se podrían modular para controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad. En este sentido, se han abordado como diana terapéutica los receptores del GLP-1.

Clínica

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se sospecha una NAFLD cuando emergen otras enfermedades, como la obesidad, la resistencia a la insulina o la diabetes mellitus. Los síntomas que pueden surgir son inespecíficos: dolor abdominal, fatiga, irritabilidad, cefaleas y dificultad de concentración (menos frecuente). Puede aparecer acantosis *nigricans* asociada a insulinoresistencia.

Diagnóstico

En la analítica las transaminasas pueden estar elevadas hasta valores del doble de lo normal, pero en ocasiones pueden presentar niveles normales u oscilar en el tiempo. La ecografía es el método de imagen más utilizado en el diagnóstico de NAFLD en la población pediátrica, por su seguridad, disponibilidad y bajo coste. Sin embargo, tiene baja sensibilidad cuando el contenido graso es inferior al 30%, y no permite distinguir entre esteatosis y fibrosis. También se puede realizar una resonancia magnética, pero es más costosa y puede implicar necesidad de sedación. La biopsia hepática para la confirmación histológica es la prueba de referencia para el diagnóstico de NASH, pero no está recomendada en la infancia por ser invasiva y costosa, salvo en casos seleccionados: para descartar otras enfermedades hepáticas tratables, ante la sospecha clínica de una enfermedad hepática avanzada, previa al tratamiento farmacológico o como parte de un ensayo de nuevos tratamientos⁷.

Más recientemente, se ha desarrollado la elastografía transitoria (FibroScan®), una prueba que mide la rigidez hepática de forma rápida y no invasiva. Este parámetro permite hacer una estimación bastante fiel del grado de fibrosis hepática en los pacientes con NAFLD, incluso en obesos. Además, minimi-

za la necesidad de biopsia hepática y los riesgos inherentes a este procedimiento invasivo.

Histología

En la edad pediátrica existen dos formas de NAFLD: tipo 1 y 2. El tipo 1, común en adultos y niños, se caracteriza por la presencia de balonización celular, esteatosis macrovesicular, infiltración por leucocitos polimorfonucleares y fibrosis perisinusoidal. Por otro lado, el tipo 2, únicamente descrito en pacientes pediátricos, incluye la esteatosis asociada a fibrosis portal y/o inflamación y la infiltración leucocitaria mononuclear periportal, sin balonización ni fibrosis perisinusoidal. Este tipo histológico es más frecuente en los pacientes más jóvenes, en el sexo masculino, en sujetos con obesidad severa, en la población asiática y en americanos nativos o de etnia hispana.

Objetivo

Revisión bibliográfica sobre el abordaje terapéutico actual de la NAFLD pediátrica, incluidas las intervenciones nutricionales y farmacológicas, así como dar a conocer el conjunto de herramientas terapéuticas actualmente en fase de estudio, de posible utilización próximamente.

Material y métodos

En esta revisión se ha utilizado la base de datos PubMed para la búsqueda de artículos, usando la combinación de palabras clave, como NAFLD, NASH, *steatosis, children/pediatric, pathogenesis, nutrition* y *treatment/therapy*. Los artículos fueron seleccionados según su fecha de publicación (de preferencia los últimos 5 años) y su relevancia.

Resultados

Experiencia actual

Actualmente, el ejercicio físico y los cambios en la dieta son los únicos métodos con eficacia comprobada. La American Association for the Study of Liver Diseases adopta las medidas dietéticas recomendadas por la American Heart Association: aporte diario de grasas inferior al 35% del total de las calorías consumidas, limitando el consumo de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías, y la práctica regular de ejercicio físico aeróbico.

Sin embargo, este tipo de modificaciones en el estilo de vida son difíciles de alcanzar y mantener. Por ello, la intervención farmacológica podría ser una potencial herramienta en la prevención de la progresión de esta enfermedad asociada al consejo dietético y el ejercicio, o bien como segunda línea de tratamiento cuando fallan estas medidas.

Intervención nutricional

Medidas dietéticas y ejercicio físico

El sobrepeso y el sedentarismo están presentes en la mayoría de niños y adolescentes con NAFLD. Los cambios en el estilo de

vida, que incluyen la pérdida de peso y el ejercicio físico, constituyen la primera línea de tratamiento¹.

Se ha comprobado un mayor consumo de fructosa en estos pacientes, relacionado con el desarrollo de obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina e inflamación y fibrosis hepáticas, factores que favorecen la aparición de NAFLD². Por ello, se recomienda limitar su aporte, reduciendo el consumo de comida procesada y bebidas azucaradas.

La pérdida de peso aumenta la sensibilidad hepática a la insulina, disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno y la inflamación del tejido adiposo. Además, potencia la sensibilidad extrahepática de la insulina a través de la utilización periférica de glucosa. Se ha observado que una reducción del 3-5% del peso corporal disminuye la esteatosis, y es necesaria una pérdida ponderal mayor del 10% para reducir la inflamación y evitar la progresión a NASH^{1,3}.

Por otro lado, el ejercicio físico ha demostrado evitar la progresión de la NAFLD, de manera independiente a la pérdida de peso, mediante la reducción del aporte de ácidos grasos al hígado, la disminución del estrés oxidativo y la inflamación, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la grasa abdominal.

Ácidos grasos omega-3

El ácido docosaexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) esenciales presentes en el pescado azul y algunos vegetales. El DHA ha mostrado un efecto antiinflamatorio al actuar sobre el GPR120, receptor expresado en algunas células hepáticas, que es la vía de actuación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras citoquinas proinflamatorias⁸. El suplemento de ácidos grasos omega-3 ha demostrado mejorar la evolución de la NAFLD en adultos, sin que se haya aún establecido la dosis óptima⁹.

Un ensayo clínico realizado en 60 niños con NAFLD analizó los efectos de suplementos de DHA (250 y 500 mg/día) frente a placebo, basándose en valores analíticos y ecográficos durante 24 meses. Se observó una mejoría significativa en los pacientes tratados con DHA, independientemente de la dosis¹⁰.

Recientemente, otro ensayo clínico, realizado en 76 niños con NAFLD suplementados con DHA y EPA, demostró un descenso en los niveles de AST y GGT y un incremento de adiponectina en el grupo tratado, frente a los que recibieron placebo. La adiponectina es una proteína derivada de los adipocitos con capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y con efectos antiinflamatorios¹¹.

Por otro lado, los ácidos grasos omega-6 son PUFA presentes en carnes rojas, huevos y aceites vegetales, cuyo principal metabolito es el ácido araquidónico. Un aumento de la proporción omega-6/omega-3 conduce a un perfil cardiovascular y metabólico patológico, contribuyendo al desarrollo de NAFLD.

Prebióticos y probióticos

Los probióticos han demostrado disminuir la inflamación intestinal, además de inhibir la adhesión bacteriana a la mucosa y reforzar la barrera epitelial, reduciendo de este modo la trans-

locación de la flora intestinal. Modulan la expresión de receptores nucleares, disminuyendo la resistencia a la insulina y previniendo el desarrollo de NASH.

Los prebióticos como la lactulosa estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de la flora intestinal. Además, han demostrado en modelos animales disminuir la inflamación intestinal y hepática, mejorando el control glucémico y disminuyendo la acumulación de triglicéridos y colesterol en el hígado¹.

Recientemente, un ensayo clínico estudió los efectos de una mezcla de 8 especies de probióticos frente a placebo, en niños obesos diagnosticados mediante biopsia hepática de NAFLD con esteatosis moderada o severa. En el grupo que recibió probióticos, la esteatosis moderada descendió del 55% inicial al 9% al final del estudio. Además, ninguno de ellos presentó esteatosis severa al finalizar el seguimiento, frente al 44% que la presentaba al inicio del estudio. Estos hallazgos no se observaron en el grupo placebo¹².

Algunos estudios realizados en adultos con NAFLD sugieren que el tratamiento con simbióticos (combinación de prebióticos y probióticos), junto con cambios en el estilo de vida, produce un mayor descenso de transaminasas y del índice de masa corporal frente a la monoterapia¹³.

Intervención farmacológica

Antioxidantes

La vitamina E mejora la esteatosis y la inflamación hepáticas en adultos no diabéticos con NASH⁴. Por tanto, constituye la primera línea de tratamiento farmacológico en adultos con NASH sin diabetes ni cirrosis.

El ensayo clínico TONIC (2011) comparó los efectos de la vitamina E frente a metformina y placebo durante 5 años en niños con NAFLD sin diabetes ni cirrosis. Entre los tratados con vitamina E se observó un aumento significativo en la resolución de la NASH de los pacientes con afectación más grave, además de una reducción de la balonización hepatocelular y el NAS (índice de actividad de NAFLD), aunque no se apreció mejoría en cuanto a la esteatosis, la inflamación o la fibrosis hepáticas⁵.

No se han constatado efectos adversos hasta la fecha en niños.

Otro antioxidante que está siendo estudiado en el tratamiento de la NAFLD es el bitartrato de cisteamina, que actúa disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno, aumentando la producción de glutatión y regulando la producción de adiponectina. La investigación en población pediátrica parece revelar una disminución en los niveles de ALT y AST, y un aumento de la adiponectina en los niños con NAFLD tratados⁶.

Agentes hepatoprotectores

El ácido ursodesoxicólico ha demostrado actuar como antiapoptótico, citoprotector, antioxidante e inmunomodulador. Dichas propiedades lo convierten en un candidato para el tratamiento de la NAFLD; sin embargo, los datos publicados no han demostrado eficacia en la reducción del nivel de transaminasas ni en la inflamación lobular en las dosis habituales y sólo parcialmente en dosis elevadas^{1,14,15}.

Sensibilizadores de insulina

La metformina es el único fármaco de este grupo estudiado en niños. Sus efectos sobre la NAFLD en adultos parecen derivar fundamentalmente de la pérdida ponderal que producen, sin que exista evidencia suficiente para recomendarla en este grupo de tratamiento, por su escasa repercusión en los parámetros histológicos y analíticos.

No se considera una opción viable en el tratamiento en niños, ya que no ha demostrado cambios histológicos significativos en la población pediátrica y suele producir efectos adversos, como náuseas, vómitos y diarrea^{1,5}.

Las tiazolidionas han demostrado mejorar tanto los niveles de transaminasas como la histología hepática en adultos, pero aún no se han estudiado en niños debido a sus efectos adversos (cardiotoxicidad, retención de líquidos y osteoporosis).

Orlistat

Se trata del único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration para la pérdida de peso en niños. Induce la malabsorción de grasas mediante la inhibición de la lipasa pancreática.

En adultos ha demostrado mejorar los niveles de insulínemia, transaminasas y esteatosis (mediante ecografía), pero sin evidencia de mejoría histológica en la biopsia hepática. Estos resultados han limitado su uso en niños^{1,16}.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica se postula como alternativa en adolescentes con obesidad severa complicada resistente al tratamiento convencional. Las indicaciones en los niños y adolescentes están poco establecidas, debido a los escasos datos publicados sobre sus efectos a largo plazo.

Esta medida ha demostrado una pérdida de peso en pacientes obesos, reducir la resistencia a la insulina y mejorar la dislipemia. Además, provoca un aumento en los niveles de adiponectina y un descenso de la interleucina 18, la proteína C reactiva y el TNF- α , lo que disminuiría la inflamación hepática. Se ha observado una mejora de la histología hepática en adultos, aunque no se dispone de estudios en niños.

