UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Editorial

Michelle Melissa Higuera Carrillo
Editora académica



Gastro book:

manual clínico de gastroenterología pediátrica

Gastro book:

manual clínico de
gastroenterología pediátrica

Gastrobook:
manual clínico de gastroenterología pediátrica

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Editorial

© Universidad El Bosque
© Editorial Universidad El Bosque
© Michelle Melissa Higuera Carrillo (Editora académica)

© Ana María Acevedo
© Alejandro Acosta
© María Alejandra Alfonso
© María Catalina Bagés Mesa
© Luis Alfonso Barragán
© Nancy Milena Bernal Camargo
© Gustavo Boldrini
© Jhon Camacho-Cruz
© Ailim Margarita Carías Domínguez
© Carlos Cuadros
© Jonathan Alexander Cutta
© Wilson Daza Carreño
© Héctor Andrés Enríquez
© Juan Sebastián Escobar
© Victoria Fernández de Cuevas
© Isabella Franco Arce
© Gizet Camila Gallo Daza
© María Beatriz García Paba
© Natali González
© Vanessa Hernández Rosiles
© Juanita Nathalie Higuera Carrillo
© Johana Cristina Hincapié Buttó
© Liliana Ladino
© Karina Lozano
© Fernando Alonso Medina Monroy
© César Augusto Moreno
© Andrea Murillo Casas
© Erika Ochoa Ortiz
© Manuela Olaya-Hernández
© Aura María Orozco Arroyave
© Stephanía Peña Hernández
© Adriana Prada Rey
© Pierangela Previte Nastasi
© Dayana Andrea Pulgarín
© María Mercedes Pulido Bautista
© Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez
© Sergio Romero
© Laura María Salamanca Ternera
© Katia Rodríguez Saldaña
© María Claudia Sánchez
© Diana Paola Sánchez Hernández
© Susana de Santis Tamara
© Margarita Suárez
© Catalina Vásquez
© Rodrigo Vázquez Frías
© Carlos Alberto Velasco Benítez
© Daniela Alejandra Velasco Suárez
© Natalia Vélez Tirado
© José Fernando Vera Chamorro
© Angie Vanessa Vergara Espitia
© María Angélica Wilches Cuadros

Rector: Miguel Ruiz Rubiano
Vicerrectora de Investigaciones: Carolina Vizcaíno

Primera edición: julio de 2026

ISBN: 978-958-739-584-6 (digital pdf)
ISBN: 978-958-739-585-3 (digital e-book)

Editor Universidad El Bosque: Miller Alejandro Gallego Cataño

Coordinación editorial: Daniela Guerrero Acosta
Corrección de estilo: Diva Marcela Piamba Tulcán
Dirección gráfica y diseño: María Camila Prieto Abello

Vicerrectoría de Investigaciones
Editorial Universidad El Bosque
Av. Cra 9 n.° 131A-02, Bloque A, 6.° piso
+57 (601) 648 9000, ext. 1452
editorial@unbosque.edu.co
https://editorial.unbosque.edu.co

Julio de 2026
Bogotá D.C., Colombia

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Universidad El Bosque | Vigilada Mineducación. Reconocimiento como universidad: Resolución 327 del 5 de febrero de 1997, MEN. Reconocimiento de personería jurídica: Resolución 11153 del 4 de agosto de 1978, MEN. Reacreditación institucional en Alta Calidad: Resolución 13172 del 17 de julio de 2020, MEN.

Esta publicación, original e inédita, ha sido editada conforme a los parámetros establecidos por el sello Editorial Universidad El Bosque. Ha sido evaluada por dos pares académicos bajo la modalidad doble ciego y cumple en su totalidad con los criterios de normalización bibliográfica que garantizan su calidad científica y sus aportes al área de conocimiento respectiva.

618.923 G257 2026
Higuera Carrillo, Michelle Melissa

Gastrobook: Manual clínico de gastroenterología pediátrica / Michelle Melissa Higuera Carrillo [y otros cincuenta]; editor Miller Alejandro Gallego Cataño – Primera edición. Bogotá (Colombia): Editorial Universidad El Bosque, Vicerrectoría de Investigaciones, Facultad de Medicina, 2026.

694 páginas
Incluye ilustraciones (imágenes diagnósticas) en blanco y negro

ISBN: 978-958-739-585-3 (Digital e-book)
ISBN: 978-958-739-584-6 (Digital PDF)

1 Gastroenterología pediátrica – Manuales 2. Aparato digestivo – Enfermedades 3. Estómago – Enfermedades 4. Sistema gastrointestinal – Investigaciones.

I. Higuera Carrillo, Michelle Melissa II. Gallego Cataño, Miller Alejandro III. Universidad El Bosque IV. Vicerrectoría de Investigaciones V. Facultad de Medicina.

Fuente. SCDD 23ª ed. – Universidad El Bosque. Biblioteca Juan Roa Vásquez (septiembre de 2026) - AR

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Editorial

Michelle Melissa
Higuera Carrillo
Editora académica

Gastro book:

manual clínico de gastroenterología pediátrica

Agradecimientos

A la Universidad El Bosque, a la División de Posgrados y Calidad, por su apoyo con el posgrado. Al doctor Wilson Daza y a la doctora Silvana Dadan, por la creación y contribución al posgrado pionero en Colombia. A nuestros pacientes y a sus familias, por ser el motivo de nuestra especialidad.

Tabla de contenido

Presentación 11

I

1 **Historia del posgrado en Gastroenterología Pediátrica de la Universidad El Bosque en Colombia** 14
Juanita Nathalie Higuera Carrillo, Michelle Melissa Higuera Carrillo

2 **Lactancia materna: una visión científica para el médico actual** 20
Nancy Milena Bernal Camargo, María Mercedes Pulido Bautista

3 **Fórmulas infantiles** 54
María Claudia Sánchez, Juan Sebastián Escobar, Adriana Prada Rey

4 **Alimentación en los primeros 2000 días de vida** 68
Jhon Camacho-Cruz

5 **Alimentación complementaria** 100
María Catalina Bagés Mesa, Liliana Ladino, Rodrigo Vázquez Frías, Vanessa Hernández Rosiles Katia Rodríguez Saldaña, Erika Ochoa Ortiz

II

1 **Disfagia** 110
Natali González Rozo

2 **Acalasia** 146
Johana Cristina Hincapié Buttó

3 **Ingestión de cuerpo extraño** 172
Stephanía Peña Hernández

4 **Ingestión de cáusticos en pediatría** 190
Diana Paola Sánchez Hernández, Susana de Santis Tamara

5 **Enfermedad por reflujo gastroesofágico** 206
Sergio Romero, Luis Alfonso Barragán, Jonathan Alexander Cutta

6 **Enfermedad ácido-péptica** 254
Ana María Acevedo, María Claudia Sánchez, María Angélica Wilches Cuadros

7 **Hemorragia de vía digestiva alta y baja en pediatría** 282
César Augusto Moreno, Juanita Nathalie Higuera Carrillo, Dayana Andrea Pulgarín, María Alejandra Alfonso, Alejandro Acosta

III

1 **Estreñimiento funcional en escolares y adolescentes entre los 4 y 18 años: puesta al día** 360
Carlos Alberto Velasco Benítez, Daniela Alejandra Velasco Suárez

2 **Probióticos en pediatría** 382
Fernando Alonso Medina Monroy

3 **Enfermedad diarreica aguda** 412
Gizet Camila Gallo Daza, Laura María Salamanca Ternera, Isabella Franco Arce, Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez

4 **Diarrea crónica: enfoque diagnóstico** 424
Héctor Andrés Enríquez, Aura María Orozco Arroyave

5 **Generalidades de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio pediátrico** 450
Angie Vanessa Vergara Espitia, José Fernando Vera Chamorro

6 **Síndrome de intestino corto** 470
Ailim Margarita Carías Domínguez

IV

1 **Hepatitis en pediatría** 490
Margarita Suárez

2 **Hígado graso en pediatría** 508
Victoria Fernández de Cuevas, Gustavo Boldrini

3 **Fibrosis quística** 544
Michelle Melissa Higuera Carrillo, Catalina Vásquez, Karina Lozano

V

1 **Alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E** 584
Wilson Daza Carreño

2 **Alergia a proteínas de leche de vaca mediada por inmunoglobulina E** 610
Manuela Olaya-Hernández, Andrea Murillo Casas, María Beatriz García Paba

3 **Enfermedad celíaca** 640
Carlos Cuadros

4 **Manifestaciones gastrointestinales de los errores innatos de la inmunidad** 668
Natalia Vélez Tirado

Autores 685

Presentación

Los trastornos digestivos y los temas relacionados con la alimentación han sido de gran interés en el área de la salud. En los últimos años, se han logrado avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de las funciones digestivas, así como en el abordaje de las patologías asociadas.

En particular, la especialidad en gastroenterología pediátrica comenzó a desarrollarse en algunos países de Latinoamérica, como Chile y Cuba. Posteriormente, se inició el posgrado en Gastroenterología Pediátrica en Bogotá, Colombia, bajo la dirección del doctor Rafael Guerrero Lozano, y posteriormente del doctor Wilson Daza Carreño. Este último fundó la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de Bogotá (Gastronutriped), junto con la doctora Silvana Dadan, nutricionista infantil. Desde 2007, ambos han contribuido activamente a la formación de nuevas generaciones de especialistas.

Con motivo del decimoquinto aniversario del posgrado en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Universidad El Bosque, celebrado en 2022, y bajo la dirección actual de la doctora Michelle Higuera, se ha escrito este libro como una herramienta de aprendizaje. Su propósito es ofrecer información actualizada sobre las enfermedades gastrointestinales del paciente pediátrico, teniendo en cuenta que estas son uno de los motivos más frecuentes de consulta para el pediatra.

La obra cuenta con la colaboración de docentes del posgrado, gastroenterólogos y hepatólogos pediatras, alergólogos e inmunólogos, pediatras, residentes de pediatría, nutricionistas y otros profesionales del área. En este libro se amplían temas relevantes en gastroenterología pediátrica a lo largo de cinco secciones, con la expectativa de que sea de total agrado y de utilidad clínica para el lector.

Parte

I

Parte I

1.

Historia del posgrado en Gastroenterología Pediátrica de la Universidad El Bosque en Colombia

Juanita Nathalie Higuera Carrillo
Michelle Melissa Higuera Carrillo

Introducción

A lo largo de la historia, los temas de la alimentación y los trastornos gastrointestinales han sido de gran interés a nivel global. En los antiguos documentos médicos romanos y griegos se trataban temas sobre las enfermedades digestivas; algunos recomendaban tratamientos con base en brebajes y productos naturales, conceptos que, con el tiempo, fueron adquiriendo una base científica.[1,2] Hoy en día, son numerosos los avances científicos en esta área, con la aparición de novedosas técnicas de diagnóstico en patologías gastrointestinales, nuevas terapias farmacológicas, avances en terapias de trasplante, entre otros.

La especialidad en Gastroenterología Pediátrica y los programas de posgrado para la formación de gastroenterólogos pediatras han crecido exponencialmente en el mundo. Argentina, México y Brasil son los países con mayor número de estas formaciones. Esto ha permitido el surgimiento de otras escuelas en otras áreas del mundo, como en Centroamérica.[3,4]

En Colombia, el primer gastroenterólogo pediatra formado en el exterior fue el doctor Hernando Lyons, quien realizó su entrenamiento en Estados Unidos. Posteriormente, se formaron otros médicos como el doctor Rafael Guerrero, proveniente de Inglaterra; la doctora Norha Luz Yepes y María Elsy Sepúlveda, provenientes del Hospital infantil de México "Federico Gómez"; los doctores Enzo Citarella y Carlos Crismat, provenientes de Brasil;[3] los doctores César Núñez, Álvaro Mariño y Roberto Gómez, desde México; el doctor Fernando Sarmiento, profesor de la Universidad Nacional de Colombia; el doctor Wilson Daza Carreño formado en Chile; y el doctor Carlos Alberto Velasco, formado en México, entre otros, quienes han contribuido a la formación para nuevas generaciones.

Según datos del 2020 de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN), hasta ese momento existían aproximadamente 1818 gastroenterólogos pe-

diatras: 396 en Brasil, 335 en España, 300 en México y 200 en Argentina.[5] En Colombia, hasta la fecha existen 91 especialistas en gastroenterología pediátrica, de los cuales 18 tienen formación u homologación en Colombia, y 73 la obtuvieron en el extranjero, principalmente en México, Argentina, Brasil, Chile y España.[6] Además, en Colombia, en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, la Fundación Valle del Lili de Cali, la Fundación Santafé y la Fundación Cardioinfantil "La Cardio" en la ciudad de Bogotá, existen los grupos de trasplante hepático pediátrico con la participación de gastroenterólogos y hepatólogos pediatras.[3]

Sociedades

Hoy existen cuatro sociedades científicas internacionales: la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN); la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN); la Sociedad Asiática de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; y la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Patología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN). Esta última fue fundada por los doctores Horacio Toccalino, de Argentina, y Vicente Martins Campos, de San Pablo, Brasil, en el año 1974; su acta de fundación fue firmada por varios.[5] A nivel nacional, se encuentra el Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (COLGAHNP), una sociedad científica fundada en 2007 y conformada por especialistas expertos en las áreas de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas.[6]

Academia

A partir de septiembre de 2006, el Ministerio de Educación de Colombia aprobó el posgrado en Gastroenterología Pediátrica de la Universi-

dad El Bosque,[3] caracterizado por ofrecer una formación integral con un enfoque biopsicosocial y cultural, que incluye dos años de formación académica en gastroenterología clínica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y orientación en hepatología y nutrición pediátrica, con lo que ofrece las herramientas para generar un conocimiento desde un enfoque preventivo, diagnóstico y terapéutico.

La Clínica del Niño fue establecida como el hospital base de formación de los estudiantes de posgrado de Gastroenterología Pediátrica de la Universidad El Bosque. Desde el 3 de enero del 2008, cambió el nombre por Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica o Gastronutriped, y, junto con su logo, quedó registrada ante la Superintendencia de Industria y Comercio como propiedad del doctor Wilson Daza Carreño.[7]

En noviembre de 2013 se registró el Grupo de Investigación Gastronutriped en Colciencias y en diciembre del mismo año fue avalado por el Ministerio de Salud y el Ministerio de Educación como escenario de práctica clínica universitaria. Este grupo cuenta con el apoyo de profesionales en el área de gastroenterología y nutrición infantil, como la doctora Silvana Dadán,[7] para contribuir a la investigación científica en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, y motivar a los estudiantes de especialización en pediatría y gastroenterología pediátrica a la investigación. Varios de ellos han participado en trabajos de investigación y pósteres en congresos nacionales e internacionales.

A partir del año 2023, el programa es dirigido por la doctora Michelle Higuera, pediatra de la Universidad El Bosque, gastroenteróloga y hepatóloga pediatra formada en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El posgrado cuenta con lugares de práctica, a nivel nacional, en la ciudad de Bogotá en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI), la Fundación Santafé de Bogotá y la Fundación Cardioinfantil "La Cardio", entre otros. Además, cuenta con rotaciones académicas en otras ciudades de Colombia y opcionales a nivel internacional, con el apoyo de docentes que contribuyen a la formación de los estudiantes de posgrado con alta calidad.

Referencias

1. Prieto-Ortiz RG. Breve historia de la gastroenterología a través de algunos de sus protagonistas. Medicina. 2022 nov;44(3):487-96. doi: https://doi.org/10.56050/01205498.2195
2. Sródka A. The short history of gastroenterology. J Physiol Pharmacol. 2003;54(Suppl):9-21.
3. Velasco C, Guerrero R, Daza W. La gastroenterología pediátrica en Colombia. Rev. Gastrohnup. 2011 sep-dic;13(3):163-75.
4. Velasco-Benítez CA. Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 1975-2008: 33 years. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47(Suppl 1):S22-3. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818efa
5. Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN). Historia [Internet]. 2024 [citado 2024 Sep 22]. Disponible en: https://laspghan.org/2024/index.php/institucion/historia
6. Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP). [Internet]. [citado 2024 Sep 22]. Disponible en: https://colgahnp.org/
7. Gastronutriped. Historia [Internet]. 2024 [citado 2024 Sep 21]. Disponible en: https://www.gastronutriped.com/index.php/nosotros/historia

Parte I

2.

Lactancia materna: una visión científica para el médico actual

Nancy Milena Bernal Camargo
María Mercedes Pulido Bautista

Introducción

La lactancia humana es ampliamente reconocida como la mejor forma de alimentar a bebés y niños, ya que les proporciona una nutrición óptima, protección inmunitaria y un vínculo afectivo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), entre otras instituciones, recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, seguida de lactancia materna continuada junto con la incorporación de alimentos complementarios, al menos hasta los dos años o más.[1-3]

La leche materna es la fuente ideal de nutrición para los lactantes, ya que proporciona una mezcla única de nutrientes que favorecen un crecimiento y desarrollo óptimos. La composición de la leche humana puede variar en función de diversos factores, como la fase de la lactancia, la dieta materna y la salud de la madre. Es una fuente excelente de hidratos de carbono, proteínas y grasas, así como de una serie de componentes bioactivos, como hormonas, factores de crecimiento y factores inmunitarios, que proporcionan beneficios para la salud del lactante. Además, la leche humana se ha asociado a un menor riesgo de infecciones y enfermedades crónicas tanto en la infancia como en etapas posteriores de la vida. Garantizar unas prácticas óptimas de lactancia materna tiene un profundo impacto en la salud y el desarrollo del lactante.[4,5]

Aunque está bien documentado que la lactancia materna brinda numerosos beneficios tanto para los lactantes como para las madres, sus tasas de práctica siguen siendo insuficientes en todo el mundo. Por ende, es crucial promover y respaldar la lactancia humana mediante la educación, la defensa y la implementación de políticas adecuadas que garanticen la salud y el bienestar de las madres y los lactantes.[6,7]

Hormonas y lactancia: claves endocrinas en la regulación de la producción y calidad de la leche humana

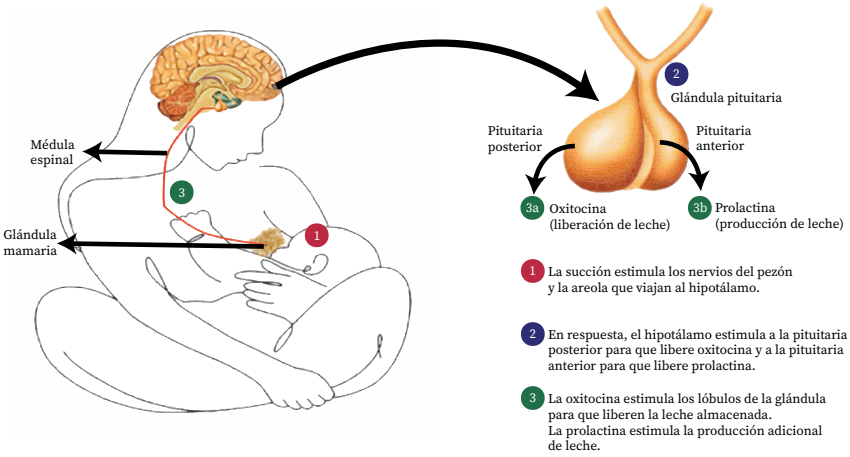
El inicio de la lactancia comprende dos etapas fundamentales: la diferenciación de secreción y la activación secretora. Según Lawrens, la diferenciación secretora, durante el embarazo, implica la transformación de las células epiteliales mamarias en lactocitos, capaces de sintetizar elementos exclusivos de la leche, como la lactosa. Este proceso requiere la presencia de un complejo hormonal lactogénico que incluye hormonas reproductivas como el estrógeno, la progesterona, la prolactina y otras hormonas metabólicas.[8]

La etapa de activación secretora marca el inicio de una secreción láctea abundante, acompañada de cambios significativos en las concentraciones de varios componentes de la leche. Se destaca que la disminución de los niveles de progesterona desencadena este proceso. Para su ejecución, se necesita la presencia de prolactina, así como la participación de la insulina y el cortisol.[8]

En la figura 1 se representa la producción y liberación de leche materna como procesos fisiológicos altamente complejos que involucran tanto la regulación hormonal como las interacciones neuroendocrinas. La prolactina, como hormona clave, desempeña un papel fundamental que va desde la diferenciación y el crecimiento del tejido mamario hasta la generación y liberación de leche en respuesta a la succión del lactante. Esta succión estimula el hipotálamo para liberar oxitocina, hormona que provoca la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos, lo cual impulsa la leche a través de los conductos hasta llegar a la boca del lactante.[9]

Figura 1.

Producción y liberación de la leche materna



Adaptado de Hannan et al.[9]

Durante la lactancia, la glándula mamaria sintetiza el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). Esta producción podría estar mediada por la succión del bebé, que aumenta la secreción de prolactina. La PTHrP secretada se dirige hacia la leche y la circulación materna y actúa en el esqueleto materno para movilizar el calcio (Ca2+), que se transporta hacia la leche. La síntesis de PTHrP en las células epiteliales mamarias está inhibida por el receptor del sensor de calcio (CaSR), que detecta alteraciones en las concentraciones circulantes de Ca2+. La síntesis de PTHrP es estimulada por la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), y la síntesis de esta en la glándula mamaria probablemente esté mediada por la prolactina, como se muestra en la figura 2.[9]

Figura 2.

Secreción de PTHrP en la glándula mamaria y efectos en la movilización de calcio materno

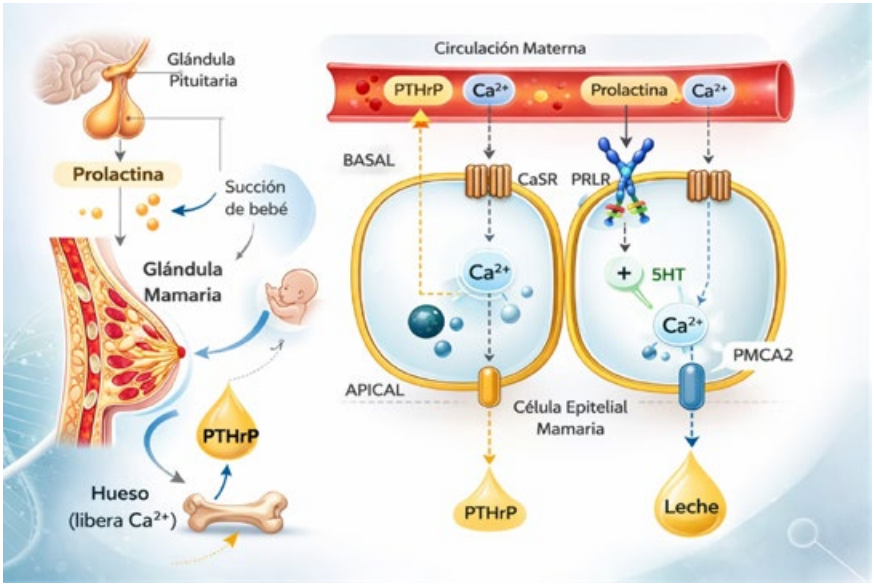


Figura generada mediante inteligencia artificial utilizando el modelo de generación de imágenes DALL·E (OpenAI), a partir de instrucciones del autor basado en Hannan et al.[9]

Lactogénesis: un análisis de los procesos bioquímicos que orquestan la producción de leche materna

A diferencia de la mayoría de los órganos, que están completamente desarrollados al nacer, las glándulas mamarias experimentan la mayor parte de su desarrollo morfológico después del nacimiento, durante la adolescencia y la edad adulta. La lactancia representa una parte esencial del ciclo reproductivo en mamíferos, incluyendo los humanos.[8]

El control hormonal de la lactancia puede entenderse en relación con cinco etapas principales en el desarrollo de la glándula mamaria:

embriogénesis; mamogénesis o crecimiento mamario; lactogénesis I, que marca el inicio de la secreción de leche, seguida de lactogénesis II; lactogénesis III, conocida anteriormente como *galactopoyesis*, cuando la secreción láctea es completa; y la involución[8]. Cada una de las etapas tiene influencia hormonal importante. Esta se describe en la figura 3.

Figura 3.

Control hormonal de la lactancia

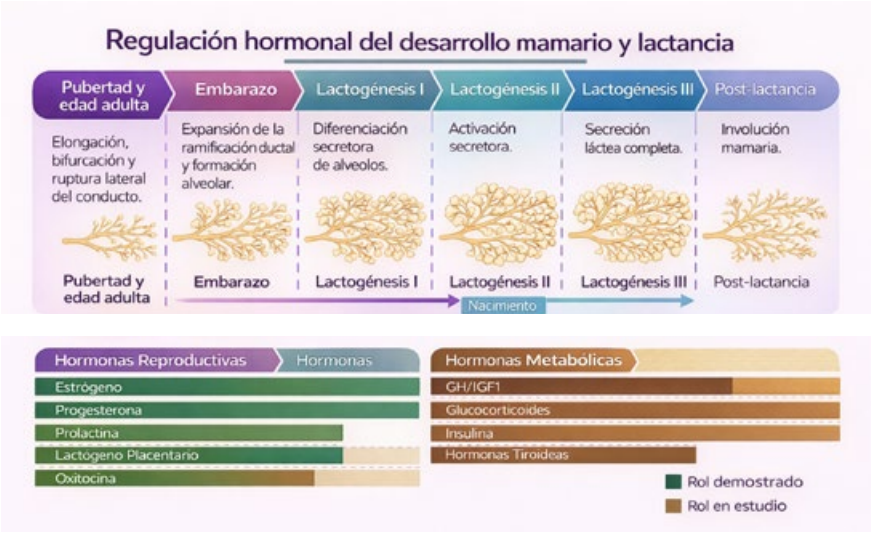


Figura generada mediante inteligencia artificial utilizando el modelo de generación de imágenes DALL·E (OpenAI), a partir de instrucciones del autor basado en Lawrence[8] y Hannan et al.[9]

Lactogénesis I: comienza alrededor de 12 semanas antes del parto. En esta fase, se observan incrementos notables en lactosa, proteínas totales e inmunoglobulinas, junto con una disminución de sodio y cloruro. La composición de la secreción antes del parto permanece relativamente constante hasta ese momento, marcada por el monitoreo de la proteína de la leche α-lactoalbúmina. El inicio de la lactogénesis

en el posparto se desencadena por la disminución de la progesterona en plasma, mientras que los niveles de prolactina se mantienen altos.[8,9]

Lactogénesis II: involucra el aumento del flujo sanguíneo y de oxígeno, la captación de glucosa y un significativo incremento en la concentración de citrato, considerado un marcador confiable para esta fase. Esta etapa clínicamente comienza en el segundo o tercer día después del parto, cuando coincide con una secreción láctea abundante y, bioquímicamente, con el pico en los niveles de α-lactoalbúmina en plasma. Este evento también coincide con el período conocido como *la bajada de la leche*.[8,9]

Lactogénesis III: los cambios principales en la composición de la leche continúan durante aproximadamente diez días, hasta que se establece lo que se conoce como "leche madura". Este proceso, anteriormente llamado *galactopoyesis*, ahora se reconoce como la etapa III de la lactogénesis.[8,9] Durante el periodo posparto, se producen cambios hormonales significativos hasta un año después. En la figura 4 se plasma cómo tras el parto se experimenta una drástica disminución de los niveles de estrógeno y progesterona, acompañada de un aumento rápido de prolactina, cortisol y oxitocina. La progesterona, predominante durante el embarazo, disminuye abruptamente después del parto, ya que su función principal es mantener el grosor del revestimiento uterino para la implantación embrionaria.[8,9]

Por otro lado, el cortisol aumenta gradualmente durante el embarazo hasta alcanzar niveles elevados justo antes y durante el parto. La prolactina promueve el crecimiento del tejido mamario y la producción de leche tanto durante el embarazo como después del parto, y sus niveles se elevan luego de cada amamantamiento. Por último, la oxitocina facilita la lactancia al mover la leche hacia el pecho y se libera durante cada succión, lo que estimula la eyección de la leche, y su producción cesa hasta la siguiente toma del bebé.[10]

Figura 4.

Comportamiento hormonal de la lactancia

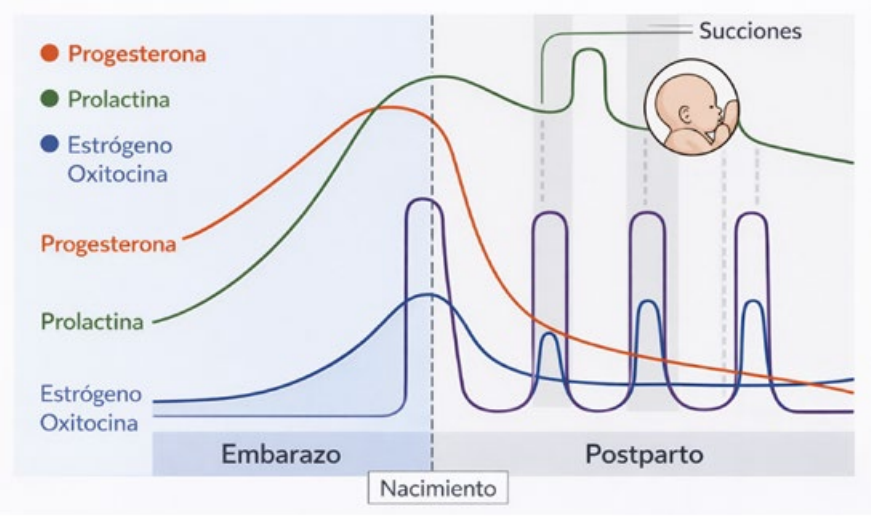


Figura generada mediante inteligencia artificial utilizando el modelo de generación de imágenes DALL·E (OpenAI), a partir de instrucciones del autor, basadas en Grattan y Ladyman[10]

Factor inhibidor de la lactancia (FIL)

La evidencia señala que un factor proteico presente en la leche, conocido como factor inhibidor de la lactancia (FIL), tiene la capacidad de obstaculizar la producción de leche. Su expresión está asociada con la persistencia de leche residual en la mama. Es también conocido como *factor autocrino de la lactancia*. Se ha demostrado su capacidad de inhibir la secreción láctea de forma reversible y de acuerdo con la concentración durante la lactancia, por lo que controla la producción sin afectar la composición de la leche.[8]

Aunque se cree que el FIL es un regulador crucial, se plantea que no es el único, ya que la eliminación de la leche no siempre estimula la producción. Se sugiere que el control local de la síntesis láctea está vinculado al ciclo de llenado/vaciado de los alvéolos, donde la acumulación de leche altera la morfología de los lactocitos, lo que inhibe los receptores de prolactina y reduce la síntesis de leche.[9]

Componentes que hacen única a la leche humana

La leche materna es un fluido complejo que cambia de composición con el tiempo, y se adapta a las necesidades nutricionales del lactante y a su etapa de desarrollo, como se muestra en la tabla 1.[5,11,12] La primera leche, conocida como *calostro*, es rica en inmunoglobulinas, factores de crecimiento y otros componentes bioactivos que confieren protección inmunitaria y favorecen el crecimiento y desarrollo del lactante. También es baja en grasas, rica en proteínas y minerales, y contiene lactosa como principal fuente de hidratos de carbono. El calostro suele producirse durante los primeros días tras el parto y se transforma gradualmente en leche madura a lo largo de las semanas siguientes.[4,11]

La leche madura es la principal fuente de nutrición del lactante. Esta contiene un equilibrio de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) y micronutrientes (vitaminas y minerales) que favorecen el crecimiento, la función inmunitaria y el desarrollo cognitivo. Contiene más grasa que el calostro, por lo que proporciona energía para las necesidades metabólicas del lactante, y un menor contenido en proteínas y minerales.

Tabla 1.

Componentes de la leche materna

Componente (por 100 ml)	Calostro	Leche de transición	Leche madura
Agua	78 – 88 ml	87 – 91 ml	85 – 88 ml
Energía	54 kcal	58 kcal	67 kcal
Proteínas	1,7 – 2,5 g	1,2 – 1,5 g	0,8 – 1,0 g
Grasas	2,2 – 4,0 g	3,4 – 3,8 g	3,2 – 3,6 g
Carbohidratos	5,3 – 6,8 g	6,7 – 7,8 g	6,9 – 7,2 g
Lactosa	5,1 – 6,0 g	6,0 – 7,0 g	6,5 – 7,5 g
Calcio	17 – 37 mg	27 – 51 mg	28 – 33 mg
Hierro	0,15 – 0,30 mg	0,24 – 0,29 mg	0,03 – 0,6 mg
Sodio	70 – 115 mg	100 – 160 mg	150 – 186 mg
Zinc	0,20 – 0,25 mg	0,17 – 0,29 mg	0,21 – 0,27 mg
Vitamina A	147 – 238 IU	58 – 69 IU	44 – 59 IU
Vitamina C	3,3 – 7,8 mg	4,2 – 5,6 mg	7,2 – 13,3 mg
Vitamina D	0,1 – 3,5 IU	0,4 – 2,1 IU	0,1 – 0,8 IU
Vitamina E	0,6 – 1,1 mg	0,9 – 1,5 mg	1,9 – 2,9 mg
Ácido fólico	2,0 – 14,7 µg	1,1 – 13,9 µg	1,9 – 11,5 µg
Biotina	1,2 – 7,8 µg	5,6 – 7,5 µg	10,8 – 14,5 µg
Ácido pantoténico	0,30 – 0,60 mg	0,35 – 0,44 mg	0,36 – 0,46 mg
Colina	11,0 – 36,0 mg	22,1 – 53,7 mg	17,4 – 43,5 mg
DHA Ácido docosahexaenoico	0,25 g	0,35 g	0,32 g 0,20 – 1 g
ARA Ácido araquidónico	0,04 g	0,06 g	0,07 g 0,02 – 0,1 g

Adaptado de Andreas, Kampmann y Mehring[5]; Bardanzellu, Peroni y Fanos[11] y Carlson[12]

Microbioma y componentes bioactivos de la leche materna y su impacto en la salud infantil

La leche materna contiene numerosas sustancias bioactivas que protegen contra las infecciones y favorecen el desarrollo del sistema inmunitario. Diversos componentes, como inmunoglobulinas, lactoferrina, citocinas y factores de crecimiento proporcionan protección y favorecen la función inmunitaria del lactante.[3]

El calostro y la lactancia materna exclusiva establecen un sistema inmunológico óptimo e intacto. La leche humana tiene una composición dinámica de macro y micronutrientes que varía diariamente y a lo largo de la lactancia. Además, contiene proteínas protectoras, como lactoferrina, inmunoglobulina A secretora, factor de crecimiento transformador-β y α-lactoalbúmina. Por ejemplo, la IgA secretora (sIgA) de la leche materna actúa como primera línea de defensa contra las infecciones, al unirse a los patógenos e impedir su fijación e invasión de la mucosa intestinal. Además, la lactoferrina de la leche materna capta el hierro del intestino del lactante y crea un entorno desfavorable para el crecimiento bacteriano.[14] Adicionalmente, contiene oligosacáridos no nutritivos únicos, específicos para el entorno y las exposiciones compartidas entre la madre y el bebé, que evitan la unión de bacterias patógenas y promueven un microbioma saludable en el intestino.[15]

La leche materna también impacta en la formación de la microbiota intestinal del lactante y contribuye a la regulación inmunitaria y metabólica. Esta contiene una comunidad rica y diversa de microorganismos que provienen de diversas fuentes, como la piel y el intestino de la madre, así como de la boca del lactante y del entorno que le rodea.[16,17] Algunas de las bacterias más comúnmente identificadas en la leche humana son el *Lactobacillus* y el *Bifidobacterium*, que se asocian con diversos beneficios para la salud. Estas bacterias, junto con prebióticos como los oligosacáridos de la leche humana (HMO por sus siglas en inglés), promueven el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas, evitan la colonización de patógenos y mejoran la inmunidad de la mucosa. Los componentes bioactivos de la leche materna también modulan la respuesta inmunitaria y el patrón de desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), con lo que estimulan la producción de células T reguladoras, células dendríticas y células inmunitarias innatas.[4,14]

Ciertas cepas de *Lactobacillus* presentan propiedades antimicrobianas. Se ha demostrado que estas bacterias productoras de ácido láctico pueden inhibir el crecimiento de otros microorganismos patógenos, como *Staphylococcus aureus y Escherichia coli.* Además, las cepas de *Lactobacillus* derivadas de humanos producen bacteriocinas, que son pequeños péptidos antimicrobianos con potencial para utilizarse como conservantes naturales de los alimentos.[13,15]

El microbioma del lactante no solo está influido por factores maternos, sino también por el modo de parto, la exposición a antibióticos y otros factores ambientales. Durante el parto vaginal, el intestino del recién nacido y las superficies mucosas se colonizan con microbios maternos que actúan de manera sinérgica con factores bioactivos en la leche materna y establecen folículos linfoides robustos con un equilibrio saludable de células T colaboradoras. El parto quirúrgico se asocia con una colonización aberrante, lo que puede llevar a diferencias en el microbioma de la leche materna. La suplementación con fórmula puede tener el mayor impacto desfavorable en el microbioma y en el desarrollo inmunológico del recién nacido. Estos hallazgos son respaldados por estudios clínicos.[13,16]

Dado los múltiples mecanismos a través de los cuales la leche humana exclusiva impacta el desarrollo intestinal, la suplementación con fórmula siempre debe evitarse cuando la leche materna de la madre está disponible. Aunque un estudio exploratorio de suplementación temprana limitada con fórmula extensamente hidrolizada, seguida de un retorno a la lactancia materna exclusiva, no reveló diferencias en el microbioma en desarrollo (N = 15), un estudio longitudinal entre bebés que se alimentaban exclusivamente con leche materna a los tres meses (N = 579) reveló alteraciones en el microbioma entre los neonatos expuestos a fórmula (N = 179). Por lo tanto, el manejo prudente de la suplementación requiere el uso juicioso de fórmula cuando sea médicamente necesario.[15,16,18]

Factores como la dieta materna y la exposición a microorganismos ambientales también pueden influir en la composición de la microbiota de la leche. Esto subraya la importancia de las buenas prácticas de lactancia, que deben incluir orientación sobre la dieta y las opciones de estilo de vida para optimizar la composición y la actividad microbiana de este fluido.[4]

Proteínas antimicrobianas y su papel en la inmunidad:

- La lactoferrina (LF): se une al hierro e inhibe la adhesión de bacterias patógenas a las células epiteliales, mientras promueve el crecimiento de las vellosidades intestinales.
- La LF puede inhibir la señal entre el lipopolisacárido (LPS) y el complejo CD14-TLR, lo que mejora la maduración de las células B y T para fortalecer la respuesta inmune.
- Las inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG proporcionan inmunidad pasiva al recién nacido, lo que evita la adhesión de patógenos a las células epiteliales y facilita la opsonización de antígenos para la destrucción del complemento.[14]

Oligosacáridos de la leche humana (HMO) y su impacto en la inmunidad:

- Inhiben la unión bacteriana a receptores celulares, estimulan el crecimiento de bacterias comensales y previenen la unión de patógenos a las células epiteliales.
- Los metabolitos de los HMO, como ácidos grasos de cadena corta, afectan la maduración de células epiteliales y la función de la barrera intestinal.
- Interactúan con células dendríticas, lo que estimula la proliferación de células T y la producción de anticuerpos para mantener la homeostasis inmunológica.[11,14]

Bacterias comensales (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) y su efecto beneficioso:

- *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, presentes en la leche humana, se adhieren a las células intestinales y facilitan la colonización de la microbiota beneficiosa.[15]
- *Bacteroides fragilis* interactúa con células dendríticas y suprime la inflamación al inducir la producción de células T reguladoras (Treg).[14]

Vesículas extracelulares (VE) y MicroARN (miARN) en la leche humana:

- Las VE contienen miARN, como miR-21, que regula la expresión génica mediante la unión a receptores Toll-like 7 y 8 (TLR7/TLR8).
- Otros miARN, como miR-148 y miR-30, desempeñan un papel en la respuesta inmune intestinal al inhibir la producción de citocinas y prevenir la presentación de antígenos por células dendríticas y macrófagos, respectivamente.[14]

Metaboloma de la leche humana

El metaboloma de la leche humana está compuesto por miles de moléculas, muchas de ellas derivadas de la actividad metabólica de las células de la leche y de sus bacterias. La composición de la leche humana varía según factores externos e internos, y puede cambiar incluso en una misma sesión de lactancia.

Se han utilizado diferentes enfoques analíticos para examinar el metaboloma de la leche humana, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de

masas (LC-MS) y la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Estos enfoques han permitido identificar y cuantificar distintas moléculas presentes en la leche materna, las cuales pueden tener implicaciones significativas para la salud y el desarrollo de los lactantes.[19]

El análisis de la leche humana a lo largo de la lactancia revela perfiles metabolómicos compartidos y distintos en varios estudios. Es importante definir claramente los fenotipos para maximizar la cobertura y evitar la pérdida de metabolitos relevantes, especialmente al considerar condiciones como la prematuridad. Hasta 2018, menos del 10 % de los metabolitos humanos conocidos contaban con espectros válidos y confiables, y existía la base de datos *Human Metabolome Database* (HMDB) para avanzar en los estudios metabolómicos de la leche humana.[19]

Factores maternos que influyen en el metaboloma

La presencia de metabolitos de 2'-fucosil lactosa (2'-FL) en la leche humana indica que esta brinda una mayor protección inmunológica y gastrointestinal a los lactantes. La composición de la leche varía entre partos prematuros y a término, lo que destaca la importancia de considerar la maduración de la leche pretérmino a lo largo del tiempo posparto. La ubicación geográfica materna también influye en los metabolitos de la leche, pues sugiere relaciones con frecuencias alélicas geográficamente variables. Además, el tipo de parto afecta los perfiles metabólicos de la leche: las cesáreas están asociadas con diferencias en los metabolitos y posibles implicaciones para la salud. La dieta materna, la deficiencia de yodo, la enfermedad celíaca, la obesidad materna, la diabetes gestacional y el estrés materno también impactan en la composición de la leche, con posibles consecuencias para el crecimiento y el desarrollo infantil.[14,19]

El metaboloma, la salud y la enfermedad infantil

- Enterocolitis necrosante (NEC): se han identificado metabolitos únicos en la leche administrada a bebés con NEC, con diferencias significativas en la metabolización de ácidos grasos y aminoácidos.[19,20]
- Crecimiento neonatal: la importancia del crecimiento óptimo en los bebés prematuros se destaca, ya que el contenido calórico de la leche materna puede no ser suficiente. Se encontró que los bebés con un crecimiento más rápido consumían leche con mayores niveles de ácidos grasos de cadena ramificada, aminoácidos insulino trópicos, lacto-N-fucopentosa y colina.[19]
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): se exploraron metabolitos únicos en la leche de madres cuyos bebés experimentaron RCIU o eran grandes o pequeños para la edad gestacional. Se identificaron metabolitos como glutamina, lactosa, ácido cítrico, colina y fosfocolina en la leche de bebés con RCIU, relacionados con el neurodesarrollo.
- Lesión renal aguda: la presencia de creatina y creatinina en la leche humana es destacada, con la consideración de que la ingesta de creatinina por parte del bebé puede afectar los niveles séricos, crucial para identificar la lesión renal aguda. Hay factores que influyen en la variabilidad de su concentración en la leche como la ubicación geográfica y la etnia.[19]

En resumen, la metabolómica ofrece una perspectiva valiosa para comprender la composición y las variaciones en la leche humana. Sin embargo, se requiere una atención cuidadosa a la metodología y la consideración de factores externos para obtener resultados significativos y aplicables. La investigación futura debe centrarse en abordar

estas consideraciones y seguir explorando la complejidad de la metabolómica de la leche humana.[19]

La lactancia humana como factor protector en el desarrollo infantil y la prevención de enfermedades

La relación dosis-respuesta entre los beneficios de la lactancia materna y la duración de esta se resume en la tabla 2. Se mencionan algunas asociaciones que respaldan la idea de que la lactancia materna tiene muchos beneficios para la salud de los lactantes y que la duración de esta es un factor determinante.[7, 21-24]

Tabla 2.