En 2009, el International Pediatric Endosurgery Group publicó una guía con las indicaciones de la cirugía bariátrica en adolescentes¹⁷. Sin embargo, no se dispone de guías terapéuticas consensuadas y no se ha establecido claramente si la presencia de NAFLD/NASH debe ser un criterio mayor o menor para indicar la intervención. No obstante, se recomienda considerar la cirugía bariátrica en adolescentes con obesidad severa con NASH y fibrosis significativa (ISHAK score ≥ 1) cuando fracasan otros tratamientos¹⁸.

Tras la intervención, es importante realizar un seguimiento a largo plazo para prevenir y tratar los efectos secundarios, derivados de la malabsorción de nutrientes y vitaminas liposolubles, que pueden desencadenar anemia, alteraciones en el metabolismo óseo y manifestaciones neurológicas, lo que hace necesario el aporte de suplementos nutricionales.

Se requieren más estudios que evalúen la repercusión de esta cirugía a largo plazo en niños.

Líneas de investigación

La pentoxifilina, citoquina proinflamatoria antagonista del TNF- α , ha mostrado resultados prometedores en adultos con NASH, mediante la disminución de parámetros de esteatosis, inflamación y fibrosis. No se han realizado por el momento ensayos clínicos en niños.

Otra línea de investigación es la del receptor Farnesoid X (FXR), receptor de ácidos biliares expresado en el hígado y el intestino. Algunos ensayos clínicos efectuados en adultos han mostrado que los agonistas de FXR, como el ácido obeticolico, pueden reducir el grado de inflamación y fibrosis hepáticas en la NAFLD.

Por último, otra diana terapéutica en fase de estudio es el GLP-1, incretina secretada por las células enterocromafines del intestino tras la ingesta, que aumenta la sensibilidad a la insulina. Se plantean como terapias prometedoras tanto los agonistas del GLP-1 (exenatida o liraglutida), como la inhibición de la DPP-4, enzima que degrada el GLP-1.

Discusión

- La NAFLD y la NASH están estrechamente relacionadas con la obesidad infantil y juvenil, y se asocian a múltiples comorbilidades metabólicas, como la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina y la hipertensión. Ambas pueden tener consecuencias a largo plazo, como la fibrosis, la posible progresión a cirrosis y el hepatocarcinoma.
- Actualmente sólo existe consenso en el tratamiento mediante ejercicio físico y dieta con eficacia comprobada. No obstante, ambas medidas son difíciles de mantener en la edad pediátrica, lo que obliga a buscar nuevas dianas terapéuticas:
 - El DHA ha demostrado una mejora significativa en todos los parámetros analizados, independientemente de la dosis utilizada.
 - Los simbióticos han demostrado en adultos un descenso de las transaminasas y del índice de masa corporal, que se incrementa cuando se asocia a cambios en el estilo de vida.
 - La administración de vitamina E ocasionó un aumento significativo en la resolución de la NASH de los pacientes con una afectación más grave, además de una reducción de la balonización hepatocelular y del NAS, sin apreciarse una mejoría de la esteatosis, la inflamación o la fibrosis hepáticas. No se han descrito efectos adversos en niños.
 - La metformina no ha demostrado cambios histológicos significativos y puede producir numerosos efectos adversos, por lo que no se contempla su utilización en niños.
 - Cirugía bariátrica. No se ha establecido claramente si la presencia de NAFLD/NASH debe ser un criterio mayor o menor para indicar esta intervención. Se considera su utilización en adolescentes con obesidad severa con NASH y fibrosis significativa (ISHAK score ≥ 1) cuando han fallado otros tratamientos, y es muy importante controlar los efectos a largo plazo. ■

Bibliografía

1. Mitchel E, Lavine J. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 1.155-1.170.
2. Vos M, Lavine J. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 57(6): 2.525-2.531.
3. Perito E, Rodríguez L, Lustig R. Dietary treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29: 170-176.
4. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K, McCullough A, Diehl A, Bass N, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1.675-1.685.
5. Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011; 305(16): 1.659-1.668.
6. Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera B, Wang T, Durelle J, Duke K, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1.036-1.044.
7. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(5): 700-713.
8. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88005. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088005>
9. Parker H, Johnson N, Burdon C, Cohn J, O'Conner H, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012; 56: 944-951.
10. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, Risé P, Galli C, Agostoni C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver disease: randomized controlled trial in children. *NMCD.* 2013; 23: 1.066-1.070.
11. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, Mazur A, Neuhoff-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2015. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347615001031>
12. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(11): 1.276-1.285.
13. Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and symbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2014; 13(5): 482-488.
14. Leuschner U, Lindenthal B, Herrman G, Arnold J, Rössle M, Cordes H, et al. High dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double blind, randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010; 52: 472-479.
15. Ratziv U, Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54: 1.011-1.019.
16. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. Double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(5): 639-644.
17. Michalsky M, Reichard K, Inge T, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. ASMBS pediatric committee best practice guidelines. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8: 1-7.
18. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN.* 2015; 60: 550-561.

Efecto de la electroestimulación orofaríngea sobre la sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central

J.J. Sánchez-Vázquez, D.M. Castro-Coyotl
Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón. Puebla (México)

Resumen

Objetivo: Evaluar los efectos de la electroestimulación orofaríngea sobre la sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC).

Material y método: Estudio cuasi-experimental, prospectivo, analítico y longitudinal, en el que se incluyeron 10 pacientes de ambos sexos, de entre 3 y 7 años de edad, con malformaciones congénitas del SNC y sialorrea. Se excluyó a los pacientes con dermatitis, crisis convulsivas no controladas y con aplicación previa de toxina botulínica. Se aplicó electroestimulación orofaríngea, 20 sesiones por paciente, en un periodo promedio de 7,5 meses. Inició y finalizó el estudio el mismo número de pacientes. Se evaluó a los pacientes con tres tipos de escalas: oral motora, frecuencia y severidad de la sialorrea. Los resultados fueron analizados con el paquete estadístico IBM SPSS versión 15, y se aplicó la prueba de Friedman.

Resultados: En la escala oral motora se encontró una mejora en los parámetros evaluados ($p=0,001$) y en la de severidad de la sialorrea una disminución significativa ($p=0,002$), y en la de frecuencia de la sialorrea los cambios observados también fueron significativos ($p=0,004$).

Conclusiones: La electroestimulación orofaríngea es una herramienta alternativa, útil para disminuir la frecuencia y la severidad de la sialorrea en los pacientes con malformaciones congénitas del SNC.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Electroestimulación, sialorrea, malformaciones cerebrales

Abstract

Title: Effect of oropharyngeal electro-stimulation, about sialorrhea in patients with birth malformations of nervous central system

Objective: To evaluate the effects of the oropharyngeal electro-stimulation about the sialorrhea in patients with birth malformations of the nervous central system.

Material and method: Almost experimental study, prospective, analytic and longitudinal, it is included 10 patients both sexes, between 3 and 7 years old with birth malformations of the nervous central system and sialorrhea; it is excluded to the patients with dermatitis, uncontrolled seizures and those that previously they had application of botulinum toxin. It applied oropharyngeal electro-stimulation, 20 sessions by patient, in an average period of 7.5 months. The same number of patients that who began, they completed the study. It was evaluated with three types of scale, the motor oral, of the frequency and the severity of the sialorrhea, the results were analyzed with the statistical package IBM SPSS version 15, it applied the Friedman test.

Results: In the oral motor scale, it was found an improvement in the evaluated parameters with a significance ($p=0.001$), in the severity of the sialorrhea it presented a significant decrease ($p=0.002$), and in the frequency of the sialorrhea the change observed it was also significant ($p=0.004$).

Conclusions: Electro-stimulation is an alternative, useful tool to the decrease of the frequency and severity of the sialorrhea in the patients with birth malformations of nervous central system.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Electro-stimulation, sialorrhea, brain malformations

Introducción

La saliva es una sustancia que se segrega de las glándulas salivales mayores en un 93% y de las menores en un 7%. Ésta es secretada en la mayor parte de la boca, con excepción de las encías, y en la parte anterior del paladar duro. Al salir de las glándulas salivales la saliva es estéril y deja de serlo al mezclarse con las partículas encontradas en la boca. La secreción es de 0,25-0,35 mL/mm

en reposo, aumenta durante, antes y después del alimento, alcanza su máxima producción a las 12 del mediodía y disminuye considerablemente por la noche y durante el sueño, regulada por el sistema nervioso autónomo¹. Un individuo produce alrededor de 1,5 L de saliva al día², y en los niños el volumen de saliva antes de la adolescencia es de 750-900 mL/día³. El control de la saliva no se logra hasta los 15-18 meses de edad, e incluso hasta los 24 meses, al alcanzar el desarrollo de los músculos bulbares y de la

Fecha de recepción: 05/05/16. Fecha de aceptación: 26/08/16.

Correspondencia: J.J. Sánchez Vázquez. Avda. Perseo 5320. Reserva Territorial Atlixayotl. San Andrés Cholula. Puebla (México).
Correo electrónico: terafijaju@gmail.com

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

lengua. En el momento de la alimentación, el proceso de la deglución de la saliva es inconsciente^{4,5}. Después de los 4 años la sialorrea ya no es normal³.

La sialorrea se define como la pérdida no intencional de la saliva desde la boca⁹. No existen criterios clínicos claros que describan una sialorrea patológica; sin embargo, éste es uno de los principales síntomas en las enfermedades neurológicas, así como de las lesiones estructurales de mandíbula, labios y cavidad oral, que afecta a la salud, causando escoriación en la piel, deshidratación, aumento de la carga psicosocial y estrés en el cuidador, con lo que disminuye la calidad de vida^{3,6,7}. Otros factores que se relacionan con la sialorrea son la edad, el proceso de dentición, la caries, la gingivitis, la mala postura, la abertura bucal y la descoordinación entre la fase oral y la faríngea³.

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar dentro de las malformaciones congénitas, sólo superadas por las cardíacas⁸. En la actualidad se considera que las malformaciones congénitas del SNC son el resultado de una compleja interacción entre diversos factores ambientales y los genes que controlan la formación del cerebro y la médula espinal. La presencia de anomalías asociadas y la variabilidad clínica son razones por las que es difícil crear una clasificación estándar. Éstas se clasifican en función de las estructuras anatómicas afectadas en las malformaciones de la línea media, de la migración y la organización cortical, del cerebelo y de la médula espinal⁹. El retraso psicomotor y las crisis convulsivas (en algunos casos reacias al tratamiento) son los rasgos clínicos más frecuentes¹⁰. Si bien no se ha encontrado en la bibliografía ninguna mención a la sialorrea como un signo clínico relacionado con las malformaciones congénitas del SNC, es común observarlas en pacientes con este tipo de alteraciones.

La toxina botulínica A ha sido el tratamiento más comúnmente utilizado en los trastornos neurológicos para la disminución de la sialorrea, con una duración del efecto de entre 1,5 y 6 meses⁶. Este método se considera uno de los menos invasivos, al compararlo con los fármacos anticolinérgicos por vía oral o tópica, ya que tiene menos efectos secundarios¹¹. Se aplica directamente en las glándulas submandibulares y sublinguales, y algunos autores observaron mayores efectos al aplicarla en las glándulas parótidas; sin embargo, debido al poco tiempo de su efecto, puede ser necesario aplicarla nuevamente, por lo que es un tratamiento a largo plazo. El principal efecto secundario de esta neurotoxina es la disfagia^{12,13}. Con su aplicación se han observado cambios en la consistencia de la saliva, como una mayor viscosidad¹⁴.