Relación dosis-respuesta entre los beneficios de la lactancia materna y la duración de esta

Resultado	Porcentaje de disminución de riesgo	Tipo de lactancia materna	OR, RR, o HR	IC del 95 %
Gastroenteritis	64	Cualquiera	OR 0,36	0,32 – 0,40
Diarrea severa o persistente	30	LME > 6 meses vs. < 4 meses	RR 0,70	
Infecciones respiratorias bajas	72	LME ≥ 6 meses	OR 0,28	0,14 – 0,54
Bronquiolitis por VRS	74	> 4 meses	OR 0,26	0,074 – 0,9
Otitis media aguda	43	LME 6 meses vs. no LM	OR 0,57	0,44 – 0,80
Dermatitis atópica	42	> 3 meses con historia familiar	OR 0,58	0,41 – 0,92
Asma	40	≥ 3 meses, sin historia familiar de atopia	OR 0,60	0,43 – 0,82
	26	≥ 3 meses, con historia familiar de atopia	OR 0,74	0,6 – 0,92

Resultado	Porcentaje de disminución de riesgo	Tipo de lactancia materna	OR, RR, o HR	IC del 95 %
Obesidad infantil y adulta	31	LME vs no exclusiva	OR 0,69	0,61 – 0,79
DM tipo 1	57	LME 6 meses vs. no LM	HR 0,43	0,21 – 0,90
DM tipo 2	33	Cualquiera vs. no LM	OR 0,67	0,22 – 0,88
Leucemia	19	LME > 6 meses vs. no LM	OR 0,81	0,73 – 0,89
Enterocolitis necrotizante	77	Leche humana exclusiva durante hospitalización en UCI	OR 0,23	0,51 – 0,94
Enfermedad de Crohn	80	LM 12 meses vs. 3 – 6 meses	OR 0,20	0,08 – 0,50
Colitis ulcerativa	79	LM 12 meses vs. 3 – 6 meses	OR 0,21	0,10 – 0,43
Síndrome de muerte súbita infantil	40 60 64	2 – 4 meses 4 – 6 meses > 6 meses	OR 0,60 OR 0,40 OR 0,36	0,44 – 0,82 0,26 – 0,63 0,22 – 0,61
Mortalidad infantil*	33 79 93	LME vs. predominante LME vs. parcial LME vs. no LM	RR 0,67 RR 0,21 RR 0,07	0,52 – 0,88 0,20 – 0,22 0,03 – 0,16

LME: Lactancia materna exclusiva.

* Mortalidad infantil en países en desarrollo.

Adaptado de Victora et al.[7] y Christensen et al.[24]

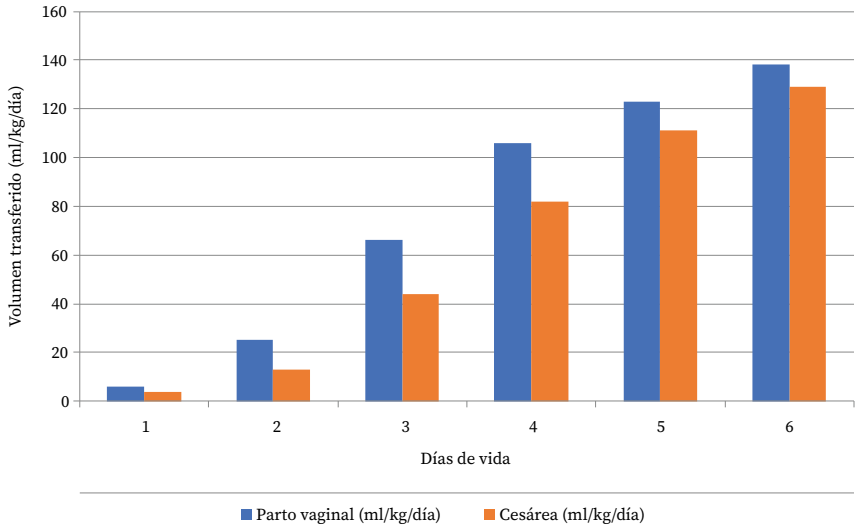
Transferencia de leche

La cantidad y la composición de la leche materna experimentan cambios a lo largo del tiempo y están influenciadas por factores tanto maternos como relacionados con el lactante. La producción diaria estimada de leche se representa en la figura 5 y la tabla 3. Es importante señalar que es común observar volúmenes de leche relativamente bajos por toma durante las primeras 24 a 48 horas; una situación normal

que, sin embargo, suele generar preocupación tanto en madres como en profesionales. Es crucial destacar que esta disminución inicial no necesariamente justifica la suplementación y suele resolverse de manera natural.[18,25]

Figura 5.

Transferencia estimada de leche materna durante los primeros 6 días de vida



Adaptado de Feldman-Winter et al.[18]

Tabla 3.

Ingesta promedio reportada de calostro por bebés sanos amamantados a término

Tiempo (horas)	Ingesta (ml/toma)
Primeras 24	2 – 10
24 – 48	5 – 15
48 – 72	15 – 30
72 – 96	30 – 60

Adaptado de Kellams, Harrel, Omage, Gregory y Rosen-Carole[25]

El volumen de producción de leche materna puede verse influido por diversos factores, como la dieta materna, la hidratación y la frecuencia de extracción de la leche. Una transferencia de leche subóptima puede reducir la producción de leche y provocar deshidratación del lactante, pérdida de peso y otras complicaciones. Por tanto, se debe garantizar una transferencia de leche adecuada y vigilar el bienestar del lactante para optimizar los resultados de la lactancia materna.[18]

Un retardo en la lactogénesis II se asocia con una pérdida de peso neonatal mayor al 10 %. Ocasionalmente, una mujer no experimenta la lactogénesis II y solo produce volúmenes pequeños de leche (prevalencia del 5 % al 8 %). Las causas incluyen patología mamaria, cirugía mamaria previa, anomalías del desarrollo del tejido mamario, trastornos hormonales (como fragmentos placentarios retenidos e insuficiencia pituitaria, incluido el síndrome de Sheehan, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico o quistes ováricos teca-luteínicos) y toxinas (como la exposición excesiva al tabaco).[18, 25]

La alimentación frecuente a demanda, al menos de 8 a 10 veces en 24 horas, disminuye la pérdida de peso del recién nacido, la necesidad de suplementos y el riesgo de hiperbilirrubinemia clínicamente significativa.[25] La extracción de la leche, ya sea mediante la lactancia directa o indirecta, es esencial para la continuidad de la producción de leche. La forma indirecta es segura y efectiva tanto por métodos manuales como mecánicos y puede utilizarse para mantener el suministro de leche en caso de separación del bebé. La extracción manual también facilita la transferencia de leche para el bebé que está aprendiendo a amamantar. Tanto el agarre como un patrón eficaz de succión son clave. La señalización infrecuente o inadecuada debido a la lactancia o extracción de leche ineficaces o poco frecuentes puede desencadenar mecanismos autocrinos-paracrinos que detienen la producción de leche y desmantelan la arquitectura de la glándula mamaria.[8,18,25]

Es importante tener en cuenta que el volumen de leche extraída por una madre puede ser una estimación inexacta de la transferencia

de leche, ya que esta también depende de las capacidades del bebé. Los componentes de una evaluación exhaustiva de la lactancia se describen en la tabla 4, y la evolución del patrón de diuresis y deposición se muestra en la tabla 5. Esta es una ayuda confiable para el clínico y la familia como indicador de lactancia efectiva después del tercer día de vida o con la lactogénesis II. Los patrones de eliminación durante los primeros dos días de vida no son sensibles ni específicos como medidas de la ingesta del bebé.[18,25]

Tabla 4.

Evaluación de la lactancia

	Binomio en alojamiento conjunto	**Al alta hospitalaria**	**Ambulatorio**
Tiempo para la observación de la alimentación por un profesional de la salud capacitado para evaluar la efectividad de la lactancia materna	• Al menos una vez cada 8 – 12 horas durante la hospitalización. • Al menos una vez dentro de las 8 horas previas al alta hospitalaria.	Dentro de las 24 – 48 horas del alta hospitalaria para madre-hijo con: • Gestación menor a 37 semanas. • Cualquier factor de riesgo para dificultades en la lactancia. • Madres que experimentan dolor durante la lactancia. • Bebés con pérdida de peso mayor de lo esperado. • Bebés menores de 48 horas al momento del alta. • Bebés con factores de riesgo para hiperbilirrubinemia.	• Dentro de las 48 – 72 horas del alta para todos los demás bebés amamantados.
Componentes clave de la evaluación y documentación de la lactancia materna	• Factores de riesgo para problemas en la lactancia. • Agarre (incluyendo comodidad materna). • Transferencia de leche. • Ictericia clínica. • Producción de orina y anotación de cristales de ácido úrico si están presentes. • Producción de heces, color y transición. • Escala de autoeficacia materna.	Evidencia de la transferencia de leche: • Deglución audible. • Nivel de comodidad materna durante la alimentación. • Satisfacción del bebé después de la alimentación. • Ablandamiento de los senos después de la alimentación (es difícil de evaluar antes de la lactogénesis II).	• Madre: dolor o trauma en el pezón, congestión mamaria y mastitis (requieren una evaluación y gestión exhaustivas). • Bebé: pérdida de peso mayor al 7 % (deben ser monitoreados cada 24 – 48 horas en el entorno ambulatorio hasta que se establezca bien la ganancia de peso). • Las madres con problemas persistentes en la lactancia deben ser evaluadas en busca de un problema de agarre.

Adaptado de Feldman-Winter et al.[18]

Tabla 5.

Patrones de eliminación

Días de vida	1	2	3	4	5	6	7
Orina	1	1 – 2 Uratos amorfos	2 – 4 Uratos amorfos	2 – 4	5 – 6	> 5 – 6	> 5 – 6
Deposición	1 Meconio	1 – 2 Meconio	1 – 2 Meconio Transición	2 Transición	2 Transición Típica	> 2 Típica	> 2 Típica

Adaptado de Lawrence y Lawrence.[8]

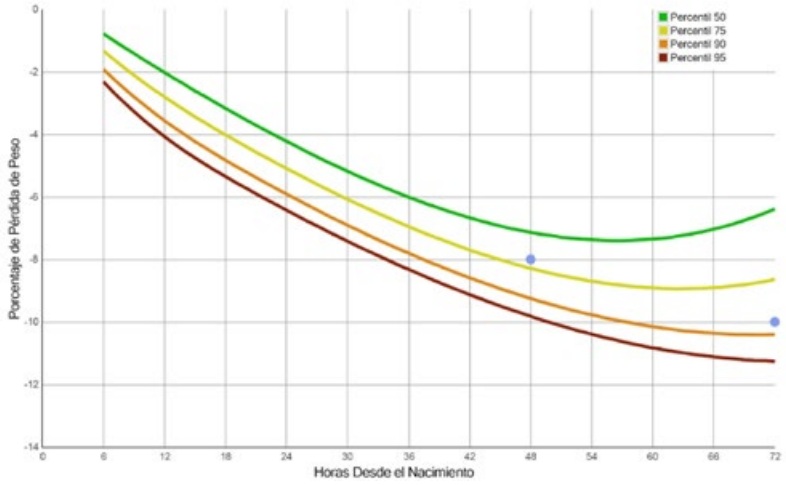
Lactancia y pérdida de peso en el recién nacido

La pérdida de peso fisiológica es común en los recién nacidos sanos después del parto. En el caso de los bebés alimentados exclusivamente con leche materna, suele estabilizarse a medida que esta pasa de la lactogénesis I a la lactogénesis II. Cuando dicha pérdida es temprana, debe evaluarse en el contexto del estado clínico del bebé y de la madre.[18]

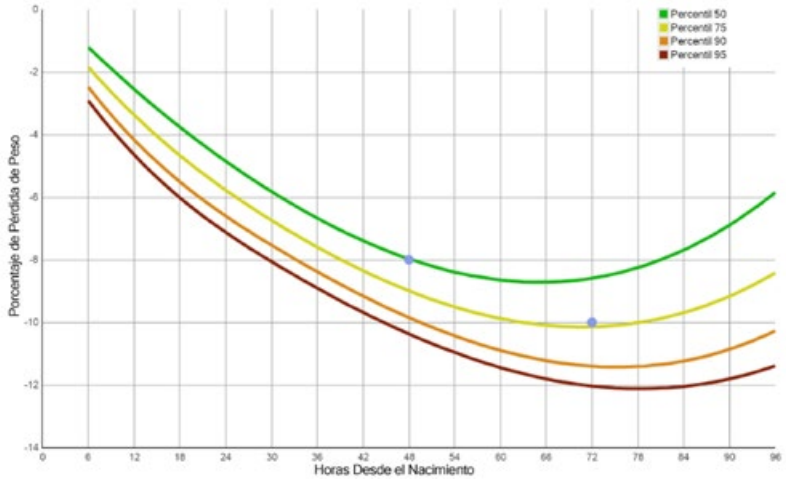
Se han desarrollado nomogramas para el peso de los recién nacidos utilizando datos de más de 100 000 bebés sanos alimentados exclusivamente con leche materna. La trayectoria de pérdida de peso con el tiempo, combinada con información clínica, proporciona un contexto sólido para la toma de decisiones basada en evidencia. La pérdida de peso en el percentil 75 en los nomogramas requiere una evaluación exhaustiva. En la figura 6 se ilustra la evaluación de un recién nacido en diversos escenarios clínicos, que mantiene una pérdida de peso constante del 8 % a las 48 horas, y del 10 % a las 72 horas de vida. Es destacable observar que un bebé alimentado exclusivamente con leche materna se sitúa en el percentil 50 – 75, mientras que aquel que recibe fórmula se posiciona en un percentil anormal superior al 95, lo que indica la necesidad de una evaluación adicional.[26-28]

Figura 6.

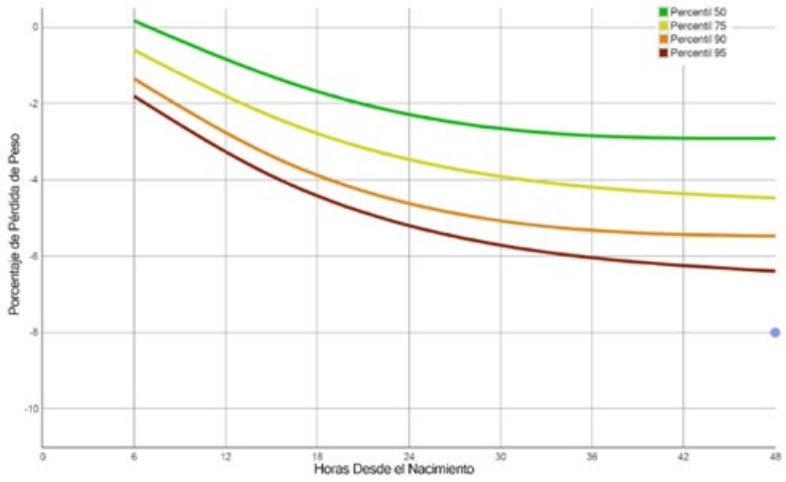
Nomogramas de pérdida de peso



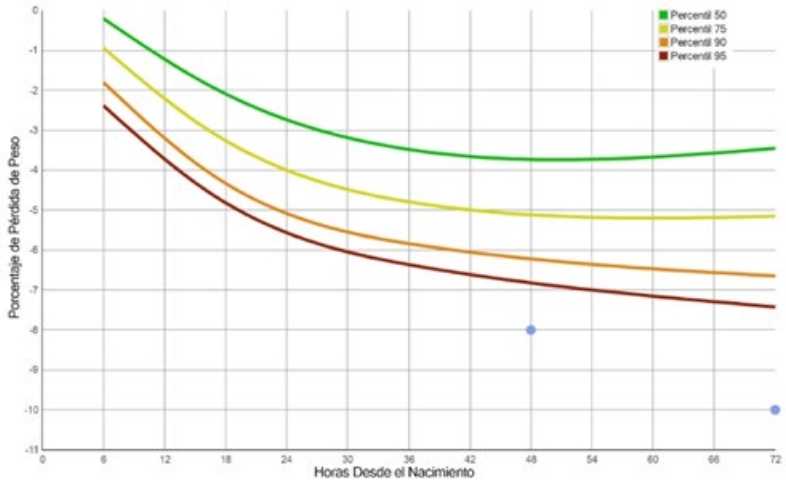
a) Parto vaginal + lactancia exclusiva



b) Parto por cesárea + lactancia exclusiva



c) Parto vaginal + fórmula



d) Parto por cesárea + fórmula

Basado en https://www.newbornweight.org/

Una producción o transferencia insuficiente de leche en el recién nacido alimentado exclusivamente con leche materna puede contribuir a una pérdida de peso excesiva en los primeros días de vida. Los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche materna, especialmente aquellos nacidos por cesárea, tienen un mayor riesgo de mayor pérdida de peso, deshidratación e hipernatremia. En una revisión sistemática de la hipernatremia en lactantes alimentados con leche materna, los factores de riesgo significativos incluyeron una pérdida de peso superior al 10 %, parto por cesárea, primiparidad, anomalías mamarias, problemas reportados con la lactancia, peso materno excesivo antes del embarazo, inicio tardío de la lactancia, falta de experiencia previa en lactancia materna y baja educación materna. La estrategia de prevención incluye apoyo a la lactancia durante los primeros 4 a 5 días después del nacimiento.[18,29]

Actualmente, se reconocen múltiples factores que pueden influir en el porcentaje de pérdida de peso al nacer y en la velocidad con la que se recupera dicho peso. Algunos de estos factores incluyen la edad materna, el índice de masa corporal materno, el tipo de parto, las soluciones intravenosas administradas a la madre durante el parto, la cantidad de embarazos previos, el sexo del recién nacido, la edad gestacional y la eliminación de meconio. Estos factores pueden afectar tanto el peso al nacer como la pérdida de peso durante los primeros días de vida.[27,29]

Es importante destacar que una pérdida de peso superior al 10 % del peso al nacer en los primeros días de vida no indica la necesidad de suplementación artificial. La intervención más adecuada es la revisión y corrección de técnica de amamantamiento con evaluación de la lactancia, como se indica en la tabla 4. La recomendación de suplementar con fórmula debe hacerse de manera individualizada, teniendo en cuenta todos los factores mencionados anteriormente y siempre favoreciendo la lactancia materna.[18,25]

Suplementación

Un análisis sistemático de recién nacidos sanos, a término y amamantados no mostró beneficios de la suplementación rutinaria con alimentos o líquidos en el periodo posparto temprano. Estos hallazgos coinciden con las recomendaciones de consenso para la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses, seguida de la continuación de la lactancia con la adición de alimentos complementarios. La introducción temprana de fórmula suplementaria se asocia con un riesgo más de dos veces mayor de cese temprano de la lactancia materna, incluso al controlar variables de confusión.

Entre casi 1500 mujeres en el Estudio de Prácticas de Alimentación Infantil II, solo la lactancia materna exclusiva temprana se mantuvo significativa después del ajuste por prácticas hospitalarias relevantes. Este hallazgo puede deberse en parte a la naturaleza de oferta y demanda en la producción de leche y al papel de la succión, la liberación de oxitocina y la extracción de leche en el establecimiento de la lactancia.[1,23] Si se indica alimentación suplementaria por motivos médicos, esta debería ir acompañada de extracción manual o mecánica de leche, aunque la lactancia directa generalmente permite una extracción más completa.[18,25]

La alimentación con fórmula infantil, ya sea como suplemento o de forma exclusiva, se asocia con un rápido aumento de peso. Esta trayectoria no fisiológica de aumento de peso está vinculada a la obesidad infantil. En un estudio de cohorte prospectivo con más de 300 recién nacidos, una ganancia de peso superior a 100 gramos durante la primera semana después del nacimiento se asoció con sobrepeso a los dos años de nacido.[18,30]

Debido a que continúa acumulándose evidencia sobre los riesgos importantes de la suplementación en los primeros días después del nacimiento, el uso prudente de esta es un objetivo crítico, con un retorno a la exclusividad siempre que sea posible. Si se indica la suple-

mentación, las opciones en orden de preferencia son: 1) leche extraída de la propia madre del bebé, 2) leche humana donada pasteurizada y 3) fórmulas infantiles comerciales. Los posibles riesgos y beneficios de estas opciones deben considerarse en el contexto de la edad del bebé, el volumen requerido y el impacto en el establecimiento de la lactancia materna, y deben ser informados a los padres.[7,18,25]

Los métodos de alimentación suplementaria incluyen uso de cuchara o vaso, sistemas de lactancia suplementaria (relactador), alimentación con jeringa y alimentación con biberón. Los métodos deben adaptarse a las preferencias familiares. Entre los recién nacidos tardíos-prematuros hay evidencia de que algunos pueden ser más susceptibles a problemas de alimentación cuando se suplementan con biberón. En general, se considera que evitar el uso de biberones y chupones puede prolongar la lactancia materna.[18]

Lactancia humana más allá de los dos años

Se ha analizado la composición nutricional de la leche humana en madres que amamantan durante períodos más allá de los dos años, y se ha encontrado que esta es una fuente esencial de proteínas, carbohidratos y ácidos grasos para el crecimiento del bebé durante la infancia. Las concentraciones de grasas, proteínas y energía aumentan significativamente en la leche materna de madres que amamantan por más de un año, en comparación con aquellas que lo hacen hasta los 12 meses. Se ha observado que la concentración de grasas y proteínas alcanza su punto máximo en madres que amamantan por más de dos años, lo que se relaciona con la adaptación de la composición de la leche a las necesidades energéticas de los niños en crecimiento, como se muestra en la tabla 6.[31]

Tabla 6.

Contenido nutricional de la leche humana en diferentes etapas

Contenido	1-12 meses	12-24 meses	>24 meses
Carbohidrato (g/dL)	6,8 – 7,3	6,4 – 7,3	5,8 – 6,9
Grasas (g/dL)	2,8 – 3,9	3,5 – 7,1	6,4 – 9,4*
Proteína (g/dL)	0,9 – 1,30	0,8 – 1,35	1,25 – 2,4*
Energía (kcal/dL)	61 – 71	78,3 – 85,7	89 – 118*

*$p < 0,005$. Adaptado de Czosnykowska-Lukacka et al.[31]

Apoyar y promover la lactancia materna más allá de los dos años tiene efectos positivos en la salud del niño y de la madre. La duración de la lactancia materna en sociedades tradicionales oscila entre dos y cuatro años, y es una práctica natural y beneficiosa para el crecimiento y desarrollo infantil.[6]

Es importante señalar que la investigación sobre la composición de la leche humana es limitada, ya que existe una variación interindividual significativa en las diferentes etapas de esta. No obstante, investigaciones recientes han comenzado a proporcionar una mayor comprensión acerca de la composición nutricional y la microbiota de la leche humana, más allá de los primeros meses de lactancia. Estos estudios sugieren que nutrientes como las proteínas y las grasas pueden fluctuar durante periodos prolongados de lactancia, con mayores concentraciones de proteínas en la leche producida en los primeros meses y mayores concentraciones de grasas a lo largo del tiempo. Además, es crucial comprender esta composición de la leche a largo plazo para elaborar recomendaciones dietéticas adecuadas para los lactantes amamantados durante más tiempo.[31]

Rol del pediatra

Las recomendaciones para la lactancia materna están ampliamente respaldadas; sin embargo, su adopción generalizada sigue siendo deficiente en muchos lugares y el pediatra juega un papel fundamental, pues es su responsabilidad promover, proteger y apoyar la lactancia materna. Por esto, es relevante la formación en lactancia materna en los currículos académicos.[32]

El pediatra debe reconocer que la lactancia es un tema de salud pública y, por lo tanto, debe brindar apoyo basado en conocimientos y evidencia científica, en lugar de basarse únicamente en experiencias personales. Es importante evitar el uso de términos que polaricen (a favor o en contra de la lactancia) o que puedan ser despectivos.

A continuación, se enumeran puntos importantes del rol del pediatra en la lactancia.[22,32]

1. Intervenir activamente en la atención prenatal que incluya orientación sobre cómo prepararse para la lactancia materna y proporcionar expectativas realistas.
2. Liderar equipos de profesionales de la salud con experiencia en la lactancia materna, que puedan abordar las dificultades y ofrecer soluciones a las madres de manera oportuna.
3. Evitar la separación de las madres lactantes y sus bebés en situaciones de hospitalización, a menos que sea necesario por razones médicas.
4. Proporcionar información para que los padres puedan tomar decisiones informadas sobre la alimentación, incluidos los riesgos de suplementación con fórmulas comerciales infantiles. La decisión de alimentación de los padres debe ser plenamente respaldada, sin presión ni culpa por parte de ningún miembro del equipo de atención médica.

5. Alentar a las madres a mantener la lactancia como principal alimento durante la alimentación complementaria y apoyar la lactancia más allá de los dos años.
6. Apoyar la lactancia como alimento seguro en situaciones especiales como bajo peso, sobrepeso, enfermedad, pobre apetito o selectividad alimentaria.
7. Se alienta a los pediatras a utilizar recursos actuales (*e-lactancia.org, LactMed*), para proporcionar orientación y evitar interrupciones innecesarias en la lactancia materna, incluso temporalmente, ya que la mayoría de las condiciones maternas, medicamentos y vacunas son compatibles con la lactancia [33, 34].

Referencias

1. World Health Organization. Breastfeeding recommendations [Internet]. [citado 2024 Feb]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab2
2. Meek JY, Noble L. Technical report: breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2022;150(1). doi:10.1542/peds.2022-057988
3. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Infant and young child feeding [Internet]. [citado 2024 Feb]. Disponible en: https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding.
4. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast milk: a source of functional compounds with potential application in nutrition and therapy. Nutrients. 2021;13(3):1027. doi: 10.3390/nu13031026
5. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity.

Early Hum Dev. 2015;91(11):629-35. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013

6. Gavine A, Shinwell SC, Buchanan P, Farre A, Wade A, Lynn F, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. Cochrane Database Syst Rev. 2022;10(10):CD001141. doi:10.1002/14651858.CD001141.pub6
7. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016;387(10017):475-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
8. Lawrence RL. Biochemistry of human milk. En: Lawrence RA, Lawrence RM, editores. Breastfeeding: a guide for the medical profession. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 125-140.
9. Hannan FM, Elajnaf T, Vandenberg LN, Kennedy SH, Thakker RV. Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(1):46-61. doi: 10.1038/s41574-022-00742-y
10. Grattan DR, Ladyman SR. Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. Handb Clin Neurol. 2020;171:25-55.
11. Bardanzellu F, Peroni DG, Fanos V. Human breast milk: bioactive components, from stem cells to health outcomes. Curr Nutr Rep. 2020;9(1):1-13. doi: 10.1007/s13668-020-00303-7
12. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. Semin Neonatol. 2001;6(5):437-49. doi: 10.1053/siny.2001.0093
13. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(6):400-5. doi: 10.1016/j.siny.2016.05.003
14. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, Yeruva L. Role of human milk bioactives on infants' gut

and immune health. Front Immunol. 2021;12:604080. doi: 10.3389/fimmu.2021.604080

15. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. Nutrients. 2020;12(4):1039. doi:10.3390/nu12041039
16. Chong HY, Tan LT, Law JW, Hong KW, Ratnasingam V, Ab Mutalib NS, et al. Exploring the potential of human milk and formula milk on infants' gut and health. Nutrients. 29;14(17):3554. doi: 10.3390/nu14173554
17. Wang S, Wei Y, Liu L, Li Z. Association Between Breastmilk Microbiota and Food Allergy in Infants. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:770913. doi:10.3389/fcimb.2021.770913
18. Feldman-Winter L, Kellams A, Peter-Wohl S, Taylor JS, Lee KG, Terrell MJ, et al. Evidence-based updates on the first week of exclusive breastfeeding among infants >/=35 weeks. Pediatrics. 2020;145(4):e20183696. doi:10.1542/peds.2018-3696
19. Baumgartel K, Stevens M, Vijayakumar N, Saint Fleur A, Prescott S, Groer M. The human milk metabolome: a scoping literature review. J Hum Lact. 2023;39(2):255-77. doi: 10.1177/08903344231156449
20. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, Xu Y. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. Pediatr Surg Int. 2024;40(1):32. doi: 10.1007/s00383-023-05619-3
21. Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2022-057988.
22. Meek JY, Noble L, Section on B. Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2022;150(1):e2022057988. doi:10.1542/peds.2022-057988

23. Brahm P, Valdes V. [The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas]. Rev Chil Pediatr. 2017;88(1):7-14. doi: 10.4067/S0370-41062017000100001
24. Christensen N, Bruun S, Sondergaard J, Christesen HT, Fisker N, Zachariassen G, et al. Breastfeeding and infections in early childhood: a cohort study. Pediatrics. 2020;146(5):e20191892. doi: 10.1542/peds.2019-1892.
25. Kellams A, Harrel C, Omage S, Gregory C, Rosen-Carole C. ABM Clinical Protocol #3: Supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate, revised 2017. Breastfeed Med. 2017;12:188-98. doi: 10.1089/bfm.2017.29038.ajk
26. Newt - Newborn Weight Loss Tool [Internet]. [citado 2024 Feb]. Disponible en: https://www.newbornweight.org
27. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kusniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. Pediatrics. 2015;135(1):e16-23. doi: 10.1542/peds.2014-1532
28. Miller JR, Flaherman VJ, Schaefer EW, Kusniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early weight loss nomograms for formula fed newborns. Hosp Pediatr. 2015;5(5):263-8. doi: 10.1542/hpeds.2014-0143
29. Sarmiento-Aguilar A, Horta-Carpinteyro D, Prian-Gaudiano A. Percentage of birth weight loss as a reference for the well-being of the exclusively breastfed newborn. Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(6):341-9. doi: 10.24875/BMHIM.22000032
30. Feldman-Winter L, Burnham L, Grossman X, Matlak S, Chen N, Merewood A. Weight gain in the first week of life predicts overweight at 2 years: a prospective cohort study. Matern Child Nutr. 2018;14(1):e12472. doi: 10.1111/mcn.12472.
31. Czosnykowska-Łukacka M, Krolak-Olejnik B, Orczyk-Pawiłowicz M. Breast milk macronutrient components in pro-

longed lactation. Nutrients. 2018;10(12):1893. doi: 10.3390/nu10121893

32. Fewtrell M, Bandsma RHJ, Baur L, Duggan CP, Dumrongwongsiri O, Hojsak I, et al. Role of pediatricians in promoting and supporting breastfeeding: a position paper of the International Pediatric Association Strategic Advisory Group On Infant, Child, And Adolescent Nutrition. Ann Nutr Metab. 2023;79(6):469-75. doi: 10.1159/000534004
33. Consulta la compatibilidad de la lactancia materna [Internet]. [citado 2024 Feb]. Disponible en: https://www.e-lactancia.org
34. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. [citado 2024 Feb]. Disponible en: https://babyfriendlynl.ca/support/lactmed/

Parte I

3.
Fórmulas infantiles

María Claudia Sánchez
Juan Sebastián Escobar
Adriana Prada Rey

Introducción

La leche materna (LM) es el mejor y más completo alimento para los recién nacidos; cumple todos los requerimientos nutricionales y fisiológicos (crecimiento y desarrollo) en los primeros meses de vida.[1,2] La OMS y UNICEF recomiendan la lactancia materna exclusiva en los primeros seis meses de vida (ningún otro líquido, ni agua o sólidos) y continuar con alimentación complementaria más lactancia materna hasta los dos años.[1,2]

Cuando no es posible o suficiente la LM, las fórmulas lácteas (FL) o fórmulas infantiles pueden emplearse como sustitutos. Son preparados en forma líquida o en polvo que cumplen las necesidades nutricionales de los niños de manera parcial o total, con el objetivo de promover el crecimiento y desarrollo de los lactantes, prevenir deficiencias subclínicas y fortalecer el sistema inmune.[3,4] Buscan ser fisiológicamente similares, más que una réplica de la leche materna, puesto que la biodisponibilidad de los diferentes nutrientes es distinta.[5,6]

Diversas organizaciones internacionales como el comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAPCON), el comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), junto con las consideraciones previas realizadas por la comisión del Codex Alimentarius, la Food and Agriculture Organization (FAO), la OMS y la United Nations International Children's Emergency Foundation (UNICEF), se han encargado de crear recomendaciones y normativas para la elaboración de las FL, considerando los requisitos de composición y las cantidades de nutrientes que deben tener los preparados para favorecer un crecimiento normal.[3]

Existe una amplia gama de fórmulas disponibles en el mercado, por lo que se requiere que pediatras, gastroenterólogos pediatras y nutricionistas conozcan la composición y las indicaciones de las fórmulas según la edad, las necesidades nutricionales y los diagnósticos médicos, para proporcionar una nutrición completa a los pacientes.[7]

Adicionalmente, es importante conocer la disponibilidad de la fórmula, la cobertura del seguro, el modo de consumo, la tolerancia y las preferencias del cuidador para seleccionar la fórmula adecuada.[7]

Indicaciones de las fórmulas infantiles

Tabla 1.

Indicaciones de las fórmulas infantiles

Causas infantiles	Causas maternas
• Errores innatos del metabolismo » Galactosemia clásica » Enfermedad de orina en jarabe de arce » Fenilcetonuria » Requieren complemento por tiempo limitado • Muy bajo peso al nacer • Prematuros menores de 32 semanas • Riesgo de hipoglucemia	• Contraindicaciones absolutas » Cáncer que recibe quimioterapia » Infección por Hepatitis B y C » Infección por CMV » VIH » Herpes simple mamario • Contraindicaciones relativas » Absceso mamario » Mastitis » TBC » Abuso de sustancias • Producción láctea insuficiente con alteración en el crecimiento del lactante

Tomado de Vargas L.[4]

Tipo de fórmulas

Existen diferentes formas de clasificar las FL (tabla 2). Una manera útil y práctica es:

- Fórmulas estándar
  - » Fórmula de inicio
  - » Fórmula de continuación
  - » Fórmula de para niño pequeño
- Fórmulas especiales
  - » Fórmula para prematuros

    - » Fórmula sin lactosa
    - » Fórmula antirregurgitación (AR)
    - » Fórmula antiestreñimiento (AE)
- Modificadas de proteínas
    - » Proteína hidrolizada
        - » Fórmula parcialmente hidrolizada
        - » Fórmula extensamente hidrolizada
    - » Aminoácidos
    - » Proteína de origen vegetal

Tabla 2.

Requerimientos de composición de las fórmulas infantiles

Componentes	**Fórmula de inicio**	**Fórmula de continuación**	**Fórmulas hidrolizadas de inicio**	**Fórmulas hidrolizadas de continuación**	**Fórmula para prematuros**
Energía	60 – 70 kcal	60 – 70 kcal	60 – 70 kcal	60 – 70 kcal	67 – 90 kcal
Proteínas	1,8 – 3 g/100 kcal	1,8 – 3 g/100 kcal	1,8 – 3 g/100 kcal	2,25 – 3,5 g/100 kcal	2,5 – 3,6 g/100 kcal
Gasa total	4,4 – 6 g/100 kcal	4,4 – 6 g/100 kcal	4,4 – 6 g/100 kcal	4,4 – 6 g/100 kcal	4,4 y 5,7 g/100 kcal
EPA/DHA	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Hidratos de carbono (HC)	9 – 14 g/100 kcal	9 – 14 g/100 kcal	9 – 14 g/100 kcal	9 – 14 g/100 kcal	9,6 – 12,5 g/100 kcal
Lactosa	> 4,5 g/100 kcal	> 4,5 g/100 kcal	> 4,5 g/100 kcal	> 4,5 g/100 kcal	
Sacarosa	< 20 % total HCO	< 20 % total HCO	< 20 % total HCO	<20 %total HCO	
GOS y FOS	<0,8 g/100 ml	<0,8 g/100 ml	<0,8 g/100 ml	<0,8 g/100 ml	
Relación Ca/P	1 – 2	1 – 2	1 – 2	1 – 2	1 – 7
Hierro	0,3 – 1,3 mg/100 kcal	0,6 – 2 mg/100 kcal	0,3 – 1,3 mg/100 kcal	0,6 – 2 mg/100 kcal	

Adaptado de *Fórmulas especiales en pediatría*[6]; Klepper et al.[7]; Koletzko et al.[9] y Hojsak et al.[10]

Fórmulas estándar

Las fórmulas pediátricas estándar o de proteína intacta suelen tener como objetivo proporcionar una nutrición completa a lactantes sanos con tracto gastrointestinal que funciona normalmente.[3,7] Estas fórmulas cumplen los requerimientos ya descritos anteriormente en la tabla 1. Son a base de leche de vaca y el contenido proteico varía entre 2,2 g/100 ml en los primeros seis meses, y 1,6 g/100 ml en el segundo semestre.[4] La relación suero:caseína será 60:40 respectivamente en los primeros seis meses, y de 20:80 en las fórmulas de continuación.[3] La seroproteína predominante es la beta lactoglobulina, a diferencia de la LM que contiene alfa lactoalbúmina.[6,8]

La lactosa es el principal HC, sin embargo, en algunas fórmulas se sustituye por polímeros de glucosa, almidón o dextrinomaltosa, que tienen menos osmolaridad y su absorción no es dependiente de la lactasa.[6,8] Dentro de su composición, las grasas ocupan el 40 y 55 % en los primeros seis meses, y 35 y 55 % en las fórmulas de continuación. Debe haber una proporción similar de ácidos grasos (AG) monoinsaturados a la de la LM; no deben excederse los AG de cadena larga (ya que favorecen malabsorción), y los AG de cadena media no deben sobrepasar el 40 %.[6,8]

Los AG poliinsaturados, como el ácido linoleico, deben estar presentes entre 0,5 – 1,2 g/100 kcal, manteniendo siempre la proporción linoleico/alfa-linoleico entre 5 y 15. Además, contienen anticuerpos añadidos, nucleótidos, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, oligosacáridos prebióticos, vitaminas, minerales y algunos péptidos bioactivos, probióticos y prebióticos.[3,5,9]

Dentro de las fórmulas estándar encontramos:

- *Fórmulas de inicio:* aquellas que satisfacen por sí mismas los requerimientos nutricionales del lactante durante los

primeros seis meses de vida, hasta la introducción de una alimentación complementaria (tabla 1).[4]

- *Fórmulas de continuación:* creadas para un uso nutricional particular de lactantes a quienes ya se les ha introducido la alimentación complementaria apropiadamente, y constituyen el principal elemento líquido de una dieta diversificada progresivamente. Indicadas para lactantes entre los 6 a 12 meses.[4]

  Se diferencian de las otras por su mayor concentración de proteínas, aproximadamente 2,2 – 2,8 g/100 ml. Además, se adiciona hierro por la probabilidad aumentada de deficiencia de hierro y anemia ferropénica en el segundo semestre de vida.[4]
- *Fórmulas para niño pequeño:* antes conocidas como *fórmulas de crecimiento*, están recomendadas hasta los tres años. Son similares a la leche de vaca, están fortificadas con hierro y contienen LC-PUFA. El consumo máximo recomendado es 500 ml/día.[4,10]

Fórmulas especiales

Diseñadas para satisfacer los requerimientos nutricionales especiales de lactantes con condiciones médicas específicas en uno o varios de los tiempos de la nutrición (ingestión, digestión, absorción, metabolismo o excreción).

- Fórmulas para prematuros
- Fórmulas sin lactosa
- Fórmulas antirregurgitación
- Fórmulas antiestreñimiento

Fórmulas para prematuros

Están enriquecidas para satisfacer las necesidades de crecimiento/desarrollo de los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer (lactantes nacidos con un peso < 1500 g). Su objetivo principal es conseguir un crecimiento y composición corporal similar al de un feto sano de la misma edad gestacional sin inducir deficiencias nutricionales ni sobrecargas.[8,11]

Estas fórmulas están disponibles en biberones listos con diferentes concentraciones calóricas, generalmente superiores a las de las fórmulas para lactantes a término. Proporcionan aproximadamente 80 kcal/100 ml o 24 kcal/oz. Tiene 2,4 g/100 ml de proteínas y están complementadas de forma variable con minerales, vitaminas y oligoelementos para mantener las tasas de acumulación intrauterina de nutrientes. Están compuestas de proteínas de leche de vaca y contienen mayores cantidades de calcio y fósforo.[3] La proteína está intacta y predomina el suero. La lactosa es la principal fuente de hidratos de carbono, junto con algunos polímeros de glucosa. Incluyen triglicéridos de cadena media.[8,3] A estas fórmulas se les añade taurina, considerada como condicionante esencial en estos niños.

Fórmulas sin lactosa

La lactosa es el principal disacárido tanto en la leche de vaca como en la humana. En estas fórmulas, el principal hidrato de carbono es la glucosa, maltodextrina y, en algunos casos, sacarosa.[3,7] Están indicadas en la intolerancia a la lactosa por deficiencia congénita o transitoria de lactasa.