Otra alternativa terapéutica es la sialodocoplastia, un tratamiento quirúrgico que puede realizarse mediante diversas técnicas, como la ligadura de Wharton y Stenon, y las técnicas de derivación¹⁵. La toxina y la cirugía tienen una eficacia similar, pero los efectos de la cirugía tienen una duración más larga¹⁶.

La electroestimulación neuromuscular (EENM) es una técnica utilizada en la fisioterapia, y consiste en la aplicación de estímulos eléctricos a lo largo del nervio motor, evocando la contracción muscular por la despolarización de los axones, lo que contribuye a la reeducación muscular. Este tipo de estímulo se ha aplicado en pa-

TABLA 1

Diagnóstico de los pacientes estudiados

1. Hipoplasia del cuerpo caloso
2. Hipoplasia del cuerpo caloso
3. Holoprocencefalia
4. Esquizencefalia
5. Lisencefalia
6. Hipoplasia del cuerpo caloso
7. Agenesia del cuerpo caloso
8. Agenesia del cuerpo caloso
9. Agenesia del cuerpo caloso
10. Hidrocefalia congénita

cientes con un trastorno de la deglución, con resultados muy eficaces para iniciarla o establecerla. Debido a sus efectos fisiológicos, la electroestimulación ayuda al retraso de la atrofia muscular^{17,18}.

El electroestimulador faríngeo consta de una fuente de alimentación, dos canales, cables y electrodos, aplicados estratégicamente en diferentes zonas de la cara y la parte anterior del cuello, con lo que se estimulan todos los músculos que participan en la deglución. La onda es rectangular bifásica, con un tamaño de pulso de 700 ms, dividido en una duración de pulso de 300 ms, un intervalo de 100 ms y otra fase de 300 ms. En estudios recientes se ha comprobado la eficacia de este tipo de estímulos, al demostrar los cambios plásticos que existen en la corteza motora primaria que controla la musculatura submentoniana^{17,18}.

La posición cuarta del *Manual de entrenamiento para el uso de electroestimulación en el tratamiento de la disfagia* es la indicada para mejorar el control motor en la fase oral de la deglución, ya que éste se aplica en los músculos suprahióideos y a través del nervio facial, facilitando la contracción de los músculos faciales¹⁹.

La Oral Motor Assessment Scale (OMAS) es una escala cualitativa, validada en el estudio realizado por Lira Ortega y Mendes Santos⁴ en 2009, en niños con daño neurológico de 3-13 años de edad. Mediante esta escala se observan las habilidades orales motoras de los movimientos voluntarios en los que participa el músculo estriado. No es necesario que el paciente obedezca órdenes, ya que no incluye una evaluación del habla.

La escala de frecuencia y severidad de la sialorrea es una herramienta subjetiva. Enumera del 1 al 5 la severidad de la sialorrea, y del 1 al 4 la frecuencia: cuanto más cercana al 1 sea esta puntuación, mayor normalidad, y cuanto más alejada, aumenta la severidad y la frecuencia. Este sistema de medición se ha utilizado en pacientes con diversos trastornos neurológicos para medir la sialorrea, principalmente en el Parkinson. Su utilidad en niños se ha probado en diversos estudios^{5,13,20} como método de valoración no invasivo, a diferencia de otras pruebas, como la recolección por medio de torundas y aspiración⁷.

A pesar de que no se han publicado estudios que asocien la presencia de sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del SNC, se observa frecuentemente en estas patologías, por lo que se propone la electroestimulación orofaríngea como alternativa de tratamiento, para favorecer su disminución, con la finalidad de mejorar la calidad de vida.

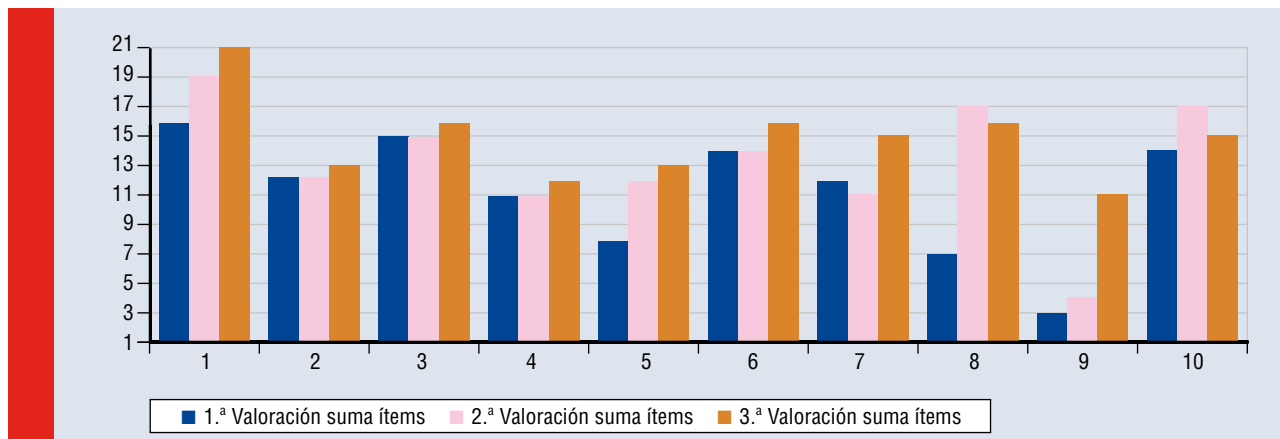


Figura 1. Comportamiento de las tres valoraciones en la suma total de la escala OMAS

El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos producidos por el tratamiento con electroestimulación oral en posición cuarta en pacientes con malformaciones congénitas del SNC con sialorrea.

Material y métodos

Se trata de un estudio cuasi-experimental, prospectivo, analítico y longitudinal, realizado en el Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón de Puebla, en el que se incluyeron, previa aprobación del comité local de ética e investigación y firma de consentimiento informado, 10 pacientes de ambos sexos, de entre 3 y 7 años de edad, con malformaciones congénitas del SNC (tabla 1), que cursan con sialorrea. Se excluyó a los pacientes con dermatitis, crisis convulsivas no controladas y con aplicación previa de toxina botulínica. La muestra se determinó por frecuencia acumulada de los casos en un periodo de 5 meses (desde enero hasta mayo de 2014). Se aplicaron 20 sesiones por paciente, en un periodo promedio de 7,5 meses.

Se empleó un electroestimulador orofaríngeo de equipos Interferenciales® de México, siguiendo las indicaciones del *Manual de entrenamiento para el uso de estimulación eléctrica en el tratamiento de la disfagia*. La intensidad aplicada fue variable, ya que cada paciente tenía un umbral de contracción diferente y no realizaba ningún tipo de comunicación verbal acerca de las molestias que sentía, por lo que se buscó alcanzar el umbral de contracción para detener la intensidad (mínima 4,5 mA, máxima 5,5 mA, con un promedio de 5 mA), aplicada durante un periodo de 30 minutos.

Las herramientas que se utilizaron para la evaluación fueron las escalas oral motora, de severidad de la sialorrea y de frecuencia de la sialorrea.

La OMAS establece categorías de 0 a 3, donde 0 es pasiva, 1 subfuncional, 2 semifuncional y 3 funcional.

La escala de valoración de la severidad de la sialorrea puntúa del 1 al 5, donde 1 indica seco (nunca hay saliva en exceso), 2 sialorrea leve (solamente moja los labios), 3 sialorrea moderada (moja los labios y la mandíbula), 4 sialorrea grave (moja la ropa) y 5 profuso (moja la ropa, las manos, los objetos, el suelo y permanece mojado constantemente por la saliva).

La escala de evaluación de la frecuencia de sialorrea puntúa del 1 al 4, donde 1 indica seco (nunca hay saliva en exceso), 2 sialorrea ocasional (no sucede todos los días), 3 sialorrea frecuente (sucede todos los días y con frecuencia) y 4 sialorrea constante (sucede todos los días y continuamente).

Se realizaron 3 valoraciones en distintos tiempos, y la primera valoración funcionó como referencia basal. Se efectuaron 10 aplicaciones, y al finalizar se hizo una segunda valoración. Posteriormente se efectuaron otras 10 aplicaciones, y al término de éstas se realizó una tercera y última valoración.

Para el análisis de los datos se realizó la prueba de Friedman con el paquete estadístico IBM SPSS versión 15, con las pruebas no paramétricas de signos de Wilcoxon y Friedman.

Resultados

Se estudiaron 10 pacientes en total, 6 mujeres y 4 varones, con edades comprendidas entre 6 y 18 años; sus diagnósticos se recogen en la tabla 1.

En la escala OMAS se obtuvieron los resultados presentados en la figura 1. Se observaron cambios en los pacientes 1-7 y 9; en los pacientes 8 y 10 se detectaron cambios hasta el segundo tratamiento, pero en la tercera evaluación se observó un aparente retroceso de 1 punto en el paciente 8 y de 2 puntos en el paciente 10, con diferencias significativas ($p=0,001$).

En la escala de severidad de la sialorrea se obtuvieron los datos presentados en la figura 2. Se observaron cambios de

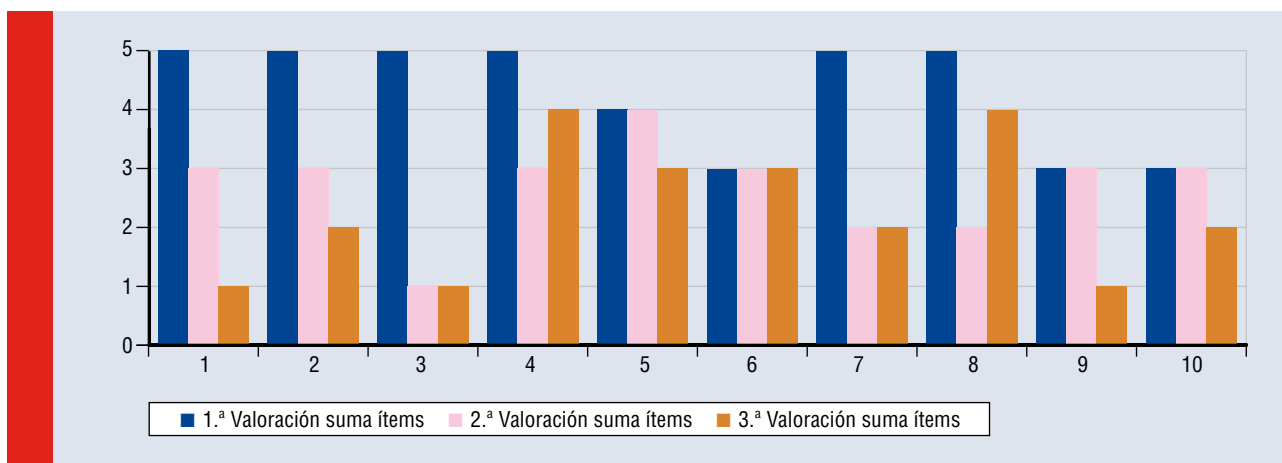


Figura 2. Comportamientos de las tres valoraciones aplicando la prueba de severidad de la sialorrea