Su uso para el tratamiento de la diarrea aguda no está respaldado por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN. Se ha demostrado que el uso de fórmulas sin lactosa como tratamiento para la gastroenteri-

tis aguda no tiene ninguna ventaja clínica sobre las fórmulas estándar que contienen lactosa.[3,4,7]

Fórmulas para síntomas específicos

Algunos síntomas gastrointestinales, como el cólico del lactante, el reflujo y el estreñimiento, han llevado a la creación de fórmulas específicas para lactantes a término.[3] Las principales modificaciones de estas fórmulas son la proteína parcialmente hidrolizada, la reducción de la lactosa o su eliminación, y la sustitución de los hidratos de carbono por almidón de arroz o almidón de maíz.[3]

- *Fórmulas antirregurgitación:* similares a la fórmula de inicio o continuación en cuanto a calorías y proporciones de macro y micronutrientes. Los hidratos de carbono son lactosa y almidones modificados (maíz, arroz o algarrobo) que funcionan como espesantes y aumentan la viscosidad.[3,4] Tienen porcentajes de caseína más elevados, lo que favorece un vaciado gástrico más lento, aunque el total de grasa es ligeramente inferior al de otras fórmulas para evitar el vaciamiento gástrico demasiado lento, porque producen cierto espasmo pilórico y potencian el reflujo.[3,4] Así, se han diseñado para ayudar a aliviar el reflujo gastroesofágico y los vómitos o regurgitaciones, pues pueden reducir las regurgitaciones de 5,43 a 2,50 regurgitaciones medias al día.[3,4] Sin embargo, múltiples estudios realizados encontraron que dichas fórmulas disminuyen el número de reflujos, pero el tiempo con pH inferior a 4 permanece igual, por lo que estaría contraindicado en los pacientes con esofagitis por reflujo, puesto que presentan un peor aclaramiento esofágico del material espeso.[6,12]

- *Fórmulas antiestreñimiento:* indicadas en pacientes con estreñimiento funcional. Su característica principal es que tienen mayor cantidad de ácido palmítico en posición beta, que favorece la acción de la lipasa pancreática para su absorción y disminución de la formación de jabones cálcicos, que son insolubles y se eliminan por las heces.[6,8,11]

Fórmulas modificadas de proteínas

Son fórmulas oligoméricas, es decir, que contienen péptidos y aminoácidos libres. Son fabricadas por medio de procesos térmicos o enzimáticos con el fin de mejorar la digestión, absorción y, según las proporciones de algunas, la hipoalergenicidad.[4] Las vitaminas, elementos traza y oligoelementos deben estar presentes según recomendaciones del Codex Alimentarius FAO/OMS (tabla 1).[13]

Dentro de este grupo se encuentran las fórmulas:

- Parcialmente hidrolizadas
- Extensamente hidrolizadas
- Aminoácidos
- Proteínas de origen vegetal

Fórmulas parcialmente hidrolizadas (confort-comfort)

Son fórmulas modificadas de leche de vaca basadas en un 100 % de proteína de suero. En este caso, la proteína pasa por diferentes procesos para obtener péptidos menores de 5000 kDa y algunos aminoácidos.[3,4]

Estas fórmulas favorecen la digestión, pues reducen el tiempo de tránsito y el malestar gastrointestinal de los lactantes que experimentan inquietud, cólicos y estreñimiento.[4] No se consideran hipoalergé-

nicas. Algunas contienen lactosa en concentraciones más bajas que las fórmulas estándar, aceites vegetales estructurados, oligosacáridos no digeribles y almidón añadido como agente espesante.[3]

Fórmulas extensamente hidrolizadas

Las fórmulas extensamente hidrolizadas (FeH) están conformadas por péptidos menores a 1500 kDa y aminoácidos. Pueden presentar en muy pequeña cantidad algunas proteínas intactas, por lo que se consideran hipoalergénicas.[3,7,13] La proteína puede ser 100 % suero o combinación de suero y caseína o proteína de guisante.[13]

Algunos pacientes pueden tolerar mejor las fórmulas con más proteína de suero, posiblemente debido a la aceleración del vaciado gástrico.[7] Estas contienen una variedad de fuentes de hidrato de carbono, incluida una combinación de maltodextrina, azúcar y almidón de maíz, entre otros (tabla 2).[4] Suelen tener un mayor contenido de grasa, entre el 35 % y el 60 %, procedentes de aceites vegetales, y en ocasiones el aceite de pescado, que contienen triglicéridos (TG) de cadena larga y cadena media (TCM).[7]

La presencia de TCM favorece la absorción de TG, dado que no dependen de las sales biliares, ni de la lipasa para su absorción, por lo que se usan en los pacientes con enfermedad hepática, sobre todo en los pacientes con colestasis.[11] Las FeH se recomiendan en caso de intolerancia y sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca (APLV) y en caso de malabsorción significativa relacionada con enfermedades gastrointestinales, como insuficiencia intestinal, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn y enfermedad pancreática o hepatobiliares.[3,9]

Fórmulas de aminoácidos

Las fórmulas de aminoácidos (FAA) están compuestas en su totalidad por aminoácidos libres. No contienen lactosa y la fuente de grasa son TCM.[3] Debido a la ausencia de cadenas peptídicas en las fórmulas de aminoácidos, se consideran hipoalergénicas. Las células B o T de memoria del sistema inmunitario no las reconocen, por lo que están indicadas en los casos más graves de APLV, pacientes con anafilaxia, enterocolitis inducida por proteínas de la alimentación, síndrome de Heiner, en falla terapéutica con FeH, gastroenteropatías eosinofílicas y en patologías con malabsorción de proteínas.[3,7,13]

Los aminoácidos libres aumentan la osmolaridad, por lo que estas fórmulas tienen osmolaridades relativamente más altas. Suelen contener aproximadamente un 45 % de calorías procedentes de grasas, un 40 % de calorías procedentes de carbohidratos y un 15 % de calorías procedentes de aminoácidos libres.[3,7,13]

Fórmulas a base de soja

Las fórmulas a base de proteína de soja son de origen vegetal. Combinan proteínas de habas de soja con agua y requieren la adicional de L-metionina (aminoácido esencial limitante en las leguminosas). No contienen lactosa, por lo que son relativamente deficientes en calcio.[3,4] Su hidrato de carbono es la dextrina de malta de maíz, los sólidos del jarabe de maíz y la sacarosa. Contienen ácidos grasos esenciales de fácil absorción y están enriquecidas con metionina, carnitina y taurina. Al ser una forma de proteína vegetal, la biodisponibilidad es menor, por lo que su cantidad proteica es mucho mayor.[3,11]

Se recomienda en lactantes con galactosemia, deficiencia hereditaria de lactasa y para padres que desean proporcionar a sus hijos una dieta vegetariana. Se puede considerar su uso en pacientes con

APLV que no toleran o rechazan las fórmulas hidrolizadas; sin embargo, hasta un 14 % de los lactantes con APLV también reaccionan a la fórmula a base de soja debido a la reactividad cruzada. No se recomiendan para recién nacidos prematuros, ya que se ha observado un menor aumento de peso y más osteopenia.[3]

Fórmulas a base de arroz

La proteína del grano de arroz representa 7 – 10 % de su peso, formado de cuatro tipos de proteínas clasificadas según su solubilidad: albúmina, globulina, glutelina y prolamina.[13] Su contenido total de aminoácidos esenciales suele ser más bajo que el de la proteína animal, pues representa alrededor del 30 – 40 % de los aminoácidos. Además, su digestibilidad es generalmente menor. Estas dos características se compensan con un mayor contenido proteico en estas fórmulas, aunado al enriquecimiento con aminoácidos indispensables limitantes que generalmente son lisina, treonina y triptófano.[13]

El contenido energético y la composición de lípidos es comparable al de las fórmulas infantiles estándar o de continuación, pues sus carbohidratos están compuestos principalmente por dextrina-maltosa, almidón de maíz y distintos tipos de jarabes, porque no contienen lactosa.[13] Se han desarrollado como alternativa para lactantes con APLV que no aceptan las fórmulas hidrolizadas, ya que tienen una baja alergenicidad, y provocan reacciones adversas en menos del 1 % de los niños alérgicos. Adicionalmente, sirven para familias que desean una alimentación a partir de proteína de origen vegetal.[13] A pesar de sus beneficios, también se tiene que valorar sus efectos en el crecimiento y en la mineralización ósea, los cuales aún restan por resolver.[13]

Referencias

1. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review [Internet]. Am J Clin Nutr. 2016;104(3):646–62. doi:10.3945/ajcn.115.120881
2. Garwolińska D, Namieśnik J, Kot-Wasik A, Hewelt-Belka W. Chemistry of human breast milk: a comprehensive review of the composition and role of milk metabolites in child development [Internet]. J Agric Food Chem. 2018;66(45):11881–96. doi:10.1021/acs.jafc.8b04031
3. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes [Internet]. Nutr Clin Pract. 2020;35(2):273–81. [citado 2023 oct 28]. doi: 10.1002/ncp.10261
4. Vargas, L. Fórmulas infantiles SCP [Internet]. Issuu. 2015 [citado 2023 oct 28]. Disponible en: https://issuu.com/leyneth.vargas/docs/formulas_infantiles_scp
5. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology [Internet]. Nutrients. 2020;12(1):266. [citado 2023 oct 28]. doi: 10.3390/nu12010266
6. Fórmulas especiales en pediatría [Internet]. Elsevier.es. [citado 2023 oct 28]. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281804716662
7. Klepper CM, Moore J, Gabel ME, Fleet SE, Kassel R. Pediatric formulas: categories, composition, and considerations [Internet]. Nutr Clin Pract. 2023;38(2):302–17. [citado 2023 oct 28]. doi: 10.1002/ncp.10954
8. Jardí Piñana C, Aranda Pons N, Bedmar Carretero C, Arija Val V. Composición nutricional de las leches infantiles.

Nivel de cumplimiento en su fabricación y adecuación a las necesidades nutricionales [Internet]. An Pediatr (Barc). 2015;83(6):417–29. [citado 2023 oct 28]. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.03.003

9. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group [Internet]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(5):584–99. [citado 2023 oct 28]. doi: 10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42.
10. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Young child formula: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition [Internet]. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(1):177–85. [citado 2023 oct 28]. doi: 10.1097/MPG.0000000000001821.
11. Matthai J, Mohan N, Viswanathan MS, Shanmugam N, Bharadia L, Bhatnagar S, et al. Therapeutic enteral formulas in children [Internet]. Indian Pediatr. 2020;57(4). [citado 2023 oct 28]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038034/
12. Arín A, Iglesias MR. Enfermedad por reflujo gastroesofágico [Internet]. An Sist Sanit Navar. 2003;26(2):251–68. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000300008&lng=es
13. Feferbaum R, Jacob CMA, Zamberlan P, Tarlovky VF. Fórmulas elementales y semi-elementales en pediatría. Rev Mex Pediatr. 2010;77(4):164–71. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26328
14. Dupont C, Bocquet A, Tomé D, Bernard M, Campeotto F, Dumond P, et al. Hydrolyzed rice protein-based formulas, a vegetal alternative in cow's milk allergy. Nutrients. 2020;12(9):2654. doi: 10.3390/nu12092654.

Parte I

4.

Alimentación en los primeros 2000 días de vida

Jhon Camacho-Cruz

Introducción

Los primeros 2000 días de vida, periodo comprendido desde la concepción, gestación y hasta los primeros cinco años, son un período que influye en aspectos físicos, cognitivos, sociales y emocionales a lo largo de la existencia. Aunque recientemente se cambió el concepto de 1000 a 2000 días, este se reconoce como un periodo en el que diversas situaciones impactan la salud de los niños, adolescentes y futuros adultos. Por ende, es esencial comprender cómo durante la gestación y la primera infancia se puede modificar la salud del adulto.

El crecimiento y el desarrollo, desde las etapas embrionarias, se ven influenciados por la genética y la interacción con factores ambientales. Los riesgos para la salud en la infancia y la adultez pueden prevenirse mediante la salud materna, las etapas fetales, neonatal y de la primera infancia, pues impacta el posible desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles.[1] La vida temprana, con su notable plasticidad, se convierte en una ventana de oportunidad ideal para intervenir y prevenir riesgos asociados con enfermedades no transmisibles, al aportar los requisitos nutricionales específicos para cada una de estas etapas. Cada día se construye nueva evidencia científica que respalda la importancia de los 2000 días para lograr un desarrollo y una salud óptimos a largo plazo. El presente capítulo intenta resumir de manera cronológica los aspectos relevantes de cada etapa y su importancia.

Para documentar este apartado, se llevó a cabo una estrategia de búsqueda de conceptos clave y se desarrollaron términos de búsqueda en español e inglés, tales como “nutrición”, “alimentación infantil”, “nutrición en la primera infancia” y “2000 días de vida”. Se utilizaron bases de datos como *PubMed* y *Embase*. Se incluyeron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) relevantes, como “lactancia materna” y “nutrición del niño”, y se establecieron criterios de inclusión y exclusión para garantizar la relevancia de los estudios recuperados. La información recopilada se organizó utilizando herramientas de gestión

de referencias y se evaluó críticamente para garantizar la calidad de la evidencia reunida.

Atención preconcepcional, concepción y gestación

En esta etapa el objetivo es lograr buena salud materna, buena nutrición materna, prevención de anemia materna y deficiencia de micronutrientes, para disminuir la posibilidad de parto prematuro y bajo peso al nacer. Inicia con la consulta preconcepcional, que busca evaluar diversos aspectos de la salud de la mujer antes de concebir. Se realiza antes de planificar un embarazo y comprende una serie de acciones destinadas a identificar y modificar posibles riesgos para la salud sexual y reproductiva de la mujer, así como para la salud materna y perinatal. Se requiere una historia clínica y un examen físico completo para conocer la condición de salud y los riesgos, para el tamizaje de los riesgos reproductivos. Esto incluye la consideración de condiciones médicas preexistentes y su tratamiento adecuado, así como el estado de salud bucal y su manejo. Además, se examina la nutrición, el peso, la presencia de trastornos alimenticios y la actividad física, para ofrecer recomendaciones no farmacológicas. Se abordan también los hábitos no saludables y se busca su mitigación.

Es crucial verificar el estado de las inmunizaciones y asegurar que la mujer tenga completo su calendario vacunal, especialmente con vacunas vivas, al menos tres meses antes de embarazarse.[2] Estas deben incluir virus del papiloma humano, hepatitis B, varicela, sarampión, paperas, rubéola, influenza, tétano, tos ferina y difteria. Asimismo, se indaga sobre la historia sexual y reproductiva, los antecedentes hereditarios o genéticos, la ingesta de medicaciones, la presencia de infecciones y su tratamiento. Además, se evalúan aspectos psicosociales, como la violencia de género y sexual, la discapacidad, el contexto

ambiental, el desplazamiento, la depresión, la ansiedad y los riesgos laborales. Las recomendaciones para mujeres en edad reproductiva incluyen optimizar el control de la glucemia, mantener un peso óptimo y realizar ejercicio regular. Adicionalmente, se sugiere realizar evaluación hormonal en pacientes con clínica o historia de enfermedad tiroidea u otras endocrinopatías.

En caso de enfermedades autoinmunes, se recomienda evitar corticoides en el primer trimestre y suspender los AINE a partir de la semana 27 de gestación. Se aconseja a todas las mujeres ingerir 400 microgramos de ácido fólico por día en comidas, y dietas fortificadas o suplementación para la prevención de defectos del tubo neural. Para mujeres con antecedentes de recién nacidos con dichos defectos, se recomienda una dosis superior de 4000 microgramos. También se sugiere una ingesta diaria de 150 microgramos de yodo.

Aquellas mujeres con hábitos no saludables deben ser derivadas a programas de cese de consumo de alcohol, tabaquismo y drogas psicoactivas. Las mujeres con antecedentes genéticos o familiares de enfermedades hereditarias deben ser remitidas para una evaluación más detallada. Se debe informar sobre la posibilidad de interrupción voluntaria del embarazo en caso de documentar alguna condición clínica incompatible.

Además, es importante educar a todas las mujeres en edad reproductiva sobre el uso de fármacos teratogénicos o de categoría X, así como sobre el manejo de patologías crónicas que requieren medicaciones esenciales, y priorizar el uso mínimo posible y la menor dosis.[3] Aunque esta etapa no está contabilizada, es fundamental para comprender que la salud materna inicia desde antes de la concepción.

Respecto a los cuidados prenatales, la tasa de mortalidad materna y perinatal refleja el desarrollo de una nación. Aunque cada año se observa una disminución en estos indicadores, siempre se puede mejorar. El control prenatal asegura una gestación supervisada que favorece el parto y el nacimiento, lo que contribuye la reducción de la

mortalidad materna y al control de los factores de riesgo biopsicosociales. Este seguimiento prenatal también impacta en la incidencia de bajo peso al nacer y prematuridad en los recién nacidos, lo cual influye en su neurodesarrollo, incluyendo procesos como la sinaptogénesis, dendritogénesis, neurogénesis y mielinización. Además, permite identificar los factores de riesgo en la gestante y aborda de manera positiva la deficiencia de micronutrientes y anemia tanto en la madre como en el niño. Esto facilita la implementación de acciones preventivas y terapéuticas oportunas durante el embarazo.

Es importante considerar no solo la cantidad de visitas prenatales, sino también su momento oportuno durante el embarazo y la calidad de la atención proporcionada.[4] La evidencia actual respalda que la atención prenatal grupal puede tener mejores resultados maternos, ya que las mujeres embarazadas que participan en estas sesiones muestran un mayor dominio en temas como nutrición, lactancia, cambios durante el embarazo, planificación familiar en el período postparto y abuso de sustancias.

Los resultados neonatales y maternos de la atención prenatal abarcan una serie de aspectos cruciales. Entre ellos se encuentran el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, la talla para la edad gestacional, la tasa de admisión a unidades de cuidados intensivos neonatales y la mortalidad neonatal. Además, se observa una reducción en las posibilidades de tener recién nacidos con una talla pequeña para la edad gestacional. Por otro lado, la atención prenatal también influye en el aumento de peso durante el embarazo, el conocimiento prenatal, el aumento del apoyo social, la gestión del estrés y la depresión, así como la asistencia a visitas prenatales. Otros aspectos importantes incluyen la tasa de cesárea, el inicio y la continuación de la lactancia materna, la planificación familiar en el período posparto y la incidencia de embarazos planeados y no planeados en un intervalo de menos de un año.[5]

Finalmente, es esencial resaltar la importancia de la educación sobre la lactancia materna y el apoyo brindado por consejeros de lactan-

cia materna y profesionales de la salud para promover la duración de la lactancia materna exclusiva (LME). Los elementos clave de intervenciones efectivas en lactancia incluyen apoyo durante el período prenatal y posnatal, una duración prolongada de la asesoría en el postparto, apoyo informativo, social y emocional, combinar enfoques educativos e involucrar a profesionales de la salud con los padres y las familias.

Adicionalmente, se necesita más apoyo gubernamental específico adaptado a la lactancia materna, con políticas de apoyo que aumenten los tiempos en las licencias de maternidad colombianas y los tiempos de la hora de lactancia a más de seis meses. La inclusión de la lactancia materna dentro de los programas y marcos políticos existentes, con el respaldo de organismos gubernamentales, sigue siendo una prioridad. Las estrategias grupales más efectivas para respaldar y mantener la lactancia materna durante el posparto son aquellas que integran el apoyo entre iguales con el liderazgo o el asesoramiento de un profesional de la salud o un consultor certificado en lactancia materna por la Junta Internacional (IBCLC, por sus siglas en inglés).[6] Existe evidencia sobre la efectividad de las intervenciones de las Instituciones Amigas de la Mujer y la Infancia (IAMI) para apoyar la lactancia materna, pues existe capacitación del personal sanitario para mejorar el conocimiento y las actitudes hacia la lactancia materna, y se cumple el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna.

El enfoque principal continúa siendo el desarrollo de una "cultura de la lactancia materna" y el cambio de actitudes sociales a través de la promoción de la lactancia materna a nivel poblacional, que fortalezcan los derechos legales de las madres (como licencias remuneradas más largas) y la legislación para limitar la comercialización de sustitutos de la leche materna. Alrededor del mundo se han desarrollado y aplicado modelos de telesalud y telelactancia que han logrado eliminar barreras de tiempo y distancia entre el paciente y el profesional de salud, para fomentar la lactancia materna exclusiva. Las modalidades de

telesalud basadas en métodos de comunicación asincrónica (mensajes de texto, páginas web y aplicaciones móviles) y sincrónica (llamadas telefónicas y videollamadas) son estrategias que han mostrado beneficio. Adicionalmente, se han evidenciado mejores efectos cuando se usan modelos mixtos con visitas domiciliarias para mejorar el inicio de la LME en la primera hora de vida, la LME en el tercer/cuarto mes de vida y en el sexto mes de vida de manera significativa.[7,8]

Lactancia materna exclusiva de seis meses

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la lactancia materna exclusiva (LME) durante aproximadamente seis meses después del nacimiento y durante dos años o más. Además, la AAP respalda la lactancia junto con la alimentación complementaria apropiada, alrededor de los seis meses en niños con LME.[9]

Beneficios

La LME ofrece una amplia gama de beneficios tanto para la madre como para el bebé por compleja interacción de factores afectivos, nutricionales, socioeconómicos, psicológicos, genéticos y epigenéticos. Para la madre, contribuye a la contracción de músculo liso uterino posparto, lo que ayuda a reducir el riesgo de hemorragias y acelera la recuperación del útero a su tamaño normal. Además, la lactancia materna exclusiva se asocia con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar artritis reumatoidea, cáncer de mama y ovario en el futuro, debido a la disminución de los niveles de estrógeno durante la lactancia. A nivel emocional, disminuye la depresión posparto, fomen-

ta un apego seguro entre la madre y el bebé, y promueve una sensación de seguridad y bienestar tanto para la madre como para el bebé.[10,11]

Por otro lado, entre los beneficios de la LME para el bebé está que lo protegen contra diversas enfermedades e infecciones, como infecciones respiratorias, gastrointestinales, leucemia y otitis. La LME también se asocia con un menor riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Además, se ha observado una disminución del riesgo de mortalidad en un 13 % y de muerte súbita infantil en un 36 %, así como de alergias y enfermedad celíaca. Numerosos estudios han demostrado que los bebés amamantados tienen un mejor microbiota intestinal y mejor desarrollo cognitivo, con un coeficiente intelectual más alto en comparación con aquellos que no son amamantados. Un estudio que examinó 17 investigaciones mostró que los bebés alimentados con leche materna presentaron una diferencia media de 3,44 puntos en el coeficiente intelectual en comparación con aquellos que no fueron amamantados, con un intervalo de confianza del 95 %: [2,30; 4,58].[12,13] Finalmente, la LME es amigable con el ambiente y no deja huella de carbono.

Costo-efectividad

Respecto a la relevancia de la lactancia materna en la prevención de enfermedades infantiles y sus beneficios económicos asociados, se observa que esta práctica juega un papel crucial. Por ejemplo, la LME durante los primeros seis meses reduce el riesgo de gastroenteritis en un 64 %, con costos directos de 66 dólares estadounidenses (USD) por visita ambulatoria y 2395 USD por hospitalización en lactantes menores de un año. Además, la LME durante los primeros cuatro meses reduce las hospitalizaciones por infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI), con un OR de 0,28, lo que se traduce en costos directos de 4338 USD por evento y 4680 USD en total por caso, mientras que

las muertes por ITRI se reducen, con un costo asociado de 10 560 000 USD. Además, la dermatitis atópica se reduce en un 68 % con la LME durante los primeros tres meses, con costos directos de 393 USD por año y 2131 USD por caso, y costos totales de 787 USD por año y 4263 USD por caso.[14]

La lactancia materna también muestra una reducción significativa en el riesgo de leucemia infantil y diabetes mellitus tipo 1, con costos directos y totales de 136 444 USD y 10 560 000 USD, respectivamente, para la leucemia, y 4390 USD y 7378 USD por caso, respectivamente, para la diabetes mellitus tipo 1. Por otro lado, la LME durante los primeros tres meses reduce el riesgo de otitis media en un 50 %, y en un 77 % para cualquier tipo de lactancia materna, con costos directos de aproximadamente 156 USD por caso y 291 USD por episodio. Por último, la LME durante los primeros tres meses reduce en un 58 % el riesgo de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso al nacer, con costos directos de alrededor de 150 406 USD para la NEC quirúrgica en BPN y 81 219 USD para la NEC médica en BPN.

Componentes bioactivos

Los componentes bioactivos comprenden una combinación de macronutrientes y micronutrientes que brindan una amplia gama de beneficios. Entre los macronutrientes que se abordan en el presente capítulo se encuentran los carbohidratos (prebióticos), lípidos (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, DHA, ARA, glucocerebrósidos) y proteínas (proteínas del suero, alfa-lactoalbúmina, inmunoglobulinas, mucinas y factores de crecimiento), además de probióticos.

- Prebióticos: definidos como compuestos alimentarios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y la actividad de ciertas bacterias beneficiosas en el intes-

tino[15]. Estos compuestos, como los oligosacáridos, son fermentados por las bacterias intestinales para producir ácidos grasos de cadena corta, que a su vez promueven la salud intestinal y el equilibrio de la microbiota. Adicionalmente, tienen un efecto significativo en la inhibición del crecimiento bacteriano y viral, al evitar su adhesión a la superficie epitelial. Los HMO (oligosacáridos de la leche materna, por sus siglas en inglés) comprenden aproximadamente 200 tipos de carbohidratos complejos sintetizados a partir de lactosa. Estos compuestos tienen funciones vitales en el desarrollo y protección del sistema inmunológico y del tracto gastrointestinal.

Entre los cinco HMO más comunes se encuentran la lacto-N-tetraosa, la lacto-N-neotetraosa, la 2'-fucosilactosa, la 3-fucosilactosa y la lacto-N-fucopentaosa. La importancia de los HMO puede explicarse por sus efectos inhibitorios sobre la adhesión de microorganismos a la mucosa intestinal, el crecimiento de patógenos mediante la producción de bacteriocinas y ácidos orgánicos, y la expresión de genes que están involucrados en la inflamación. El efecto protector se ejerce a través de eventos de señalización celular y reconocimiento célula a célula, el enriquecimiento de la microbiota intestinal protectora, la modulación de la adhesión microbiana y la invasión de la mucosa intestinal del lactante. Es necesario ampliar los ensayos controlados aleatorizados en este campo.[15]

- Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (DHA y ARA): son críticos para el crecimiento y desarrollo infantil. Se consideran esenciales, ya que no hay síntesis endógena, en particular el ácido araquidónico (ARA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Ambos son componentes esenciales de los fosfolípidos que constituyen las

membranas celulares y participan activamente en la división, diferenciación y señalización celular. El DHA es el ácido graso predominante en el desarrollo del cerebro y la retina, donde desempeña un papel crucial en la función de los fotorreceptores y en la conversión de señales luminosas en señales eléctricas. Además, ambos ácidos grasos influyen en una amplia gama de procesos: neurogénesis, sinaptogénesis, migración neuronal, funcionamiento de canales iónicos, síntesis de neurotransmisores, crecimiento neuronal, regulación y expresión génica, así como en procesos de neuroinflamación. Esta variedad de funciones subraya su importancia en la transducción de señales y la salud neuronal.[16,17]

- Lípidos: la leche materna se considera un ultrafiltrado del plasma sanguíneo y su secreción láctea implica cuatro vías básicas de transporte: 1) la exocitosis de proteínas endógenas mediante vesículas secretoras; 2) la secreción de proteínas asociadas a lípidos mediante la formación de gotas lipídicas en el retículo endoplasmático; 3) la transcitosis vesicular de proteínas desde el suero o las células estromales, y 4) el transporte directo a través de la vía paracelular de sustancias del suero y células, como células inmunitarias y células madre.[18] Respecto a los lípidos de la leche materna, se presentan como una emulsión de glóbulos de grasa en un medio de agua. Estos glóbulos, de diversos tamaños, son secretados por las células alveolares mamarias y su composición lipídica incluye principalmente triglicéridos, además de monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos no esterificados. Estos lípidos se encuentran en centro no polar dentro de los glóbulos de grasa. Por otro lado, la capa externa de estos glóbulos está formada

por una bicapa de lípidos anfipáticos, como la fosfatidilcolina, la esfingomielina y el colesterol.

Además de estos componentes, la capa externa también contiene ceramidas y glucocerebrósidos, junto con otras moléculas biológicamente activas como gangliósidos, proteínas glicosiladas, polipéptidos, mucinas y lactadherina, entre otras. Los glucocerebrósidos, un tipo de glucolípidos que se encuentran en las membranas celulares del sistema nervioso, son esenciales para la formación de mielina, la cual facilita la transmisión de impulsos eléctricos.

Estos lípidos, compuestos por una esfingosina unida a un ácido graso y a un grupo glucídico, también poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Por otro lado, las ceramidas, lípidos formados por un ácido graso unido a una esfingosina por un enlace amida, son componentes importantes de las membranas celulares y juegan un papel crucial en la regulación de la permeabilidad de la membrana, la señalización celular, la diferenciación celular y la apoptosis.[19]

- Proteínas (proteínas del suero, alfa-lactoalbúmina e inmunoglobulinas): los componentes proteicos de la leche materna son diversos, cambian con los días y cumplen funciones interesantes en el desarrollo del lactante. Estas proteínas se dividen en tres categorías principales: las proteínas del suero, la caseína y una serie de proteínas asociadas a la membrana del glóbulo de grasa. Las proteínas del suero representan aproximadamente el 60 % del contenido proteico total y consisten en una variedad de proteínas con funciones importantes (α-lactoalbúmina, lactoferrina, IgA, lisozima, osteopontina, IgM, IgG, antitripsina, albúmina sérica, lactoperoxidasa, haptocorrina y complemento C3, C4). Por otro lado, la caseína comprende alrededor

del 40 % del contenido proteico (β-caseína, α-S1-caseína, κ-caseína), que son proteínas de digestión más lenta por el pH gástrico. Las caseínas forman micelas en la leche, lo que les permite proporcionar una liberación gradual de aminoácidos durante la digestión. Por último, están las proteínas asociadas a la membrana del glóbulo de grasa (MFGM), como la mucina-1, la lactadherina y el butirofilina, que desempeñan funciones en el crecimiento, la adhesión celular y la regulación del sistema inmunológico.

No se debe olvidar que las enzimas presentes en la leche materna incluyen proteasas, trombina, plasmina y elastasas, que desempeñan funciones importantes en la coagulación, la proteólisis y la regulación metabólica. Además, la leche materna contiene péptidos hormonales como la grelina y la leptina, que actúan como estimulantes del apetito y reguladores energéticos, respectivamente. Otros péptidos y factores de crecimiento presentes en la leche materna incluyen el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y la adiponectina, que desempeñan roles en la regulación metabólica.[19]

La compleja composición proteica de la leche materna se organiza estratégicamente para cumplir múltiples funciones vitales en el crecimiento y desarrollo infantil. En primer lugar, las proteínas del suero, como la lactoalbúmina, proporcionan una gama completa de aminoácidos esenciales y péptidos necesarios para el crecimiento óptimo, con lo que contribuyen al desarrollo de tejidos y órganos. Además, ciertas proteínas específicas, como la β-caseína, regulan la absorción de minerales, como el calcio y el zinc. Las enzimas presentes en la leche materna, como la lipasa y la amilasa, facilitan la descomposición de los nutrientes complejos, como las grasas y los carbohidratos, para una absorción óptima en el sistema digestivo inmaduro del recién nacido.

Estas enzimas trabajan en sinergia con otros componentes proteicos, como la lactoferrina, conocida por sus propiedades bacteriostá-

ticas y la capacidad para unirse al hierro, con lo que ayuda a prevenir infecciones y promover la salud inmunológica del bebé. Desde una perspectiva inmunológica, la leche materna está repleta de componentes inmunomoduladores, incluyendo anticuerpos como la inmunoglobulina A (IgA) secretora, que protege al bebé contra infecciones bacterianas y virales al fortalecer su sistema inmunológico aún en desarrollo. Asimismo, las citocinas y otras proteínas con actividad inmunomoduladora contribuyen a regular la respuesta inmunitaria del lactante y le proporcionan una protección adicional durante los primeros meses de vida, cuando su sistema inmunológico es más vulnerable.

La mucina y las proteínas de la membrana del glóbulo graso protegen la mucosa intestinal, promueven la maduración de la microbiota intestinal y ayudan a modular la respuesta inflamatoria, lo que contribuye a una mejor salud intestinal y a la prevención de enfermedades gastrointestinales.[18] Los aminoácidos totales (AAT) están compuestos por aminoácidos que contribuyen tanto al nitrógeno proteico (aminoácidos unidos a la proteína) como al nitrógeno no proteico (NPN). Una gran proporción (alrededor del 20 al 25 %) del nitrógeno total en la leche materna es nitrógeno no proteico. Los aminoácidos libres representan del 8 al 22 % del NPN y del 5 al 10 % del AAT. La taurina, el ácido glutámico y la glutamina son los aminoácidos libres más abundantes en la leche materna, y el ácido glutámico y la glutamina comprenden casi el 50 % del total de aminoácidos libres.[20]

Es importante destacar el papel del triptófano como precursor de la serotonina (neurotransmisor cuyo déficit provoca una alteración de los patrones del sueño), la cisteína y su actividad prebiótica, y la taurina como aminoácido libre abundante en el cerebro humano durante los primeros meses de vida.[18-20]

Microbioma de la leche materna

El microbioma de la leche materna se empezó a estudiar desde hace 20 años, al demostrarse la presencia de bacterias comensales en ella, incluyendo bacterias potencialmente probióticas que contribuyen a la colonización intestinal del lactante. Aunque los resultados varían entre estudios, se ha identificado un conjunto central de bacterias, incluyendo géneros como *Staphylococcus, Streptococcus, Serratia, Pseudomonas, Corynebacterium, Ralstonia, Propionibacterium, Sphingomonas, Bradyrhizobium, Bifidobacterium, Balutia, Brevundimonas, Flavobacterium, Enterococcus, Acinetobacter, Rothia, Cutibacterium, Veillonella, Bacteroides, Elizabethkingia, Variovorax, Lactobacillus, Stenotrophomonas, Chryseobacterium, Enterobacter, Massilia, Rheinheimera, Agrobacterium, Rhodospirillaceae, Vogesella,* y *Nocardioides*.

Al parecer, las bacterias generan compuestos bioactivos, tales como poliaminas, vitaminas, péptidos, mucinas y ácidos grasos de cadena corta. Además, las bacterias lácticas absorben oxígeno en el intestino, y crean un entorno anaeróbico beneficioso para otras cepas bacterianas intestinales, como las bifidobacterias, después del destete. La microbiota de la leche también contribuye al desarrollo del sistema inmunológico y compite activamente con patógenos. Un ejemplo de esta competencia es el *Staphylococcus* presente en la leche materna. Ciertas especies, como el *Staphylococcus epidermidis*, forman parte de la microbiota natural de los lactantes.[21-24]

Alimentación complementaria entre los seis y los doce meses

El inicio de la alimentación complementaria en niños alimentados con leche materna exclusiva es a partir de los seis meses por sus infinitos beneficios a corto y largo plazo. En niños con alimentación mixta o

fórmula, podría realizarse entre los cuatro y los seis meses, si cumplen algunos requisitos, como la intención de alimentación, sostén cefálico, sedestación y ausencia de problemas de seguridad durante la deglución.[25] La alimentación perceptiva durante la primera infancia es esencial para desarrollar hábitos alimenticios saludables. Algunos principios de la alimentación perceptiva incluyen: involucrar los sentidos en la experiencia alimentaria, asegurar que el niño esté cómodo y seguro, integrarlo en la dinámica familiar al comer, crear un ambiente acogedor, libre de distracciones y sin pantallas, elegir alimentos saludables variados en texturas y sabores, establecer rutinas coherentes para las comidas e identificar las señales de hambre y satisfacción.

Asimismo, resulta crucial exponer al niño de manera repetida y variada a los alimentos para promover su aceptación y ser ejemplo como modelo a seguir.[26] Según las declaraciones del consenso de alimentación complementaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COCO) de 2023, se recomienda que los médicos inicien alimentos con alta biodisponibilidad de hierro, zinc, calcio, vitamina A y folato, en varios grupos de alimentos como carnes rojas, vísceras y cereales infantiles fortificados sin azúcar añadida.

Además, con un acuerdo del 95 %, se sugiere introducir nuevos alimentos cada día para diversificar la dieta del lactante, sin retrasar nuevos alimentos más allá de tres días, lo que garantiza la inclusión de alimentos de las categorías básicas y sabores esenciales. Para garantizar una ingesta adecuada, se sugiere proporcionar entre tres y cuatro cucharadas a lactantes de seis a ocho meses; cuatro a ocho cucharadas entre los nueve y once meses, y ocho a doce cucharadas entre los doce y veintitrés meses. Respecto a los alimentos potencialmente alergénicos, "retardar la introducción de un alimento no evita la alergia a este". Con un acuerdo del 86 %, se debe introducir una variedad de ellos al menos dos veces para lograr la tolerancia inmunológica. Entre ellos se incluyen el huevo completo (yema y clara), pescado, trigo, maní, soya,

mariscos y derivados lácteos, independientemente de la presencia de alergias conocidas.[27]

Hierro

La deficiencia de hierro es un problema grave y frecuente; afecta a 2000 millones de personas y hasta al 50 % de las mujeres embarazadas.[28] Sin embargo, en los niños colombianos, según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN), el problema podría ser más grave: en 2010, la prevalencia de anemia entre los seis y los doce meses fue del 59,7 % y en 2015 empeoró a 62,5 %. El promedio nacional para niños entre seis meses y cinco años fue de 24,7 %.[29-30] El hierro es esencial para la neurogénesis, el desarrollo y la mielinización adecuados. La anemia se ha asociado con retrasos en el desarrollo neurocognitivo, con consecuencias a largo plazo. Por tanto, la prevención de la deficiencia de hierro durante los períodos pre y posnatales es importante, ya que la anemia materna podría tener una reducción significativa en los volúmenes del hipocampo fetal, correlacionada con la severidad de la anemia materna.[31]

Se ha encontrado que la deficiencia de hierro materna en la semana 34 de gestación se ha asociado con puntuaciones motoras compuestas más bajas a los 18 meses, y que los hijos de madres con deficiencia de hierro en el parto tenían puntuaciones cognitivas, de lenguaje receptivo, expresivo y compuesto más bajas.[32] Por otro lado, se han analizado las latencias absolutas de la respuesta auditiva del tronco cerebral en lactantes con y sin anemia por deficiencia de hierro. Se observó una latencia interpicos prolongada de los picos III-V e I-V a 50 y 30 dBnHL, por lo cual el desarrollo funcional del sistema auditivo parece estar afectado por la deficiencia de hierro.[33] En el mismo sentido, se ha evaluado el efecto de la anemia por deficiencia de hierro en los potenciales evocados visuales en niños de entre 6 y 24 meses

de edad. En ambos ojos, cada una de las tres ondas mostró latencias más prolongadas ($p < 0,05$) en el grupo anémico en comparación con el grupo de control.[34] Los participantes con deficiencia crónica y severa de hierro en la infancia tuvieron un desempeño inferior en funciones ejecutivas mediadas por el fronto-estriado, incluyendo control inhibitorio, cambio de conjunto y planificación. También mostraron un deterioro en una tarea de memoria de reconocimiento basada en el hipocampo.[35]

Otra evidencia disponible ha mostrado que la deficiencia de hierro durante las primeras etapas de la vida puede incrementar el riesgo de sufrir diversas enfermedades psiquiátricas. Estudios han identificado a 2957 pacientes con deficiencia de hierro, quienes muestran un mayor riesgo de padecer trastorno depresivo unipolar, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de tic, así como retraso del desarrollo y mental.[36] Se pensaría que la suplementación podría revertir todos los efectos negativos, por lo cual se han desarrollado ensayos clínicos controlados que han concluido que la suplementación temprana con hierro en lactantes con bajo peso al nacer no afecta las funciones cognitivas a los 3,5 años de edad. Esto sugiere que el daño causado podría ser irreversible.[37]

En la alimentación complementaria, se sugiere proporcionar entre 0,9 y 1,3 mg/kg/día de hierro, inicialmente a través de alimentos naturales y, en caso de no ser factible, mediante alimentos enriquecidos. Para la administración profiláctica farmacológica, se sugiere hierro oral, 1 – 2 mg/kg/día, en los periodos sensibles al hierro.[27] Se deben anticipar los niños en riesgo para su administración profiláctica. Es recomendable derivar a la Ruta Integral de Atención en Salud para la población con riesgo o presencia de alteraciones nutricionales.

Estos factores de riesgo incluyen hijos de madres sin control prenatal durante el embarazo, con bajo peso al inicio de la gestación o con IMC < 20 durante la gestación, así como aquellos con pobre adherencia

a la suplementación con hierro, madres adolescentes, anemia durante la gestación y período intergenésico corto. También se deben considerar los antecedentes de bajo peso para la edad gestacional o delgadez durante el período de lactancia de las madres, así como la falta de suplementación con hierro durante la gestación, antecedentes de prematuridad o bajo peso al nacer, pinzamiento precoz del cordón umbilical, consumo de leche de vaca u otros alimentos sin suplementos de hierro en los primeros seis meses, deficiencia en la alimentación complementaria con alimentos ricos en hierro, rezago en el crecimiento, infecciones recurrentes o antecedentes de infección controlada en el último mes, pertenencia a un grupo étnico o a una zona endémica de parasitosis, y exposición a contaminación por metales pesados como plomo y mercurio.[38]

Alimentación de uno a cinco años

El enfoque del plato saludable para la familia colombiana no se limita a enumerar grupos de alimentos; es una estrategia completa que educa y estimula la participación de la familia en la selección y preparación de comidas. Se destaca la frescura y variedad de alimentos, que fomenta una dieta diversificada que asegura nutrientes esenciales para la salud. Además, al incluir actividad física y consumo de agua, se enfatiza la importancia de un estilo de vida equilibrado. Las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABAS) para la población colombiana profundizan en los principios de una alimentación balanceada y ofrecen orientación detallada.[39]

La fibra dietética, que comprende las partes comestibles de las plantas o carbohidratos análogos que resisten la digestión en el intestino delgado humano y fermentan parcial o completamente en el intestino grueso, se divide en soluble e insoluble, cada una con sus propios beneficios para la salud. La fibra soluble, que se encuentra en alimen-

tos como la avena, la cebada y algunas frutas y verduras, se disuelve en agua para formar una sustancia gelatinosa que ayuda a reducir los niveles de colesterol y glucosa en la sangre. Por otro lado, la fibra insoluble, presente en granos enteros, nueces y muchas verduras, agrega volumen a las heces, lo que facilita el movimiento a través del sistema digestivo y previene el estreñimiento.

Consumir al menos 0,5 g/kg de peso corporal de fibra se asocia con una disminución significativa en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y cáncer colorrectal, entre otros beneficios. La evidencia muestra una relación dosis-respuesta en la que la ingesta óptima diaria de fibra es entre 25 g y 29 g. Las recomendaciones para aumentar la ingesta de fibra dietética se respaldan en investigaciones como las de la American Academy of Pediatrics y los estudios de metaanálisis publicados en *The Lancet*.[40,42]

El huevo completo es una opción nutritiva y versátil, rica en proteínas, grasas saludables y otros nutrientes esenciales. Una porción de huevo completo, aproximadamente 55 gramos, proporciona alrededor de 80 calorías, 5,2 gramos de grasas, 0,4 gramos de carbohidratos y 6,9 gramos de proteínas. Además, estudios a largo plazo, que han seguido a más de 5,54 millones de personas-año durante más de 32 años, han demostrado que el consumo moderado de huevos, incluso hasta uno al día, no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en general. Estos resultados respaldan la inclusión del huevo como parte de una dieta equilibrada y sugieren que su consumo moderado puede ser beneficioso para la salud en la mayoría de las poblaciones.[43]

El consumo habitual de leche y productos lácteos ha sido objeto de discusión reciente. Se ha observado que el consumo diario de estos alimentos puede reducir la incidencia de hipertensión arterial (HTA) en un rango del 8 % al 13 %, mientras que la ingesta de productos lácteos bajos en grasa se relaciona con una disminución del 16 % en el riesgo de HTA. Además, beber al menos 200 ml de leche al día puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en un 6 %.