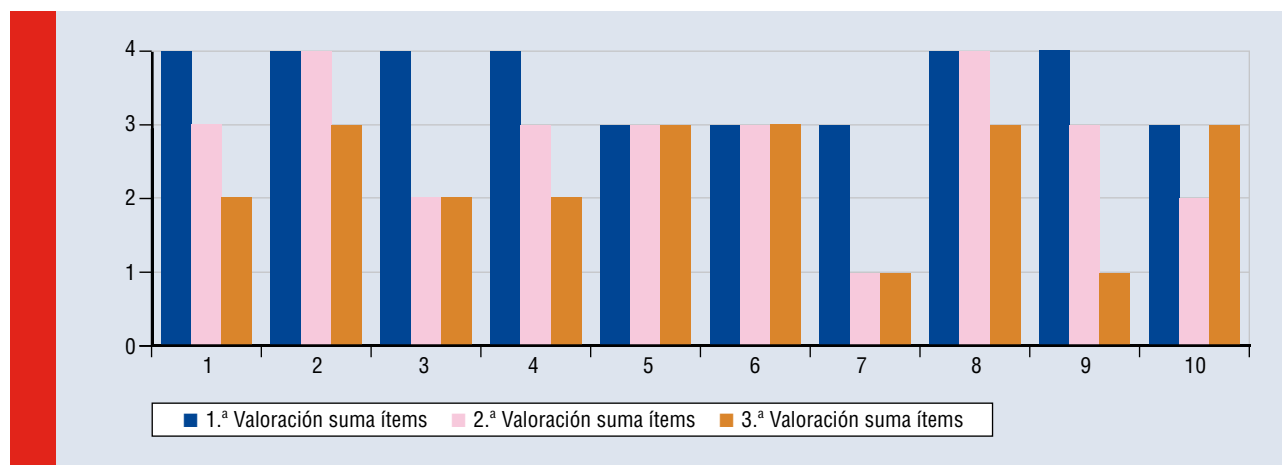


Figura 3. Comportamiento de las tres valoraciones aplicando la prueba de frecuencia de la sialorrea

estadio en los pacientes 1 y 2 de manera progresiva; en los pacientes 3 y 7 se observaron cambios entre la primera y la segunda evaluación, y ésta se mantuvo igual hasta la tercera evaluación; en el paciente 4 hubo un retroceso de estadio, de sialorrea moderada a grave; el paciente 8 pasó de sialorrea leve a grave, y en los pacientes 5, 9 y 10 no hubo cambios en la segunda evaluación con respecto a la primera, que se observaron hasta la tercera evaluación. Los cambios en la severidad de la sialorrea resultaron significativos ($p=0,002$).

En la escala de evaluación de la frecuencia de sialorrea se obtuvieron los datos presentados en la figura 3. En los pacientes 1, 4 y 9 hubo cambios progresivos; los pacientes 2 y 8 se mantuvieron igual en la primera y segunda evaluación, y aparecieron cambios hasta la tercera evaluación; en los pacientes 3 y 7 hubo cambios de estadio en la segunda evaluación con respecto a la primera y se mantuvieron igual con respecto a la tercera; en los pacientes 5 y 6 no hubo cambios; en el paciente 10 hubo cambios en la segunda evaluación con respecto a la primera y un retroceso, cuya puntuación quedó finalmente

igual a la basal. Los cambios observados en la frecuencia de la sialorrea fueron significativos ($p=0,004$).

Discusión

La sialorrea es un signo común en los pacientes con malformaciones congénitas del SNC, observado en la práctica clínica y no descrito en la bibliografía.

La electroestimulación es una herramienta utilizada en fisioterapia para mejorar las condiciones neuromusculares o sensitivas de un órgano. Debido a sus efectos fisiológicos, ayuda a retrasar la atrofia muscular^{17,18}. En los pacientes con un trastorno de la deglución ha demostrado cierta eficacia para iniciar o establecer la función.

No se han hallado en la bibliografía publicaciones sobre la aplicación de electroestimulación orofaríngea para la disminución de la sialorrea en pacientes con malformaciones congénitas del SNC con las que comparar nuestros resultados; sin

embargo, se han descrito casos de tratamiento en pacientes con parálisis cerebral que cursan con sialorrea, utilizando de forma individual o combinada la aplicación de toxina botulínica, escopolamina e intervención quirúrgica. Las tres mostraron una eficacia similar, aunque el tratamiento farmacológico provocó efectos secundarios severos, la toxina botulínica requirió aplicaciones periódicas, y la cirugía, aunque proporcionó un efecto más duradero, resultó el método más invasivo^{16,20}.

En otro estudio se aplicó toxina botulínica en la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica²¹ durante un periodo de 3 meses, y se observó una disminución en la severidad de la sialorrea ($p < 0,008$); en cuanto a la frecuencia de la sialorrea, se logró una disminución ($p < 0,009$). En nuestro estudio también se logró una disminución estadísticamente significativa en un periodo promedio de 7,5 meses, tanto en la severidad de la sialorrea ($p = 0,002$) como en su frecuencia ($p = 0,004$).

En el artículo de Nieves Estrada y Echevarría González²² se refiere el uso de Kinesio taping® en pacientes con parálisis cerebral y sialorrea, y se compara con la EENM. Participaron 18 pacientes con parálisis cerebral leve y moderada, divididos en dos grupos; se valoró la frecuencia y la severidad de la sialorrea antes y después en ambos tratamientos. Se obtuvieron en el tratamiento con EENM valores de $p = 0,0068$ y $p = 0,0082$ para la frecuencia y la severidad de la sialorrea, respectivamente, mientras que para el tratamiento con Kinesio taping® se obtuvieron valores de $p = 0,0039$ y $p = 0,018$ en frecuencia y severidad de la sialorrea, respectivamente. La diferencia entre la valoración de antes y después para cada uno de los tratamientos fue estadísticamente significativa. En cuanto a la comparación de EENM frente a Kinesio taping®, no hubo diferencias significativas²². Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio.

La mejoría observada con la electroestimulación puede deberse a la disminución de la atrofia de los músculos que participan en la función oral^{17,18}, probablemente tras corregir la oclusión labial y aumentar la presión negativa, que facilita la deglución de la saliva.

Conclusión

La electroestimulación es una herramienta alternativa útil para la disminución de la frecuencia y la severidad de la sialorrea en los pacientes con malformaciones congénitas del SNC.

Es importante ampliar las herramientas existentes para el manejo de la sialorrea con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con métodos menos invasivos. ■

Bibliografía

- Llena Puy C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: 449E-455E.
- Velasco MM, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Nutr Clín Med*. 2007; 1(3).
- Reddihough D, Erasmus C, McKellar G, Jongerius P. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling. International consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010; 17 Supl 2: 109-121.
- Lira Ortega O, Mendes Santos D. Assessment scale of the oral motor performance of children and adolescents with neurological damages. *J Oral Rehabil*. 2009; 36: 653-659.
- Chahuán S, Espinosa Palma T, Cruzat L, Saumann D, Berna L. Sialorrea neurogénica infantil y el manejo con la toxina botulínica: revisión de la literatura y reporte del caso de un niño con traqueostomía y ventilación mecánica crónica. *Neumol Pediatr*. 2012; 7(1).
- Fuster Torres Á, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(7): 511E-517E.
- Santos TBR, Ferreira CD, Leite MF, Guare RO. Salivary parameters in Brazilian individuals with cerebral palsy drool. *Child Care Health Dev*. 2010; 37(3): 404-409.
- Islas Domínguez P, Solís Herrera H, Galicia Flores, Monzoy Ventre A. Frecuencia de malformaciones congénitas del sistema nervioso central en el recién nacido. Experiencia de 5 años en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005; 68(3): 131-135.
- Boyer Durán S. Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central. *Medicine*. 2007; 9: 5.006-5.012.
- Béjar PA, Alfaro Giner A. Malformaciones congénitas del sistema nervioso central. *Medicine*. 2003; 8(103): 5.525-5.531.
- Yuan M, Shelton J. Acute sialadnitis secondary to submandibular calculi after botulinum neurotoxin injection for sialorrhea in a child with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011; 90(12): 1.064-1.067.
- Little S, Kubba H, Hussain S. An evidence-based approach to the child who drools saliva. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34(3): 236-239.
- Banerjee K, Glasson C, O'Flaherty S. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48(11): 883-887.
- Reddihough. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders developmental. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50(2): 123-128.
- López JM. Estrategias actuales para diagnóstico y tratamiento de pacientes con sialorrea. *Rev Clin Esp*. 2002; 202(8): 441-443.
- Scheffer A, Erasmus C, Van Hulst K, Van Limbeek J, Rotteveel J. Botulinum toxin versus submandibular duct relocation for severe drooling. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52(11): 1.038-1.042.
- Doeltgen SH, Dalrymple-Alford J, Ridding MC, Huckabee ML. Differential effects of neuromuscular electrical stimulation parameters on submental motor-evoked potentials. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010; 24(6): 519-527.
- Bülow M, Baijens L, Woisard V, Ekberg O. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) in stroke patients with oral and pharyngeal dysfunction. *Dysphagia*. 2008; 23: 302-309.
- Chattanooga Group EldMSAdCV. Manual de entrenamiento para el uso de estimulación eléctrica en el tratamiento de la disfagia. 2003; 66-166.
- Jongerius PH, Van den Hoogen JA, Van Limbeek H, Gabreels FJ, Van Hulst K, Rotteveel J. Effect of toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004; 114(3): 620-627.
- Aguilar Rebolledo F. Tratamiento de sialorrea en enfermedades neurológicas más frecuentes del adulto. Plasticidad y restauración neurológica. *Plast Rest Neurol*. 2006; 5(2): 123-128.
- Nieves Estrada NA, Echevarría González AC. Efecto de la electroestimulación neuromuscular y el Kinesio. *Fisioterapia*. 2013; 6(35): 272-276.

Alimentar a un niño es más difícil de lo que imaginas



Los niños de 1 a 3 años presentan importantes carencias nutricionales en omega-3 DHA, hierro y vitamina D.¹

El desequilibrio en la dieta puede dificultar el proceso de crecimiento en esta edad tan crítica para su futuro.¹

La leche de crecimiento Puleva Peques 3 es una ayuda útil y de fácil acceso para lograr una ingesta adecuada de nutrientes esenciales, y potenciar el desarrollo cognitivo y motor.^{1,2}

UN VASO DE 250 ml APORTA

65%
CDR* de
OMEGA-3 DHA

38%
VRN* de
HIERRO

Calcio y
VITAMINA D
en cantidades
adecuadas

Y otros nutrientes esenciales para su desarrollo



OMEGA-3 DHA Fundamental para el desarrollo del cerebro³

El 100% de los niños no cubren ni el 50% de la CDR¹

HIERRO Contribuye al desarrollo cognitivo normal⁴

2 de cada 3 niños no alcanzan la ingesta diaria recomendada⁵

VITAMINA D Primordial para el crecimiento y la formación de los huesos⁵

El 100% de los niños ingiere cantidades por debajo de las recomendadas⁵

Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

* En niños a partir de 1 año: CDR: 100mg/día de omega-3 DHA (EFSA Journal 2013;11(10):3408); VRN: 8mg/día de hierro (RD 867-2008); ¹ EFSA, NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103 2. Dalmau Serra J, Moreno Villares JM. Leches de crecimiento en la alimentación infantil. Acta Pediatr Esp. 2011; 69(9): 373-378 ³ Kuratko CN, et al. The Relationship of Docosahexaenoic Acid (DHA) with Learning and Behavior in Healthy Children: A Review. Nutrients 2013;5:2777-2810 ⁴ EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 249, ID 1589), oxygen transport (ID 250, ID 254, ID 256), energy-yielding metabolism (ID 251, ID 1589), function of the immune system (ID 252, ID 259), cognitive function (ID 253) and cell division (ID 368) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(9):1215. [20 pp.]. doi:10.2903/efsa.2009.1215. Available online: www.efsa.europa.eu ⁵ Piqueras MJ, Campoy C, Miranda MT, et al. Growth in pre-school children from 3 european countries and its relationship with dietary differences [abstract] Ann Nutr Metab 2013;63 (suppl 1):1874-6. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Association de la Transformation Laitière Française related to the scientific substantiation of a health claim on vitamin D and bone growth. The EFSA Journal (2008) 827; 1-10.