En el caso de un consumo elevado de productos lácteos, es decir, 4,2 porciones al día, se ha observado una reducción del 13 % en el riesgo de HTA en adultos. Estas recomendaciones coinciden con las pautas de consumo de leche según la edad, que varían desde 2 tazas (480 ml) para niños de 2 a 3 años, hasta 3 tazas (720 ml) para adolescentes de 9 a 18 años. Esto resalta la importancia de incluir leche y productos lácteos en la dieta diaria en diferentes etapas de la vida.[39]

Para promover la salud cardiovascular, se aconseja aumentar la ingesta de grasas poliinsaturadas, presentes en alimentos como el aceite de oliva, los frutos secos, las semillas y el pescado. Se recomienda consumir pescado de tipo blanco de 3 a 4 veces por semana y de tipo azul al menos 2 veces por semana, debido a su alto contenido en ácidos grasos omega-3, beneficiosos para el corazón. Además, es aconsejable usar aceites vegetales, especialmente de oliva, al cocinar, ya que son ricos en grasas poliinsaturadas y contribuyen a la salud cardiovascular. Se pueden emplear técnicas de cocción simples como hervido, plancha y horno para preparar los alimentos, que preservan su valor nutricional y reducen al mínimo la adición de grasas saturadas o trans durante el proceso de cocción. Se recomienda que las grasas saturadas representen menos del 10 % de las calorías totales diarias.

Es esencial eliminar las grasas trans de la dieta, que se encuentran en alimentos como la comida rápida, los alimentos fritos, los snacks, los alimentos procesados, las papas fritas, las palomitas de maíz para microondas y la margarina. Además, se recomienda quitar la grasa visible de las carnes y optar por cortes magros, así como retirar la piel del pollo antes de cocinarlo. Reducir el consumo de embutidos y elegir opciones más magras también contribuye a una alimentación equilibrada y saludable.[39] Estas prácticas ayudan a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y promueven un estilo de vida más saludable en general.

De igual forma, existen varias opciones saludables de alimentos ricos en hierro de origen no animal para aquellos que buscan aumen-

tar su ingesta de este mineral. Las lentejas, por ejemplo, son una excelente fuente de hierro no hemo y una opción nutritiva, especialmente para personas que siguen dietas vegetarianas o veganas. Asimismo, las espinacas, aunque contienen hierro en cantidades menores que las carnes, son una valiosa fuente de este mineral, además de ofrecer otros nutrientes esenciales. Las almendras, reconocidas por sus grasas saludables, fibra y proteínas, también proporcionan hierro, lo que las convierte en una opción versátil y conveniente para incluir este mineral en la dieta diaria. Estas alternativas no solo ofrecen hierro, sino también una variedad de otros nutrientes beneficiosos para la salud.

Beneficios

Los primeros 2000 días de vida se conocen como un período crítico de desarrollo que puede influir en los resultados de salud a lo largo de la vida.[1] Los patrones alimentarios adquiridos durante la infancia tienden a perdurar en la edad adulta, por lo que es fundamental establecer hábitos alimenticios saludables desde una edad temprana. Una dieta equilibrada y diversificada durante los primeros años puede sentar una base sólida para la adopción de hábitos alimenticios saludables a lo largo de la vida (figura 1).[44-47] Asegurar una nutrición óptima durante este período es fundamental para el crecimiento saludable, pues proporciona los nutrientes esenciales necesarios para el desarrollo de un sistema inmunológico adecuado, huesos fuertes y músculos sanos, lo que reduce la incidencia de enfermedades infecciosas y promueve una buena salud.[47]

En cuanto al desarrollo cognitivo, la nutrición en la primera infancia está estrechamente vinculada con el desarrollo cerebral; nutrientes como el hierro, el zinc, los ácidos grasos poliinsaturados, las vitaminas A, B, D y E son esenciales para el desarrollo neuronal y la función cognitiva, pues mejoran la capacidad de aprendizaje, la memoria y el potencial a futuro de cada ser humano.[16.]

Además, una buena nutrición influye en el desarrollo social y emocional, en el desarrollo de habilidades sociales y emocionales, mayor autoestima y menos problemas de comportamiento, incluida la depresión.[47] Asimismo, una nutrición adecuada durante los primeros 2000 días puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares entre los 20 y 60 años, ya que la formación de hábitos alimenticios saludables desde una edad temprana puede tener efectos protectores a largo plazo.[47]

En un contexto más amplio, educar a la población y a las familias podría garantizar una nutrición adecuada para todos los niños y contribuir a la creación de comunidades más saludables. Sin embargo, se requieren estudios longitudinales que evalúen los resultados de salud durante períodos prolongados, para comprender los efectos a largo plazo de las exposiciones tempranas a la vida de la alimentación en los primeros 2000 días.[48-49] Iniciativas como la de Ciudades Amigas de la Infancia de UNICEF, NSW Health y la Nueva Agenda Urbana de las Naciones Unidas promueven entornos urbanos que apoyen el acceso a alimentos nutritivos y la educación sobre nutrición, que benefician tanto a los individuos como a las poblaciones.

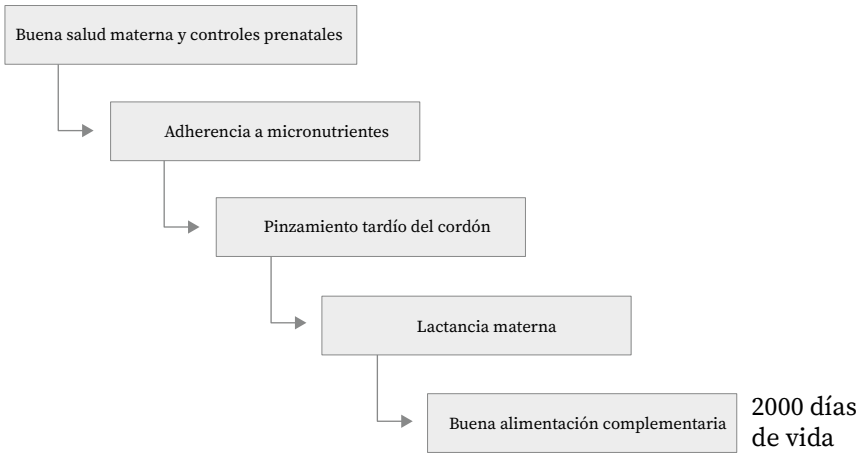
Fomentar la nutrición adecuada durante los primeros 2000 días de vida es crucial no solo para el desarrollo individual de los niños, sino también para la construcción de comunidades más saludables y prósperas. Las políticas y programas que apoyan la alimentación saludable desde la concepción hasta los cinco años tienen el potencial de generar beneficios duraderos a nivel local e internacional.[48-49]

La mayoría de evidencia científica se sigue construyendo: se requieren entornos observables de cuidado infantil para evaluar comportamientos alimentarios saludables y se destaca la necesidad de transformar los sistemas alimentarios hacia la sostenibilidad, que involucre a múltiples actores y aborde las desigualdades alimentarias para promover hábitos alimentarios y de actividad física positivos que

perduren a lo largo de toda la vida. Aunque gran parte de la investigación se ha centrado en el papel de las madres en la promoción de estos comportamientos, es esencial ampliar este enfoque para investigar también el rol de los padres, cuidadores y de la familia. Esta ampliación del enfoque puede enriquecer nuestra comprensión sobre cómo la familia en su totalidad puede contribuir de manera significativa a la adopción de hábitos saludables desde las primeras etapas del desarrollo infantil.[44-50]

Figura 1.

Estrategias durante los primeros 2000 días de vida



Adaptado de Love et al.[1]; Zhu y Dingess[18]; Vázquez-Frias et al.[27]; Radlowski y Johnson[28]; Comité Técnico Nacional de Guías Alimentarias et al.[39]; Zheng et al.[49]

Conclusiones

Una nutrición adecuada durante los primeros 2000 días de vida, desde la concepción hasta los cinco años, conlleva una serie de beneficios notables para el desarrollo físico, cognitivo y emocional de los niños,

que incluye un crecimiento óptimo, desarrollo cerebral saludable y fortalecimiento del sistema inmunológico. Esta alimentación proporciona los nutrientes esenciales necesarios para un crecimiento óptimo, reduce el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles hasta la edad adulta, establece hábitos alimenticios saludables y contribuye al desarrollo cognitivo y emocional, que implanta patrones que perduran durante la vida y promueven las bases para una vida saludable. Esto prepara el camino para que los seres humanos tengan una vida productiva en el futuro y desarrollen todo su potencial. En ese orden, se necesita la implementación de políticas educativas y marcos normativos de la nutrición durante los primeros 2000 días de vida para alcanzar este objetivo.

Referencias

1. Love P, Laws R, Adam M, Esdaile E, Campbell KJ. A call for joined-up action to promote nutrition across the first 2000 days of life using a food systems approach. Public Health Res Pract. 2022 Oct 12;32(3):3232226. doi: 10.17061/phrp3232226. PMID: 36220562.
2. Hall E, Panepinto R, Bowman EK. Preconception Care for the Patient and Family. Nurs Clin North Am. 2018 Jun;53(2):169-176. doi: 10.1016/j.cnur.2018.01.012. PMID: 29779511.
3. Ministerio de Salud y Protección Social y Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Protocolo de atención preconcepcional. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud; 2014 ISBN: 978-958-8735-65-8
4. Byerley BM, Haas DM. A systematic overview of the literature regarding group prenatal care for high-risk pregnant women. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):329. doi:10.1186/s12884-017-1522-2

5. Andrade-Romo Z, Heredia-Pi IB, Fuentes-Rivera E, alcalde-Rabanal J, Cacho LBB, Jurkiewicz L, Darney BG. Group prenatal care: effectiveness and challenges to implementation. Rev Saude Publica. 2019 Sep 30;53:85. doi: 10.11606/s1518-8787.2019053001303. PMID: 31576945.
6. Rodríguez-Gallego I, Leon-Larios F, Corrales-Gutierrez I, González-Sanz JD. Impact and effectiveness of group strategies for supporting breastfeeding after birth: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 4;18(5):2550. doi: 10.3390/ijerph18052550. PMID: 33806469.
7. Rativa Alberto D, Camacho Cruz J, Cruz Rojas JD, Castellanos Montenegro LC. Experiencia de telesalud en programa lactancia materna domiciliaria durante la pandemia por COVID-19. Rev Cubana Pediatr. 2023;95:3956. Disponible en: https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/3956
8. Patel A, Kuhite P, Puranik A, Khan SS, Borlar J, Dhande,L. Effectiveness of weekly cellphone counsellingcalls and daily text messages to improve breastfeeding indicators. BMC Pediatr. 2018;18(1):337. doi:10.1186/s12887-018-1308-3
9. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. PMID: 22371471.
10. Comité de Lactancia Materna, Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/201202-recomendaciones-lactancia-materna.pdf
11. Aguilar-Cordero MJ, Baena-García L, Sánchez-López AM, et al. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño: revisión sistemática. Nutr Hosp. 2016; 33(2): 482-493. doi: 10.20960/nh.526

12. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. Rev Chil Pediatr. 2017;88(1):07-14. doi:10.4067/S0370-41062017000100001
13. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015 Dec;104(467):14-9. doi: 10.1111/apa.13139. PMID: 26211556.
14. Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. Pediatrics. 2010 May;125(5):e1048-56. doi: 10.1542/peds.2009-1616. PMID: 20368314.
15. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human milk oligosaccharides and immune system development. nutrients. 2018 Aug 8;10(8):1038. doi: 10.3390/nu10081038. PMID: 30096792.
16. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Nov;47 Suppl 2:S41-4. doi: 10.1097/01.mpg.0000338811.52062.b2. PMID: 18931599.
17. Matencio Hilla E., Abellán Ballesta P., Romero Braquehais F. Funcionalidad y recomendaciones nutricionales de ácidos grasos esenciales y sus derivados en la alimentación del lactante a partir de los 6 meses de edad. Enferm Glob. 2012 Ene; 11(25):367-380. doi:10.4321/S1695-61412012000100022.
18. Zhu J, Dingess KA. The functional power of the human milk proteome. Nutrients. 2019 Aug 8;11(8):1834. doi: 10.3390/nu11081834. PMID: 31398857.
19. Koletzko B. Human milk lipids. Ann Nutr Metab. 2016;69 Suppl 2:28-40. doi: 10.1159/000452819. PMID: 28103608.
20. Zhang Z, Adelman AS, Rai D, Boettcher J, Lőnnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review. Nutrients. 2013 Nov 26;5(12):4800-21. doi: 10.3390/nu5124800. PMID: 24288022.

21. Yi DY, Kim SY. Human breast milk composition and function in human health: from nutritional components to microbiome and MicroRNAs. Nutrients. 2021 Sep 2;13(9):3094. doi: 10.3390/nu13093094. PMID: 34578971.
22. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics inhuman milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. Br J Nutr. 2014 Oct 14;112(7):1119-28. doi: 10.1017/S0007114514001949. PMID: 25160058.
23. Camacho-Cruz J., Castañeda-Gutierrez LD., Mongui-Gutierrez D, et al. Probióticos: una mirada al mecanismo de acción y aplicaciones clínicas en Pediatría. Rev Cient Salud Uninorte. 2022;38(3):891–918. doi:10.14482/sun.38.3.618.92
24. González-Rodríguez RI, Jiménez-Escobar I, Gutiérrez-Castrellón P. Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud humana. Gac Med Mex. 2020; 156(Suppl 3):58-66. doi:10.24875/gmm.m20000439
25. American Academy of Pediatrics. Complementary Feeding. En: Kleinman RE, Greer F, editors. Pediatric nutrition. 7th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2014. p.123-34.
26. Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN). Alimentación perceptiva. Infografías informativas [Internet]. Disponible en: https://laspghan.org/2024/index.php/comunidad/para-pacientes/infografias
27. Vázquez-Frias R, Ladino L, Bagés-Mesa M.C, et al. Consenso de alimentación complementaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: COCO 2023, Rev Gastroenterología de Mex, 2023;88(1):57–70. doi:10.1016/j.rgmx.2022.11.001.

28. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. Front Hum Neurosci. 2013 Sep 23;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585. PMID: 24065908.
29. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Universidad Nacional de Colombia, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN). 2015. Bogotá: Minsalud; 2017.
30. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Resumen ejecutivo: Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN) 2010. Bogotá: ICBF; 2011.
31. Basu S, Kumar D, Anupurba S, Verma A, Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. J Perinatol. 2018 Mar;38(3):233-239. doi: 10.1038/s41372-017-0023-5. PMID: 29234149.
32. Berglund SK, Torres-Espínola FJ, García-Valdés L, Segura MT, Martínez-Zaldívar C, Padilla C, et al. The impacts of maternal iron deficiency and being overweight during pregnancy on neurodevelopment of the offspring. Br J Nutr. 2017 Oct;118(7):533-40. doi: 10.1017/S0007114517002410. PMID: 28965494.
33. Sundagumaran H, Seethapathy J. Auditory brainstem response in infants with iron deficiency anemia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019 Feb;117:78-81. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.11.017. PMID: 30579094.
34. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma S. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. Brain Dev. 2010 Mar;32(3):213-6. doi: 10.1016/j.braindev.2009.02.009. PMID: 19327925.
35. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in ex-

ecutive function and recognition memory. Nutr Neurosci. 2010 Apr;13(2):54-70. doi: 10.1179/147683010X1261146076368 9. PMID: 20406573.

36. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, Chen TJ, Bai YM. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. BMC Psychiatry. 2013 Jun 4;13:161. doi: 10.1186/1471-244X-13-161. PMID: 23735056.
37. Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, Hernell O, Domellöf M. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):47-55. doi: 10.1542/peds.2012-0989. PMID: 23230066.
38. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3280 de 2018. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3280-de-2018.pdf
39. Comité Técnico Nacional de Guías Alimentarias, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Gobierno de Colombia. Plato saludable de la familia colombiana, guías alimentarias basadas en alimentos (GABA). Bogotá: FAO; 2015.
40. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Pediatric nutrition handbook. 4th ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics; 1998
41. Bustos AE, et al. Recomendaciones y efectos de la fibra dietaria en niños. Rev Chil Nutr. 2020;47(3):457-62. doi: 10.4067/S0717-75182020000300457
42. Reynolds A, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019;393(10170):434-445

43. Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y, Schwab AL, Stampfer MJ, Sacks FM, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. BMJ. 2020 Mar 4;368:m513. doi: 10.1136/bmj.m513. PMID: 32132002.
44. Laws R, Adam M, Esdaile E, Love P, Campbell KJ. What Works to Improve Nutrition and Food Sustainability across the First 2000 Days of Life: A Rapid Review. Nutrients. 2022 Feb 9;14(4):731. doi:10.3390/nu14040731. PMID: 35215381.
45. Taki S, Wen LM, He G. Editorial: exploring obesity risk, prevention, and research innovation in the first 2000 days of life. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 7;13:1040328. doi:10.3389/fendo.2022.1040328. PMID: 36277709.
46. Mendoza Diaz A, Brooker R, Cibralic S, Murphy E, Woolfenden S, Eapen V. Adapting the 'First 2000 days maternal and child healthcare framework' in the aftermath of the COVID-19 pandemic: ensuring equity in the new world. Aust Health Rev. 2023 Feb;47(1):72-76. doi: 10.1071/AH22228. PMID: 36657451.
47. 47. NSW Health. The first 2000 days framework. Policy directive. PD2019_008. 2019 Feb 7. Disponible en: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2019_008.pdf
48. McIntyre E, Prior J, Catling C, Legg R, Vilcins D, Frawley J, et al. Urban environmental exposures during the first 2000 days of life as a foundation for health across the life-course: a scoping review. Public Health Res Pract. 2023 Dec 6;33(4):3342334. doi: 10.17061/phrp3342334. PMID: 38052201
49. Zheng M, He G, Taki S, Wen LM. Editorial: exploring obesity risk, prevention, and research innovation in the first 2000 days of life, volume II. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 5;15:1372551. doi: 10.3389/fendo.2024.1372551. PMID: 38375200.

50. Hodgins M, Samir N, Woolfenden S, Hu N, Schneuer F, Nassar N, Lingam R. Alpha NSW: what would it take to create a state-wide paediatric population-level learning health system? Health Inf Manag. 2023 Jul 7:18333583231176597. doi: 10.1177/18333583231176597. PMID: 37417664.

Parte I

5.
Alimentación complementaria

María Catalina Bagés Mesa
Liliana Ladino
Rodrigo Vázquez Frías
Vanessa Hernández Rosiles
Katia Rodríguez Saldaña
Erika Ochoa Ortiz

Introducción

Los primeros 2000 días de vida, desde la concepción hasta los cinco años, constituyen un periodo crítico en el que la alimentación y la nutrición pueden influir en el desarrollo y la salud para el resto de la vida. La leche humana es la mejor opción de alimentación por sus beneficios a corto y largo plazo; tiene un impacto positivo en la supervivencia de los lactantes, no solo por el aporte energético y de nutrientes, sino por los factores inmunológicos protectores.[1]

Las más recientes recomendaciones sobre alimentación complementaria (AC) fueron publicadas a inicios de 2023 por la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).[2] Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó a finales del mismo año su último posicionamiento con siete recomendaciones, de las cuales LASPGHAN manifestó oposición a dos de ellas, que serán discutidas a lo largo de este capítulo.[3]

La AC puede definirse como la inclusión de cualquier alimento líquido o sólido diferente a la leche humana o a la fórmula infantil, dependiendo de la referencia consultada (tabla 1).

Tabla 1.

Definiciones de alimentación complementaria

Organización	Año	Definición
OMS4	2023	El proceso de ofrecer alimentos cuando la leche materna o la fórmula láctea, por sí sola, no son suficientes para cubrir los requerimientos nutricionales. Generalmente comienza a los 6 meses y continúa hasta la edad de 23 meses, aunque la lactancia puede continuar más allá de este periodo.
LASPGHAN5	2023	Alimentación de los lactantes que complementa a la lactancia materna o, en su defecto, a la lactancia con un sucedáneo de la leche materna. Es un proceso que va más allá de simplemente una guía sobre qué y cómo introducir los alimentos.
AAP5	2019	Aporte de nutrientes y energía contenida en los alimentos líquidos, sólidos o semisólidos en adición a la leche materna o fórmula.
ESPGHAN6	2017	Todos los alimentos sólidos y líquidos diferentes a la leche materna o la fórmula infantil.

Dentro de las razones relevantes para el inicio de la alimentación complementaria se encuentran la progresión del crecimiento físico, la necesidad del cierre de brechas nutricionales, la importancia de reducir las dificultades en la alimentación favoreciendo las experiencias con nuevos sabores y texturas, la tolerancia oral y programación inmunológica por la interacción nutrientes-microbiota y sistema inmunológico, y la programación metabólica que disminuya la posibilidad de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles a corto y largo plazo.[7]

La alimentación perceptiva se basa en las señales de hambre y saciedad emitidas por el niño, el reconocimiento de estas, la respuesta acertada del cuidador, y, finalmente, la reacción predecible del niño.[8] El grupo de trabajo de nutrición infantil de LASPGHAN publicó una

infografía en sus redes sociales (@nutrilaspghan) con los 12 principios de la alimentación complementaria perceptiva. Este material está disponible de manera gratuita para ser utilizado por profesionales de la salud en su práctica diaria, sin que se realice ninguna modificación al documento, lo cual lo convierte en una herramienta útil para entregar a la familia desde aproximadamente un mes antes de iniciar la alimentación complementaria perceptiva.