PULEVA COLABORA CON:



REVISIÓN

Leches de crecimiento. ¿Qué pueden aportar en la alimentación del niño pequeño?

J. Dalmau Serra¹, J.M. Moreno-Villares²

¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia. ²Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Una dieta equilibrada en los niños pequeños (1-3 años de edad) es suficiente para cubrir las necesidades de todos los nutrientes. Sin embargo, en nuestro medio es frecuente que se consuman algunos en exceso (p. ej., proteínas) o que un porcentaje de niños ingiera cantidades insuficientes de otros, fundamentalmente hierro, ácido docosahexaenoico y vitamina D.

El uso de alimentos diseñados para lactantes (fórmulas de continuación) o de algunos alimentos enriquecidos para niños pequeños (p. ej., leche de crecimiento) puede ayudar a alcanzar los requerimientos en tales situaciones.

La composición de las leches de crecimiento que se comercializan en España es muy heterogénea. En algunos casos es parecida a la de las fórmulas de continuación, pero en otros se asemeja más a la de la leche de vaca. Por ello, la evaluación de las leches de crecimiento debe hacerse de manera individual para cada marca.

La ingesta de leche debe englobarse en el contexto del resto de la dieta diaria. A partir de los 12 meses, la utilización de una fórmula de continuación, leche de crecimiento o incluso leche de vaca, debe valorarse individualmente en cada niño teniendo en cuenta el resto de alimentos que recibe a lo largo del día, el seguimiento habitual de una dieta equilibrada, el riesgo de una ingesta deficiente de algún nutriente, o si el propio niño tiene riesgos nutricionales (niños prematuros, que reciben dietas restrictivas por razones médicas, malos comedores o con hábitos nutricionales incorrectos no fácilmente corregibles, etc.).

Además de repasar las principales características y deficiencias de la dieta de los niños pequeños y revisar el contenido en nutrientes de las leches de crecimiento, en este artículo se intenta contestar a algunas de las preguntas más frecuentes sobre su uso.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Leche, fórmula infantil, leche de crecimiento, seguridad, deficiencia de vitamina D

Abstract

Title: Growing-up milks: do they provide any advantage in toddlers?

A balanced diet fulfills the requirements of all nutrients in toddlers and in children. Nevertheless, recent epidemiological surveys done in Spain have shown that there is an excessive intake of certain nutrients (e.g. protein), as well as a deficiency in some others (vitamin D, iron, docosahexaenoic acid) in this age group.

The use of infant foods as well as enriched foods devoted to toddlers (for instance growing-up milks) may help to address some of these unhealthy practices.

The composition of most growing-up milks marketed in Spain resembles that of the follow-up formulas, although a very few of them are not very different from a regular cow's milk. It is interesting to consider individually each product labeled as «growing-up» milk.

Milk intake should be evaluated in the frame of the whole daily diet. Beyond 12 months of age, depending on the characteristics of every toddler (including past medical history, use of restrictive diets, regular intake, etc.), regular cow's milk, a follow-up formula or a growing-up milk, may be the healthiest choice.

In this paper, nutritional requirements of the toddler period, current intake, as well as the composition and role of dairy products will be reviewed. At the same time, most frequent questions will be answered.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Milk, infant formula, growing-up milk, safety, vitamin D deficiency

Introducción

La leche materna es el alimento idóneo para la alimentación del lactante pequeño, ya sea de manera exclusiva durante los 5-6 primeros meses o como alimento mayoritario durante el segundo semestre de vida. A partir del año cabe preguntarse cuál es el tipo de leche idóneo, en caso de que no sea posible proseguir con la lactancia materna. La leche es un alimento más dentro de la dieta variada que debe recibir un niño de corta edad, por lo que para valorar la calidad y la cantidad del producto lácteo, el enfoque que se debe hacer es diferente del que se hace para el primer año de vida. Además de conocer los requerimientos de macro/micronutrientes adecuados para los niños de 1-3 años, hay que valorar si la alimentación que reciben cubre tales requerimientos. En el caso de que existan desequilibrios, se deben proporcionar consejos dietéticos para corregirlos.

En los últimos años se han comercializado una serie de productos lácteos líquidos para este grupo de edad, etiquetados de forma genérica como «leches de crecimiento». En contraste con lo que sucede con las fórmulas infantiles para lactantes o las fórmulas de continuación, que disponen de una legislación nacional y europea específica^{1,2}, no existe para esta categoría de productos una regularización administrativa específica³, y tampoco parece que vaya a ser inmediata. A diferencia de la contrastada máxima «no hay noticias: buenas noticias» que rige en el mundo de la información, en el mundo de la salud —y la alimentación está en su núcleo más íntimo— es preciso dar datos, establecer hipótesis y proporcionar razones. Con esa perspectiva, y a la luz de los conocimientos actuales, se aborda este artículo de revisión.

Requerimientos nutricionales del niño de corta edad

De acuerdo con el Food and Nutrition Board Institute of Medicine de Estados Unidos⁴, las raciones dietéticas recomendadas (RDA) para ambos sexos en los niños de 1-3 años de edad son las siguientes:

- Energía: entre 1.000 y 1.300 kcal/día.
- Proteínas: 1,1 g/kg/día, lo cual equivale aproximadamente a 13 g/día, que deben proporcionar del 5 al 20% del valor calórico total (VCT).
- Hidratos de carbono: 130 g/día, entre el 45 y el 65% del VCT.
- Fibra: 19 g/día.
- Lípidos: no se propone una cantidad determinada, aunque se indica que su aporte debe estar entre el 30 y el 40% del VCT; se hacen recomendaciones de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) n-6 y ácido linoleico de 7 g/día (5-10% del VCT), y de AGP n-3 y ácido alfa-linolénico de 0,7 g/día (0,6-1,2% del VCT). A este respecto hay que destacar la reciente recomendación de la FAO/OMS sobre la ingesta conjunta de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), de 0,10-0,15 g/día para la población de 2-4 años de edad⁵.

TABLA 1 Requerimientos de hierro y vitamina D en lactantes y niños de corta edad

Edad	Proteínas (g/día)	AGPI ω -6/ ω -3 (g/día)	Hierro (mg/día)	Vitamina D (UI/día)
0-6 meses	9,1*	4,4*/0,5*	0,27*	400*
7-12 meses	11	4,6*/0,5*	11	400*
1-3 años	13	7*/0,7*	7	600

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados. *Ingesta recomendada (www.nap.edu)⁴.

La ingesta de proteínas y lípidos, así como de hierro y vitamina D, dos micronutrientes con riesgo de ingesta insuficiente a cualquier edad, son sensiblemente diferentes en esta etapa de otras anteriores (tabla 1), por lo que las recomendaciones de la dieta para esa edad también difieren con respecto a las del segundo semestre de vida, cuando ya se ha introducido la alimentación complementaria.

Dieta de preescolares españoles. Ingesta de nutrientes

Existen muy pocos datos en España sobre la ingesta real de nutrientes en niños pequeños. Los datos del estudio enKid⁶, realizado a finales de los años noventa, muestra en el grupo de niños de 2-5 años de edad una ingesta elevada de proteínas y deficiente en vitaminas D y E; además, existe un porcentaje no despreciable de población que no recibe suficiente aporte de vitaminas C, A y folatos, y en menor medida de calcio y de hierro. Otro dato que cabe destacar de dicho estudio es la ingesta relativamente alta de lípidos y de ácidos grasos saturados, y las bajas ingestas de AGP. El exceso de lípidos proviene de ciertos alimentos, como las grasas de adición, la bollería, los embutidos y la leche; el exceso de ácidos grasos saturados (AGS) procede de la leche, los quesos y otros lácteos, la bollería y los embutidos. Las deficiencias de nutrientes mencionadas están provocadas por dietas inadecuadas:

- Más de la mitad de los niños ingieren menos de 2 raciones de pescado a la semana, que sería la causa de la deficiente ingesta de AGP.
- Casi dos tercios de los niños no consumen diariamente verduras y hortalizas, y un tercio no toma fruta diariamente. Estos últimos datos son la causa de la deficiente ingesta de vitaminas y fibra.

Más recientemente se ha efectuado el estudio ALSALMA, el primer estudio español sobre la ingesta dietética en niños de 0-3 años de edad^{7,8}. Los datos más destacables para los niños de 1-3 años que reveló la encuesta fueron un consumo excesivo de proteínas, 3 veces más de lo recomendado, y un bajo consumo de AGP, vitamina D, hierro y ácido fólico. Casi el 90% de los niños españoles no ingería las cantidades recomenda-

das de vitamina D, y más del 21% las de hierro. La leche aportaba el 32% de las proteínas en niños de 13-24 meses, y el 28% en niños de 25-36 meses de edad; es decir, la leche de vaca no modificada contribuye, en gran medida, a los altos aportes proteicos encontrados.

En el estudio ENALIA, realizado en 1.862 niños y adolescentes españoles, de los que 292 eran menores de 1 año y 407 tenían 1-3 años de edad, se constató una ingesta insuficiente para esas edades de yodo y vitamina D⁹.

Datos similares se han obtenido en otros países europeos¹⁰⁻¹², en los que se basa la afirmación contenida en el informe de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA): «Aunque la ingesta de energía y nutrientes es adecuada en la mayoría de lactantes y niños pequeños, en algunos países europeos habría que prestar atención a los aportes de ácido alfa-linolénico, DHA, hierro, yodo y vitamina D»¹³.

Los datos sobre una ingesta insuficiente no necesariamente se correlacionan con un estado carencial. Se dispone de pocos datos sobre la prevalencia de deficiencia en micronutrientes en la población de lactantes y niños pequeños sanos, tanto en España como en otros países europeos. En una muestra de 325 niños de Alemania, Holanda y Reino Unido se observó una prevalencia de deficiencia de hierro (ferritina sérica <12 µg/L) del 11,8% y de deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L= 20 ng/mL) del 22,8%¹⁴. En una revisión sistemática realizada en lactantes y niños de corta edad se encontró una prevalencia de ferropenia de entre el 2 y el 25%¹⁵.

En España, en un estudio llevado a cabo en Navarra en 2002, se refirió una prevalencia de ferropenia del 9,6% en lactantes sanos de 12 meses, y de anemia ferropénica del 4,3%¹⁶. La deficiencia de yodo es, por el contrario, excepcional¹⁷. En cuanto a la deficiencia de vitamina D, algunos estudios recientes cifran su prevalencia en torno al 25%¹⁸.

Recomendaciones dietéticas para la población sana de este grupo de edad

Las normas básicas de alimentación para evitar los desequilibrios dietéticos citados son las siguientes¹⁹:

- Consumo de leche y/o lácteos: 2 porciones al día.
- Consumo diario de hortalizas y/o verdura. Es recomendable tanto en la comida como en la cena, es decir, 2 raciones al día.
- Aumentar el consumo de pescado. Es más recomendable para este grupo de edad el pescado blanco. Determinados pescados azules (especialmente los túnidos grandes) están desaconsejados en los lactantes, los niños pequeños y las mujeres embarazadas. Como el consumo de pescado es importante para satisfacer los requerimientos de AGP de cadena larga, sobre todo de EPA y DHA, cuya importancia en la prevención de enfermedades crónicas está demostrada, y teniendo en cuenta su contenido en el pescado blanco, es recomendable consumir pescado blanco por lo menos 3-4 veces a la semana.

- Los pasteles y chucherías sólo deben consumirse de manera ocasional (menos de 1 vez por semana), así como los zumos y los refrescos. Hay que recordar que las bebidas recomendables en la edad pediátrica son la leche y el agua.

Con estas normas se consigue aumentar el consumo de alimentos que contienen AGP, vitaminas (C, E, ácido fólico), hierro y fibra. Sin embargo, estas recomendaciones no las sigue de manera uniforme gran parte de la población, por lo que los desequilibrios en la ingesta de nutrientes tienden a perpetuarse.

Mención especial merece el tipo de leche que deben consumir los niños pequeños. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), en sus recomendaciones de alimentación complementaria de 2008 y 2017, señala que debería evitarse el consumo de leche de vaca no modificada antes del año de edad^{20,21}, lo que ha sido interpretado en ocasiones como una recomendación de consumir leche de vaca a partir de esa edad. Sin embargo, la leche de vaca no modificada contiene una alta cantidad de proteínas (aproximadamente un 18% del VCT) y una baja cantidad de hierro, vitamina D y folatos; asimismo, tiene un 27,3% del VCT de AGS y 1,3% de AGP, y muy bajo contenido en EPA, DHA y ácido araquidónico. Por ello, si se consume en elevadas cantidades, puede contribuir a una ingesta inadecuada de alguno de los nutrientes mencionados anteriormente. Existe una asociación positiva entre el consumo de leche de vaca no modificada y la deficiencia de hierro²². Por estas razones, especialmente en los niños con dietas desequilibradas o con necesidades nutricionales especiales, podría recomendarse proseguir con una fórmula de continuación hasta los 2-3 años de edad, aunque en principio son fórmulas lácteas destinadas a lactantes de 6-12 meses. La disponibilidad de preparados lácteos adaptados para niños pequeños podría ayudar a paliar algunas de estas deficiencias²³. Actualmente se dispone en el mercado de las llamadas «leches de crecimiento», cuya composición es muy variable, ya que no existe una normativa legal para ellas²⁴. En algunos países europeos, estos productos se engloban en la categoría de productos dietéticos para usos médicos especiales, aunque no así en España.

Leches de crecimiento

La aparición en el mercado de las leches de crecimiento para la alimentación de niños de 1-3 años de edad llevó a la Comisión Europea a solicitar a la EFSA un informe técnico sobre si podría ser adecuado legislar su composición, con el fin de mejorar la nutrición de estos niños. Se podrían describir como bebidas procesadas o formuladas a partir de leche u otras proteínas, diseñadas para satisfacer los requerimientos nutricionales de los niños de 1-3 años. La EFSA elaboró el informe referido previamente partiendo de las ingestas dietéticas y la situación nutricional de los niños de corta edad en la Unión Europea¹².

TABLA 2

**Composición de algunas de las leches de crecimiento presentes en el mercado español (2016).
Datos obtenidos de los envases o de la información contenida en las páginas web de las empresas correspondientes**

Nutrientes Valores expresados en 100 mL de producto	Almirón 3	Almirón 3 Advance	Babysmile 3. DIA	Blemil Plus 3	Enfamil Premium 3	Hacendado Crecimiento	Hero Baby 3	Hipp 3	
Energía (kcal)	67	65	61	68	66	65	61	66	
Proteínas (g)	1,5	1,5	2	2,3	2	2,2	1,2	1,4	
Hidratos de carbono (g)	8,5	8,5	6,2	7,8	8,4	7,5	8,3	8,3	
Lactosa (g)	6,2	6,2							
Otros azúcares			3,5		4,8	7,4	6,0	8,3	
Grasas (g)	2,8	2,6	3,1	3,0	2,7	2,9	2,5	3,0	
Saturadas (g)	0,7	0,6	1,3		1,04	0,6	0,9	1,1	
Monoinsaturadas (g)						1,7		1,3	
Poliinsaturadas (g)		0,02			0,46	0,6		0,6	
Ácido linoleico (mg)	400	400		518	370	500	351,0		
Ácido alfa-linolénico (mg)	70	60		43	73	9	46,8		
Ácido docosahexaenoico (DHA) (mg)		12		0,3		20	2,5		
Ácido araquidónico (AA) (mg)		8		0,6			2,5		
Vitaminas									
Vitamina D (mg)	1,7	3,1	1,5	1,2	1,3	1,3	1,1	1,1	
Vitamina E (mg)	1,2	1,3	1,3	2,2	0,8	1	0,8	1,1	
Vitamina B ₁₂ (mg)	0,10	0,40	0,30	0,29	0,17	0,30	0,2	0,16	
Ácido fólico (vitamina B ₉) (mg)	12	12	15	13,1	18,7	17	13	11	
Minerales									
Calcio (mg)	86	120	110	115	93	95	52,7	74	
Hierro (mg)	1,2	1,2	1	1,2	1,2	1,2	0,9	1,2	
Dilución recomendada por el fabricante							100 mL= 13 g polvo + 90 mL agua		

En este contexto es en el que debe valorarse la idoneidad de las leches de crecimiento: con respecto a la leche de vaca, deberían tener una menor cantidad de proteínas y estar suplementadas con los nutrientes citados con riesgo de ingesta insuficiente (que la leche de vaca no modificada contiene en una cantidad poco significativa); podrían asemejarse en su composición a las fórmulas de continuación, pero como los requerimientos nutricionales del segundo semestre de vida son diferentes a los de los preescolares, se podrían modificar las cantidades de los nutrientes en los que estas diferencias son más marcadas.

Además, la EFSA solicitó un informe externo con el fin de cuantificar la presencia de las leches de crecimiento en el mercado europeo. En este informe²⁵ se constató su presencia en

todos los países de la Comunidad Europea, con un consumo creciente en prácticamente todos ellos. Los países con mayor consumo y número de productos eran Francia, España, Italia y Alemania. Asimismo, se destacaba la gran variabilidad en su composición dentro de las comercializadas en cada país. Esta variabilidad en la composición se había señalado ya en un estudio anterior realizado en España²⁶. Existen leches de crecimiento con una composición muy semejante a la de una fórmula de continuación, mientras que en otros casos sólo están enriquecidas con algún nutriente determinado y sin modificar la cantidad de proteínas, por lo que son más parecidas a la leche de vaca (tabla 2). Además, se aportaban datos sobre las diferencias de precio. En general, las fórmulas de continuación eran más caras que las leches de crecimiento, y éstas más que

<i>Nan 3</i>	<i>Nan 4</i>	<i>Nativa 3</i>	<i>Nestlé Junior Crecimiento</i>	<i>Nidina 3</i>	<i>Novalac Crecimiento</i>	<i>Nutribén 3</i>	<i>Nutribén Innova 3</i>	<i>Puleva Peques 3</i>	<i>Puleva Bebé 3</i>	<i>Sanutri Natur 3</i>
66	68	67	70	67	61	74	73	62	66	62
1,5	1,5	1,3	1,9	1,5	2	2,7	1,6	2	1,7	1,5
8,3	8,6	8,2	8,5	8,4	7,7	10	10,1	5,5	7,9	8,5
						6,8	6,6	2,3	6,5	6,5
5,5	5,7	5,1	4,9	4,9	4,4	10,4	10,6	1,0		1,4
3,0	3,0	3,2	3,1	3,0	2,5	2,6	2,9	3,3	3,0	2,5
0,8	0,9	1,3	0,9	0,7	0,6	1,1	1,2	1,4	1,1	0,7
					1,1			1,7		
					0,7			0,3		
634,5	564,0	486,0	664	619,6	600	357	421		540	493
78,3	56,4	58,7	90	70,4	68,3	48	54		108	99
	4,4			4,3				26		
	4,4			4,3						
1,2	1,2	1,1	2,1	1,3	1,1	1,4	1,4	1,5	1,2	1,6
1,4	1,3	1,3	1,24	1,5	0,5	1,1	1,1	1,3	1,3	0,6
0,1	0,1	0,2	0,20	0,2	0,30	0,31	0,28	0,30	0,30	0,30
16,9	19,0	14,3	27	14,6	15,6	11	11	15	18,9	18,2
77,6	81,4	76,5	104	78,4	84,5	87	88	95	82,6	87,8
1,0	1,1	1,0	1,2	1,0	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
100 mL= 13,5 g polvo + 90 mL agua	100 mL= 14,1 g polvo + 90 mL agua	100 mL= 13,5 g polvo + 90 mL agua		100 mL= 13,8 g polvo + 90 mL agua						

la leche de vaca, pero existe una gran variabilidad en los precios: son algo más caras las presentaciones en polvo que las líquidas, cuyo precio se aproxima al de la leche de vaca.

La EFSA resaltaba, tanto en el citado informe¹² como en el posterior¹³, que las leches de crecimiento no tenían un papel inequívoco en la prevención de los desajustes dietéticos anteriormente mencionados, aunque reconocía su papel potencial para aumentar las ingestas de AGP, hierro y vitamina D en los niños. Sin embargo, señalaba que estos objetivos podían ser cubiertos con otros alimentos y, por tanto, no podían considerarse como imprescindibles para cubrir las necesidades nutricionales en esa franja de edad. Desde julio de 2016 las leches de crecimiento se comercializan como alimentos ordinarios

que pueden estar enriquecidos en ciertos nutrientes (como ya venía haciéndose en España)³.

Es decir, las leches de crecimiento seguirán estando en el mercado europeo, sujetas a las mismas consideraciones de composición y seguridad que otros productos dietéticos, sin necesidad de seguir una legislación específica (usos médicos especiales), como ocurre con las fórmulas para lactantes y las fórmulas de continuación. Sigue siendo válida la visión de que constituyen un alimento modificado a partir, sobre todo, de leche de vaca, enriquecida en determinados nutrientes con beneficios potenciales para complementar una dieta insuficiente. La consideración no es tanto legislativa como de intentar fundamentar su utilidad en la alimentación de los niños de corta edad.

TABLA 3

Composición entre distintos tipos de productos lácteos en la cobertura de los requerimientos nutricionales diarios en el niño de corta edad (de 1 a 3 años)

Nutrientes	RDA	Leche de vaca		Leche de crecimiento	
		Porcentaje de IR por vaso (250 mL)		Porcentaje de IR por vaso (250 mL)	
Energía (kcal)	1.250	13,2		12,4	
Proteína (g)	13	59,6		38,5	
Hidratos de carbono (g)	130	9,0		10,6	
DHA (mg)*	100	0,0		65,0	
Ca (mg)	700	44,3		33,9	
Fe (mg)	7	0,0		42,9	
P (mg)	460	50,0		43,5	
Vitamina B ₁ (mg)	0,5	20,0		19,0	
Vitamina B ₂ (mg)	0,5	95,0		60,0	
Vitamina B ₃ (mg)	6	30,4		22,1	
Vitamina B ₆ (µg)	0,5	20,0		30,0	
Vitamina B ₉ (mg)	150	9,2		0,0	
Vitamina B ₁₂ (µg)	0,9	83,3		83,3	
Vitamina C (mg)	15	23,3		166,7	
Vitamina A (µg RE)	300	38,3		62,5	
Vitamina D	15	0,5		25,0	
Vitamina E	6	4,2		54,2	

DHA: ácido docosahexaenoico; IR: ingesta recomendada; RDA: raciones dietéticas recomendadas. Food and Nutrition Board: dietary reference intakes (2002-2005)⁴. *EFSA (2013)¹².

Eficacia de las leches de crecimiento

Existen pocos estudios bien diseñados sobre la eficacia nutricional de las leches de crecimiento. Uno de los primeros fue el realizado en España por Maldonado et al.²⁷, en el que se demostró que la ingesta de una fórmula suplementada con hierro para niños de 1-3 años de edad contribuye mejor que la leche de vaca a mantener el estado nutricional del hierro. Posteriormente, otros estudios han mostrado diferentes beneficios: mantenimiento del estatus de la vitamina D y del hierro²⁸⁻³⁰, reducción del número de infecciones si la fórmula está suplementada con FOS/GOS y AGP de cadena larga³¹, y aumento de la calidad nutricional de la dieta en los niños que ingieren fórmulas enriquecidas³².

Cabe destacar el estudio de Ghisolfi et al.³³, en el que se demostró que los niños que ingerían más de 250 mL/día de leche de crecimiento tenían una ingesta proteica inferior a los que ingerían leche de vaca (35,5 ± 1 frente a 41,6 ± 1,4 g/día), menor número de niños con ingesta baja de vitamina D (el 75 frente al 100%) e ingestas adecuadas de ácido linoleico, alfa-linolénico, vitamina C y hierro. En función de los datos de este estudio, el Comité de Nutrición de la So-

ciudad Francesa de Pediatría³⁴ hizo las siguientes consideraciones:

- Existen datos para asegurar que el uso de leche de vaca en niños de 1-3 años de edad es un factor indiscutible de ingestas inadecuadas de determinados nutrientes, que no pueden ser corregidas con la ingesta de alimentos no lácteos.
- Las leches de crecimiento contribuyen a cubrir las necesidades nutricionales de estos nutrientes, excepto para la vitamina D, y sin ningún riesgo de exceso de aportes.
- Los trabajos que comparan las ventajas y los riesgos nutricionales del consumo de leche de vaca con leche de crecimiento se decantan claramente a favor de estas últimas.
- La utilización de las leches de crecimiento debe recomendarse en los niños de 1-3 años de edad.

Es probable que no podamos asumir las recomendaciones comentadas en el párrafo anterior, al menos a tenor de los datos epidemiológicos sobre las carencias nutricionales en nuestro medio. Sin embargo, la existencia de estos preparados lácteos brinda la oportunidad de corregir las deficiencias nutricionales con un alimento básico, al proporcionar un porcentaje importante de algunos nutrientes esenciales, tal como se detalla en la tabla 3. ■

Bibliografía

- Reglamento (UE) n.º 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de junio de 2013, relativo a los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad, los alimentos para usos médicos especiales y los sustitutos de la dieta completa para el control de peso y por el que se derogan la Directiva 92/52/CEE del Consejo, las Directivas 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE y 2006/141/CE de la Comisión, la Directiva 2009/39/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y los Reglamentos (CE) n.º 41/2009 y (CE) n.º 953/2009 de la Comisión. Diario Oficial de la Unión Europea de 29 de junio de 2013, L 181/35-L 181/57.
- Reglamento Delegado (UE) 2016/127 de la Comisión, de 25 de septiembre de 2015, que complementa el Reglamento (UE) n.º 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los requisitos específicos de composición e información aplicables a los preparados para lactantes y preparados de continuación, así como a los requisitos de información sobre los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad. DOUE n.º 25, de 2 de febrero de 2016, pp. 1-29.
- Report from the Commission to the European Parliament and the Council on young child formulae. Bruselas: 31/3/2016. COM(2016) 169 final.
- Food and Nutrition Board: dietary reference intakes. Institute of Medicine. National Academy of Sciences. Washington: National Academy Press, 2002-2005. Disponible en: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads//energy_full_report.pdf
- Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Interim summary of conclusions and dietary recommendations on total fat and fatty acids. Ginebra, 2008. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_interim_recommendations/en/
- Serra LI, Aranceta J. Nutrición infantil y juvenil. Estudio enKid. Vol. 5. Barcelona: Masson, 2004.
- Dalmau J, Moráis A, Martínez V, Peña-Quintana L, Varea V, Martínez MJ, et al. Evaluación de la alimentación y consumo de nutrientes en menores de 3 años. Estudio piloto ALSALMA. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81: 22-31.
- Dalmau J, Peña-Quintana L, Moráis A, Martínez V, Varea V, Martínez MJ, et al. Quantitative analysis of nutrient intake in children under 3 years old. ALSALMA study. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 255-266.
- López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adequacy of usual vitamin and mineral intake in Spanish children and adolescents: ENALIA study. *Nutrients*. 2017; 9: 131.
- Börmhorst C, Huybrechts I, Hebestreit A, Krogh V, De Decker A, Barba G, et al. Usual energy and macronutrient intakes in 2-9-year-old European children. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 Suppl 2: 115-123.
- Syrad H, Llewellyn CH, Van Jaarsveld CHM, Johnson I, Jebb SA, Wardle J. Energy and nutrient intakes of young children in the UK: findings from the Gemini twin cohort. *Br J Nutr*. 2016; 115(10): 1.843-1.850.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J*. 2013; 11(10): 3.408.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J*. 2014; 12(7): 3.760.
- Akkermans MD, Van der Horst-Graat JM, Eussen SR, Van Goudoever JB, Brus F. Iron and vitamin D deficiency in healthy young children in Western Europe despite current nutritional recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(4): 635-642.
- Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, Van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 80-92.
- Durá Travé T, Díaz Vélaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. *An Esp Pediatr*. 2002; 57(3): 209-214.
- Andersson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F, eds. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Ginebra: World Health Organization, 2007.
- Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? *An Pediatr*. 2016; 84(3): 163-169.
- Dalmau J. Nutrición en la infancia y en la adolescencia. En: Carbajal A, Martínez C, coords. Manual práctico de nutrición y salud. Madrid: Exlibris Ediciones, 2012; 207-221.
- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(1): 99-110.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1): 119-132.
- Griebler U, Bruckmüller MU, Kien C, Dieminger B, Meidlinger B, Seper K, et al. Health effects of cow's milk consumption in infants up to 3 years of age: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2016; 19(2): 293-307.
- Lippman HE, Desjeux JF, Ding ZY, Tontisirin K, Uauy R, Pedro RA, et al. Nutrient recommendations for growing-up milk: a report of an expert panel. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(1): 141-145.
- Dalmau J, Moreno JM. Leches de crecimiento en la alimentación infantil. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69: 373-378.
- AINIA, Centro Tecnológico, 2013. Report of data collection with respect to the availability and nutritional composition of different types of milk-based drinks and similar products for young children with the denomination of "growing up milks" or "toddlers' milks" or with similar terminology currently on the market in EU Member States. EFSA supporting publication 2013: EN-505.
- Ferrer B, Dalmau J. Fórmulas de continuación y fórmulas de crecimiento. *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 471-475.
- Maldonado J, Baró L, Ramírez-Tortosa MC, et al. Ingesta de una fórmula láctea suplementada con hierro como medida preventiva del déficit de hierro en niños de 1 a 3 años de edad. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 591-596.
- Maguire JL. The relationship between cow's milk and stores of vitamin D and iron in early childhood. *Pediatrics*. 2013; 131: e144-e151.
- Walton J, Flynn A. Nutritional adequacy of diets containing growing up milks or unfortified cow's milk in Irish children (aged 12-24 months). *Food Nutr Res*. 2013; 57.
- Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, Steiner C, Berwind R. Vitamin D fortification of growing up milk prevents decrease of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during winter: a clinical intervention study in Germany. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(12): 1.597-1.605.
- Chatchatee P, Lee WS, Carrilho E, et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 428-437.
- Hilbig A, Drossard C, Kersting M, Alexy U. Nutrient adequacy and associated factors in a nationwide sample of German toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 130-137.
- Ghisolfi J, Fantino M, Turc D, et al. Nutrient intakes of children aged 1-2 years as a function of milk consumption, cow's milk or growing-up milk. *Public Health Nutr*. 2013; 16: 524-534.
- Ghisolfi J, Vidailhet M, Fantino M, et al. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Lait de vache ou lait de croissance: quel lait recommander pour les enfants en basâge (1-3 ans)? *Arch Pediatr*. 2011; 18: 355-358.

Coordinación:

Dra. María José Galiano Segovia

Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

Acta Pediatr Esp. 2017; 75(5-6): 80-81

Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review

Morad A, Sathe NA, Francis DO, McPheeters MI, Chinnadurai S.

Pediatrics. 2017 Published Online (date) January 17, 2017 [doi: 10.1542/peds.2016-3490].



La cuestión que se intenta responder en esta revisión es la siguiente: ¿qué ventajas a corto y a largo plazo podemos obtener tras la amigdalectomía en niños con faringoamigdalitis recurrentes cuando se compara con una actitud expectante?

La amigdalectomía en niños tiene dos indicaciones fundamentales: las faringoamigdalitis de repetición y la apnea obstructiva del sueño. Se considera faringoamigdalitis recurrente cuando ocurren ≥ 7 episodios en el año anterior, ≥ 5 episodios en cada uno de los últimos 2 años, o ≥ 3 episodios en cada uno de los últimos 3 años.

Metodología del estudio

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre enero de 1980 y junio de 2016. Las fuentes de datos utilizadas fueron Medline, Embase y la Cochrane Library. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta que los artículos estuvieran escritos en inglés y fueran estudios de cohortes o ensayos controlados aleatorizados, y se excluyeron los que presentaban un alto riesgo de sesgo. Dos investigadores independientes evaluaron los estudios y se seleccionaron 7 que cumplían los criterios de inclusión, y que incluían a niños con más de 3 episodios de faringoamigdalitis al año en los 3 años previos.

Los datos de interés recogidos en los estudios seleccionados fueron los siguientes:

- Número y gravedad de los episodios de faringoamigdalitis antes y después de la cirugía, comparados con el número de episodios en el grupo control.
- Repercusión en la calidad de vida de los niños intervenidos frente a una actitud expectante. Para evaluar la calidad de vida se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: número de consultas médicas, ausencias escolares/faltas al trabajo y utilización de antibióticos.

Resultados

En todos los estudios el número de infecciones disminuyó en ambos grupos, significativamente más en el grupo de niños amigdalectomizados, en lo que se refiere a días de duración y número de infecciones por estreptococo del grupo A (en un periodo de 12 meses tras la cirugía).

En alguno de los estudios se observó un menor número de ausencias escolares durante el primer año postamigdalectomía, así como un menor número de visitas al médico. Sin embargo, este beneficio no se mantuvo en el tiempo, por lo que

no se pudieron demostrar diferencias importantes respecto a la calidad de vida en ambos grupos.

La evidencia científica es moderada respecto a la reducción de la faringoamigdalitis y la gravedad a corto plazo (<12 meses) en el grupo de pacientes amigdalectomizados. No se han podido obtener conclusiones sobre los efectos a largo plazo sobre las infecciones (evidencia insuficiente), ya que pocos estudios recogen datos a largo plazo, y los que lo hacen presentan altas tasas de abandono durante el seguimiento. El nivel de evidencia para demostrar diferencias en la calidad de vida también es bajo.

Limitaciones del estudio

- En muchas ocasiones los criterios diagnósticos de faringoamigdalitis no quedan bien definidos.
- Los datos sobre los beneficios de la amigdalectomía a largo plazo son escasos.

De todo lo anterior se concluye que es necesario realizar estudios que puedan obtener resultados a largo plazo. Sería recomendable que estos estudios diferenciassen a los pacientes en función de la gravedad de los síntomas, para poder establecer subgrupos en los que la cirugía aportase un mayor beneficio. También se dispone de pocos datos sobre los factores que contribuyen a la recurrencia de las infecciones tras la cirugía. Un buen conocimiento de estos factores permitiría realizar una buena selección de los pacientes candidatos a cirugía.

Lo que aporta este trabajo:

La decisión sobre intervenir (amigdalectomía) o no a un niño con faringoamigdalitis de repetición no es sencilla y, a la luz de los resultados de esta revisión sistemática, tampoco es evidente, ni para los padres ni para los profesionales. Lo que parece claro es que pocos niños padecen ≥ 7 episodios de faringoamigdalitis en el año previo, ≥ 5 episodios en cada uno de los últimos 2 años, o ≥ 3 episodios en cada uno de los últimos 3 años. Sin duda, el primer paso que como pediatras debemos dar en este caso es diagnosticar correctamente las faringoamigdalitis. Así se evitará el dilema acerca del cual este artículo nos presenta tan poca evidencia.

A.M. García Sánchez

Pediatra. Centro de Salud «María Jesús Hereza». Leganés (Madrid)

Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring

Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AMM, et al.

N Engl J Med. 2016; 375: 2.530-2.539.



La incidencia de asma se ha duplicado en las últimas décadas, llegando a afectar a 1 de cada 5 niños (20%). Ha aumentado el consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) n-6 y ha disminuido el de los n-3 (eicosapentanoico [EPA] y docosahexanoico [DHA]), que se encuentran en el pescado. Un desequilibrio entre n-3 y n-6 puede favorecer un estado inflamatorio. El 80% de la población consume menos de los 250 mg de EPA y DHA recomendados al día.

Se ha observado que la disminución de la ingesta de AGPICL n-3 puede contribuir al aumento de la prevalencia de episodios de sibilancias.

En este estudio doble ciego y aleatorizado, realizado en Copenhague entre noviembre de 2008 y noviembre de 2010, participaron 736 mujeres embarazadas que tomaban 600 UI al día de vitamina D. A partir de las 24 semanas de gestación, a un grupo se administró 2,4 g/día de AGPICL n-3 (55% EPA y 37% DHA), mediante aceite de pescado, y al otro grupo placebo (aceite de oliva). Las embarazadas rellenaron un cuestionario validado para conocer su alimentación 4 semanas antes del inicio del estudio.

Se midieron los niveles de EPA y DHA en sangre al inicio de la aleatorización y a la semana después del nacimiento. También se midieron en leche materna al mes del nacimiento. Se identificó el genotipo FADS en 660 madres. El alelo G se asoció a niveles bajos de EPA y DHA antes de la intervención.

Las mujeres que tomaron AGPICL n-3 aumentaron los niveles de EPA y DHA. Se efectuó un seguimiento a los niños durante 5 años para conocer los episodios de sibilancias y asma. Se recogieron datos a la semana, al mes, a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses de vida, y después anualmente. Los padres anotaban en un diario los síntomas de los niños: tos, sibilancias, dificultad respiratoria, infecciones respiratorias y manifestaciones cutáneas.

El diagnóstico de sibilancias persistentes se definió como 5 episodios de, al menos, 3 días de duración cada uno en 6 meses, hasta los 3 años. El diagnóstico de asma se hizo a partir de los 3 años. La sensibilización alérgica se realizó con un prick test a los 6 y 18 meses, o IgE específica >0,35 kU/L para leche, huevos, epitelio de perro y gato. A los 5 años se les realizó una espirometría.

Participaron 736 embarazada. Se incluyeron 695 niños (5 pares de gemelos) y el 95,5% (n= 695) completó los 3 años de seguimiento. El 93% (n= 647) llegó a los 5 años de seguimiento. No hubo diferencias en la incidencia de prematuridad entre los 2 grupos.

Los episodios de sibilancias y asma en los niños tratados fueron del 16,9%, frente al 23% en el grupo control (*Odds ratio* [OR]= 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,49-0,97; p= 0,035), con una reducción del 30,7%. El efecto fue mayor en los hijos de madres que tenían unos niveles de EPA y DHA menores en el tercer trimestre de gestación, del 17,5 frente al 34,1% (OR= 0,46; IC del 95%: 0,25-0,83; p= 0,011), con una reducción del 54%.

La suplementación con AGPICL n-3 se asociaba a una disminución de las infecciones respiratorias de las vías bajas, del 31,7 frente al 39,1% (OR= 0,75; IC del 95%: 0,58-0,98; p= 0,033).

Había una relación entre la alimentación de la madre y los niveles en sangre de EPA y DHA (r= 0,32; p<0,01).

No hubo ninguna asociación estadísticamente significativa entre la suplementación con AGPICL n-3 y las exacerbaciones de eccema o sensibilización alérgica. No se encontró ninguna asociación entre los niveles de ácidos grasos en la leche materna y el asma.

Se necesita tratar a 14,6 embarazadas para evitar un caso de sibilancias en el niño, y a 5,6 si los niveles de EPA y DHA en la embarazada son bajos.

La suplementación con AGPICL n-3 en el tercer trimestre de gestación reduce el riesgo de sibilancias, asma e infecciones respiratorias bajas en un 7%. Se necesitan más estudios para saber si ocurre lo mismo en otras poblaciones.

Lo que aporta este trabajo:

Existe un interés creciente por la prevención de la atopia en el niño, que comienza con los consejos dados a las mujeres embarazadas, o incluso antes. La idea de una modulación de la respuesta inmune mediante el consumo en la dieta de nutrientes con propiedades antiinflamatorias (AGPICL de la serie n-3) u otras moléculas inmunomoduladoras (vitamina D) es muy interesante, aunque exige un estudio con una muestra amplia y controlando un gran número de variables. Sin embargo, el número de estudios de intervención durante el embarazo, como el que ahora se comenta, es mayor y pone de relieve que también la atención a la mujer embarazada, en especial su alimentación, es un área de trabajo del pediatra en colaboración con la matrona o la enfermera pediátrica.

E. Ruiz Chércoles

Pediatra. Centro de Salud «María Jesús Hereza». Leganés (Madrid)

ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

SECCIÓN

NUTRICIÓN INFANTIL

Patrocinada por



Peques

MAYO
comunicamos salud

Si quiere asegurarse la recepción habitual de todos los números **SUSCRÍBASE**

Recorte y envíe este cupón a:

Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170. 08036 Barcelona.

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

(Completar los datos en letra clara y mayúscula)

PUBLICACIÓN	PERIODICIDAD	PRECIOS	
		España ¹	Extranjero
<input type="checkbox"/> SIETE DÍAS MÉDICOS	BIMESTRAL (6 números/año)	55,37 €	83,00 €
<input type="checkbox"/> EL FARMACÉUTICO	QUINCENAL (15 números/año)	90,75 €	135,00 €
<input type="checkbox"/> ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA ²	BIMESTRAL (6 números/año)	51,00 €	70,00 €
<input type="checkbox"/> MATRONAS ³	TRIMESTRAL (4 números/año)	46,14 €	60,00 €

¹Suscripción residentes 40 €. ²De suscripción gratuita para las matronas españolas acreditadas (adjuntar copia titulación oficial). ³IVA incluido. Marque con X la/s revista/s solicitada/s

Deseo suscribirme a la/s revista/s arriba señalada/s

Apellidos*
Nombre*
Dirección* C.P.*
Población* Provincia*
NIF* Especialidad
Tel.: E-mail

FORMA DE PAGO

- Tarjeta de crédito Domiciliación bancaria
 Cheque adjunto a nombre de Ediciones Mayo, S.A.

Orden de pago. TARJETA DE CRÉDITO

- VISA Mastercard

Nombre del titular de la tarjeta

Nº de la tarjeta

Fecha de caducidad/...../..... CVV

Orden de pago. DOMICILIACIÓN BANCARIA

Nombre del titular de la cuenta

Banco/Caja

Dirección

IBAN

SWIFT

Ruego carguen a mi cuenta o libreta hasta nueva orden los recibos presentados anualmente por Ediciones Mayo, S.A. por la suscripción a sus publicaciones.

Fecha Firma del titular*

*Datos necesarios para la emisión de la factura

EDICIONES MAYO, S.A., provista del CIF A-08735045, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), le informa de que sus datos personales serán incorporados en un fichero de titularidad de esta entidad. Con el envío del formulario completado con sus datos, usted autoriza a EDICIONES MAYO, S.A. para que lleve a cabo el tratamiento de los datos para la gestión y secretaría de la suscripción.

Mediante su consentimiento previo, EDICIONES MAYO, S.A. podrá utilizar los datos para mantenerle informado acerca de las novedades de su interés en el campo de la salud y actividad profesional. Le rogamos que nos lo indique de forma expresa marcando con una cruz las siguientes casillas:

- Autorizo a EDICIONES MAYO, S.A. para que me envíe información en el campo de la salud.
 Autorizo a EDICIONES MAYO, S.A. para que a través de mi dirección de correo electrónico me envíe información en el campo de la salud.

EDICIONES MAYO, S.A. tratará los datos facilitados por usted de forma totalmente confidencial y según todas las medidas de seguridad establecidas por la Ley. Igualmente, los datos tampoco serán cedidos a terceros ni utilizados para otros usos que no sean los estrictamente aquí descritos

EDICIONES MAYO, S.A. le informa de que usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y/u oposición respecto de los datos facilitados, dirigiéndose por escrito a Ediciones Mayo, S.A., calle Aribau, 168-170, 5ª planta, 08036 Barcelona.

MAYO
comunicamos salud

Aribau, 168-170, 5ª · 08036 Barcelona
Tel. 93 209 02 55 · Fax 93 202 06 43
www.edicionesmayo.es
edmayo@edicionesmayo.es



55.000
alumnos
no pueden equivocarse

MAYO

formación

En MAYO sabemos que para mantener y mejorar la competencia profesional hay que actualizar los conocimientos, por ello ponemos a su disposición herramientas de probada eficacia (cursos, libros, revistas, seminarios, multimedia...)



AULA|MAYO

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com





MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es