Las cinco preguntas más comunes en la consulta de alimentación complementaria son ¿cuándo iniciar?, ¿con qué?, ¿qué cantidad?, ¿con qué frecuencia? y ¿cómo? Para ello, el consenso de alimentación complementaria (COCO) de la LASPGHAN presenta 33 declaraciones consensuadas que dan respuesta a todas estas preguntas.

¿Cuándo iniciar la alimentación complementaria?

Las declaraciones número 3, 5, 6 y 7 de COCO LASPGHAN responden a esta pregunta. Se recomienda iniciar la AC a los seis meses en lactantes sanos que reciben leche humana de manera exclusiva, y se puede iniciar entre los cuatro y los seis meses en aquellos que hayan recibido fórmula infantil parcial o total. El peso del lactante no debe condicionar el inicio o retraso de la AC. En los prematuros, se recomienda iniciar la AC en el mismo rango de edad corregida que los lactantes que reciben fórmula láctea.

¿Con qué alimentos iniciar y mantener la alimentación complementaria?

Las declaraciones número 8, 9, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 30, 31 y 32 de COCO LASPGHAN responden a esta pregunta. La AC para lactantes a término y pretérmino debe iniciarse y mantenerse con alimentos con

alta biodisponibilidad de hierro, zinc, calcio, vitamina A y ácido fólico. La LASPGHAN recomienda ofrecer alimentos fuente o alimentos fortificados como los cereales infantiles sin azúcar añadida, al igual que lo recomienda la AAP; sin embargo, esto difiere de lo recientemente publicado por la OMS en su recomendación número 6.

Los alimentos considerados potencialmente alergénicos, como huevo, pescado, trigo, maní, soya, maíz, mariscos, lácteos y, recientemente incluido por la FDA, el sésamo,[9] pueden introducirse desde el inicio de la AC en todos los lactantes. El maní y el huevo cocido, junto con la clara y la yema, deben introducirse en el primer mes de iniciada la AC. Durante este periodo, las únicas bebidas que debe recibir el lactante son leche humana o fórmula infantil y agua natural potable. Los jugos naturales e industrializados, bebidas con azúcares añadidos o edulcorantes, bebidas con cafeína, aromáticas, gaseosas, bebidas vegetales, caldos y sopas con menos de ¾ de alimentos sólidos, no se deben recomendar durante esta etapa. Asimismo, se desaconseja ofrecer alimentos que contengan azúcar añadida o miel de cualquier tipo. La sal, por su parte, debe restringirse durante los primeros doce meses de vida, y solo se considera aceptable en las preparaciones después del año. La utilización de especias para la preparación de alimentos se sugiere después de que el lactante haya sido expuesto varias veces al sabor original de los alimentos.

¿Qué cantidad ofrecer durante la alimentación complementaria?

Las declaraciones número 13, 16 y 26 de COCO LASPGHAN responden a esta pregunta. Desde el inicio de la AC, se recomienda ofrecer tres tiempos de comida; los refrigerios dependerán de la ingesta posterior. Es importante que los cuidadores comprendan que los lactantes tienen una capacidad gástrica limitada y, por lo tanto, necesitan ser alimentados con porciones y volúmenes apropiados a su edad y etapa de de-

sarrollo, con la frecuencia necesaria para satisfacer sus necesidades nutricionales.10 Las cantidades sugeridas para los alimentos sólidos, al igual que para el agua, se presentan en la tabla 2.

Tabla 2.

Cantidades sugeridas durante la alimentación complementaria

Cantidades sugeridas durante la alimentación complementaria		
Edad (meses)	Onzas diarias	Cucharadas diarias
6 – 8	2 – 5	9 – 12
9 – 11	8 – 10	12 – 24
12 – 23	15 – 20	24 – 36
1 cucharada = 15 gr. 1 onza = 30 ml.		

¿Con qué frecuencia ofrecer los alimentos en alimentación complementaria?

Las declaraciones número 10, 11, 12, 14, 15 y 21 de COCO LASPGHAN responden a esta pregunta. A diferencia de lo que durante años se ha enseñado en las escuelas y universidades, en la actualidad un alimento nuevo puede introducirse diariamente, sin que se retrase más allá de cada tres días. Todos los cinco sabores —ácido, amargo, salado, dulce y umami— deben haber sido reconocidos por el lactante durante el primer mes de inicio de la alimentación complementaria, independientemente del tipo de alimentación que haya recibido durante los primeros meses. Asimismo, se espera que se hayan ofrecido al menos dos alimentos de cada uno de los cuatro grupos: cereales, proteínas, frutas y verduras. La frecuencia de exposición de cada alimento nuevo debe ser mínima de 10 y hasta 15 veces, dependiendo del tipo de alimentación recibida en los primeros meses. Esto incluye, por ende, la exposición diaria a frutas y verduras para lograr su mayor aceptación. En el caso de los alimentos considerados potencialmente alergénicos,

mencionados previamente, deben ofrecerse al menos dos veces por semana para inducir y mantener la tolerancia inmunológica.

¿Cómo ofrecer los alimentos durante la alimentación complementaria?

Las declaraciones número 17, 18, 23 y 24 de COCO LASPGHAN responden a esta pregunta. La transición de texturas —purés, papillas, grumos y sólidos blandos— es uno de los componentes de la alimentación complementaria perceptiva, pues permite que el cuidador reconozca las habilidades del lactante para alimentarse progresivamente. Antes de los diez meses, el lactante debe aceptar todas las diferentes texturas para evitar aversiones alimentarias. Enfoques como el BLW (*Baby-Led Weaning*) y BLISS (*Baby-Led Introduction to SolidS*), al igual que la alimentación complementaria vegetariana, deben ser guiados por profesionales de la salud capacitados, y los padres deben ser conscientes de los riesgos que pueden conllevar estos enfoques. Por su parte, los regímenes de alimentación como el vegano, crudivegano y macrobiótico se desaconsejan en el periodo de AC.

Referencias

1. UNICEF (2019). Estado mundial de la Infancia 2019: niños, alimentos y nutrición: crecer bien en un mundo en transformación. Nueva York: Unicef,
2. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, et al. Epigenetic effects of human breast milk. Nutrients. 2014 Apr 24;6(4):1711–1724. doi: 10.3390/nu6041711
3. Vázquez-Frias R, Ladino L, Bagés-Mesa MC, et al. Consensus on complementary feeding from the Latin American Society

for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: COCO 2023. Rev Gastroenterol Mex 2023;88(1):57-70. doi: 10.1016/j.rgmxen.2023.01.005.

4. World Health Organization. WHO Guideline for complementary feeding of infants and young children 6–23 months of age. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. American Academy of Pediatrics. Complementary feeding. En: Kleinman RE, Greer F, editors. Pediatric nutrition. 8th ed. Itasca, IL: AAP; 2019: 163-86.
6. 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):119–32.
7. Were FN, Lifschitz C. Complementary feeding: beyond nutrition. Ann Nutr Metab. 2018;73 Suppl 1:20-25. doi: 10.1159/000490084.
8. Bentley ME, Wasser HM, Creed-Kanashiro HM. Responsive feeding and child undernutrition in low- and middle-income countries. J Nutr. 2011 Mar;141(3):502-7. doi: 10.3945/jn.110.130005
9. United States Food and Drug Administration (FDA). Major Food Allergens. 2023. Disponible en: https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/food-allergies
10. Pérez-Escamilla R, Segura-Pérez S, Lott M, en nombre del panel de expertos de RWJF HER sobre mejores prácticas para promover una nutrición saludable, patrones de alimentación y condiciones de peso en niñas y niños menores de dos años. Pautas de alimentación para niñas y niños menores de dos años: un enfoque de crianza perceptiva. Durham, NC: Healthy Eating Research, 2017.

Parte

II

Parte II

1.
Disfagia

Natali González Rozo

Definición

La *disfagia* es la dificultad para tragar o deglutir los alimentos líquidos o sólidos por afectación de una o más fases de la deglución. Esta se clasifica en dos tipos: la *disfagia orofaríngea*, que se debe a una disfunción de la faringe y del esfínter esofágico superior, y la *disfagia esofágica*, que se debe a una afectación a nivel del esófago.[1]

Epidemiología

En general, aproximadamente el 1 % de los niños presenta dificultad para deglutir.[2] Se estima que la disfagia orofaríngea en niños con parálisis cerebral oscila entre el 19,2 y 99,0 %.[3-7] Las tasas de prevalencia de disfagia en niños con trastornos craneofaciales se han descrito entre el 33 y el 83 %.[8-10] La aspiración silente se ha reportado en el 41 % de los niños con hendidura laríngea, entre el 41 y el 49 % de los niños con laringomalacia, y en el 54 % de los niños con parálisis unilateral de las cuerdas vocales.[11-12]

Fisiología de la deglución

La *deglución* es el acto de llevar alimentos líquidos y sólidos al tracto gastrointestinal a través de la boca y la faringe. Es un proceso complejo en el que intervienen mecanismos voluntarios e involuntarios. Incluye cuatro fases: oral preparatoria, oral, faríngea y esofágica. Las dos primeras fases son voluntarias; las dos últimas son involuntarias. Este proceso dinámico requiere una adecuada succión, coordinación al respirar y deglutir.

Desarrollo prenatal de la deglución

El desarrollo de la succión y la deglución debe comprenderse en el contexto de los cambios evolutivos en el periodo embrionario (primeras ocho semanas de gestación) y fetal (semana nueve de gestación hasta el nacimiento). La maduración del neurodesarrollo de las vías cerebrales y del tronco encefálico implicadas en la deglución subyacen y contribuyen a la preparación para la alimentación oral.

En el periodo fetal, la cavidad bucal, la faringe y el esófago son tres distintas regiones anatómicas que pueden funcionar por separado, pero, al deglutir, se integran sus funciones a través de una red neuronal. De esto se destaca que el control de la deglución se produce a través de múltiples niveles del sistema nervioso.

Durante la gestación, en el quinto mes, el feto se traga su líquido amniótico; se estima que, hasta 400 ml diarios, es decir, la mitad del volumen total. De igual forma, al líquido amniótico se añade diariamente la orina fetal, pero esta orina es principalmente agua, ya que la placenta se encarga del intercambio de los residuos metabólicos. Por consiguiente, la deglución fetal es importante para la regulación del volumen, la composición, la recirculación del líquido amniótico y la maduración del sistema digestivo fetal.

La deglución faríngea es una de las primeras respuestas motoras de la faringe y se ha descrito entre las semanas 10 y 14 de gestación. Los estudios ecográficos revelan succión y deglución no nutritivas en la mayoría de los fetos a las 15 semanas de gestación. Se ha descrito la interposición de la lengua hacia delante a las 21 semanas, y la succión entre las semanas 18 y 24 de gestación. Además, se ha demostrado que la autoestimulación bucofacial precede a la succión y la deglución.

Entre las semanas 26 y 29, el sistema nervioso central puede dirigir movimientos respiratorios rítmicos y controlar la temperatura corporal. Las sustancias de sabor amargo pueden inducir respuestas fetales entre las semanas 26 y 28, lo que indica que se han establecido

vías reflejas entre las papilas gustativas y los músculos faciales. El gusto puede alterar la frecuencia de los movimientos de succión.

Para la semana 34, la mayoría de los fetos sanos pueden succionar y deglutir de forma eficaz y suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales. En efecto, los movimientos de succión aumentan en frecuencia durante las últimas semanas del embarazo, lo que se acompaña de un aumento en líquido amniótico ingerido por el feto, desde 2 a 7 ml al inicio hasta 450 ml al día. La maduración normal de la succión y la deglución durante los primeros meses de vida es una succión y deglución adecuada que se resume en el aumento progresivo del volumen, las consistencias y el desarrollo oral, motor, neuroconductual que permitan una madurez gastrointestinal.

Múltiples factores pueden influir en el desarrollo normal de la succión y en el patrón deglutorio, como el estado general, la alimentación oral, el estado neurológico, la fuerza de succión y la organización del patrón de succión. Dentro de los factores extrínsecos están el volumen y la velocidad del flujo de leche, el tipo de alimentación y el apoyo proporcionado por el cuidador. Es importante comprender cómo interactúa la respiración y la deglución, ya que el proceso de la alimentación parece anular los mecanismos normales de control de quimiorreceptores ventilatorios, lo que implica que la deglución tiene un impacto significativo en la respiración durante la alimentación, en la medida en que el ritmo de deglución se mantiene, a expensas de la respiración funcional y rítmica.[13]

Fases de la deglución

Fase oral preoperatoria

En esta fase, los alimentos se mezclan con la saliva y se forma un bolo alimenticio en la cavidad oral. La formación del bolo implica la coordinación de los movimientos labiales, bucales, mandibulares y linguales.

El cierre del esfínter esofágico superior (EES) es fundamental durante esta fase, para evitar que el alimento o el líquido salgan de la cavidad oral hasta que se encuentre preparado para iniciar la deglución. Esta fase está bajo el control voluntario de tres nervios craneales. El nervio trigémino controla los músculos de la masticación (temporal, masetero, pterigoideo medial y lateral), que ayudan a descomponer los alimentos sólidos, moviendo activamente la mandíbula y también transmitiendo información sensorial. El nervio facial coordina los músculos orbiculares de la boca y bucinador, que ayudan a colocar los alimentos y a mantener la cavidad oral sellada sin que se produzcan fugas prematuras a la orofaringe.

Los movimientos laterales y verticales de la lengua, controlados por el nervio hipogloso, ayudan a colocar el alimento entre los dientes. Una vez formado el bolo, se contiene entre la superficie dorsal de la lengua y el paladar duro. El músculo palatogloso deprime el paladar blando y eleva la parte posterior de la lengua, creando un sello contra la orofaringe. Esto impide la entrada prematura del bolo en la faringe. El bolo es capturado sobre el dorso de la lengua en forma de cuchara, a medida que el músculo geniogloso se contrae.

Fase oral

Incluye tres procesos: la masticación, la formación y propulsión del bolo alimenticio, y el paso a la faringe. Una vez formado el bolo, este pasa a la orofaringe. La lengua se sitúa en la cavidad oral y la orofaringe. Está formada por ocho pares de músculos subdivididos en intrínsecos y extrínsecos. Los cuatro músculos intrínsecos —vertical, transverso, longitudinal superior y longitudinal inferior— controlan la forma de la lengua. Los músculos extrínsecos —geniogloso, hiogloso, estilogloso y palatogloso— controlan la posición de la lengua.

El nervio hipogloso inerva todos los músculos de la lengua, excepto los músculos extrínsecos palatoglosos, que están inervados por el plexo faríngeo. Estos músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua la elevan de anterior a posterior para empujar el paladar duro e impulsar el bolo hacia la orofaringe con un movimiento ondulatorio. Simultáneamente, el paladar blando se eleva por contracción del *levador veli palatini* y del *musculus uvulae*, mientras que la base de la lengua se desplaza anterior e inferiormente para abrir el paso hacia la orofaringe. El paladar blando también sella la nasofaringe de la orofaringe, junto con la contracción de los constrictores faríngeos superiores que estrechan la nasofaringe para facilitar el cierre y evitar la regurgitación nasal.

Fase faríngea

En esta fase se coordina de manera secuencial el paso del bolo alimenticio al esófago y se impide el ingreso a la vía aérea. Se inicia cuando el bolo atraviesa los pilares amigdalinos anteriores gracias a la información sensorial transmitida por los nervios glosofaríngeo y vago. Cuando se desencadena la deglución faríngea, la respiración se detiene para proteger las vías respiratorias mediante la contracción de los músculos cricoaritenoideo lateral, aritenoideo transverso y tiroaritenoideo, con la consiguiente aducción de las cuerdas vocales. Los músculos faríngeos, incluidos el palatofaríngeo, el estilofaríngeo y el salpingofaríngeo, se contraen para elevar la faringe hacia arriba. Simultáneamente, la base de la lengua se retrae hacia la pared posterior de la faringe mediante la contracción de los músculos hiogloso y estilogloso, que activan la contracción de los constrictores faríngeos —superior, medio e inferior— en dirección rostral-caudal.

Las contracciones peristálticas inducidas por los constrictores faríngeos se conocen como *peristalsis faríngea*, que empuja el bolo a

través de la faringe hacia el esfínter esofágico superior (EES). El movimiento anterior y superior del hioides y la laringe, por parte de los músculos suprahioideos y tirohioideos, ayuda a proteger las vías respiratorias al meter la laringe bajo la base de la lengua y permitir que la epiglotis se invierta y desvíe el bolo lejos de la entrada laríngea.

También se crea una presión negativa bajo el bolo por la elevación de la laringe y la hipofaringe, que tira de él hacia el esófago. La elevación laríngea también afecta al cartílago cricoides, que ayuda a abrir el esfínter esofágico superior. El EES está compuesto por los músculos constrictores inferiores de la faringe, el cricofaríngeo y el esófago proximal. En reposo, el EES está cerrado por las contracciones del cricofaríngeo y se abre por la relajación del músculo cricofaríngeo mediante el nervio vago y por la distensión del bolo entrante. Esta fase es compleja e involuntaria y puede durar un segundo.

Fase esofágica

Esta fase inicia cuando el bolo atraviesa el EES e ingresa al esófago. Está coordinada por el sistema nervioso autónomo, a través del nervio vago y los ganglios simpáticos. La relajación del esfínter es muy breve y dura aproximadamente 0,5 – 1,2 segundos. El EES se cierra por la contracción del músculo cricofaríngeo, lo que impide cualquier movimiento retrógrado del bolo hacia la hipofaringe.

Una vez que el bolo atraviesa el EES, es empujado a través del esófago hacia el estómago por ondas peristálticas. Una onda peristáltica primaria comienza en la faringe y se extiende hasta el estómago. Las ondas peristálticas secundarias pueden continuar durante una hora después de la deglución para asegurar que cualquier residuo en el esófago pase al estómago. Las ondas peristálticas en los dos tercios superiores del esófago progresan más rápidamente que en el tercio inferior, debido a que la parte superior del esófago está formada por

músculo estriado, y la inferior por músculo liso. El esfínter esofágico inferior (EEI) se contrae en reposo a partir de una fuerza intrínseca creada por las fibras musculares circulares internas del esófago y una fuerza extrínseca creada por la presión diafragmática para evitar la regurgitación del contenido del estómago.[14-17]

Podríamos resumir que, durante la adaptación orofaríngea de la deglución, intervienen la apertura y el cierre de cuatro válvulas fundamentales: 1) el sello entre el paladar blando y la lengua (sello glosopalatino); 2) el cierre de la nasofaringe mediante el ascenso del paladar blando (sello velofaríngeo); 3) el vestíbulo laríngeo, cerrado mediante el descenso de la epiglotis; 4) la apertura del esfínter esofágico superior.

Causas de disfagia en población pediátrica

Se estima que los niños degluten entre 600 y 1000 veces al día. La alimentación y la deglución implica interacciones muy complejas que inician en el periodo embrionario y fetal, y que continúan durante la infancia.[18]

El término *deglución* hace referencia tanto al componente sensorial —el gusto, la sensibilidad somatovisceral, la estereognosia oral, la detección vibrotáctil, la propiocepción, la nocicepción y la sensibilidad química y térmica— como al componente motor —la masticación, la respiración y la deglución—.[19]

La disfagia pediátrica no está relacionada con un diagnóstico específico, sino que se refiere a cualquier alteración de la secuencia normal de la deglución en lactantes y niños, como en la dificultad para el transporte del bolo alimenticio desde la cavidad oral hasta la parte posterior de la lengua, o el desplazamiento de los alimentos hacia el esófago, lo que compromete la seguridad y la adecuada ingesta de nutrientes.[20,21]

La presencia de disfagia en los niños desencadena múltiples presentaciones clínicas, como el rechazo al alimento, vómito recurrente, malnutrición, neumonía recurrente y enfermedad pulmonar crónica, entre otras.[22] Existen múltiples etiologías asociadas que pueden ser únicas o multifactoriales como se indica en la tabla 1.

Tabla 1.

Causas de disfagia en niños

Anomalías anatómicas de la orofaringe

Macroglosia
Micrognatia
Anquiloglosia
Labio o paladar hendido
Secuencia de Pierre Robin
Masa o absceso retrofaríngeo
Disfunción velofaríngea
Hipertrofia amigdalar

Anomalías anatómicas/congénitas de la laringe y la tráquea

Laringomalacia
Traqueomalacia
Hendidura laríngea
Quiste laríngeo
Estenosis subglótica
Hendidura traqueoesofágica
Compresión traqueoesofágica por anillo vascular

Anomalías anatómicas del esófago

Atresia esofágica
Anillo esofágico
Anillos vasculares
Masa o tumor esofágico
Fístula traqueoesofágica
Estenosis esofágica congénita y adquirida

Trastornos que afectan a la coordinación neuromuscular de la deglución

Acalasia
Esclerodermia
Parálisis cerebral
Botulismo infantil
Mielomeningocele

Artritis reumatoidea
Síndrome de Mobius
Distrofia oculofaríngea
Enfermedad de Chagas
Atresia o parálisis bulbar
Espasmo esofágico difuso
Glioma de tronco encefálico
Polimiositis/dermatomiositis
Malformación de Arnold-Chiari
Distrofias y miopatías musculares
Trastornos del peristaltismo esofágico
Lupus eritematoso sistémico

Infecciones de la mucosa y trastornos inflamatorios

Cuerpos extraños
Ingesta de cáusticos
Esofagitis eosinofílica
Esofagitis por cándida
Esofagitis por herpes simple
Esofagitis por citomegalovirus
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Enfermedad crónica de injerto contra huésped

Otros trastornos asociados

Xerostomía
Trisomía 18
Trisomía 21
Síndrome de Rett
Neurofibromatosis
Síndrome de Optiz-G
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome Velocardiofacial
Síndrome de Cornelia de Lange
Epidermólisis bullosa distrófica

Modificado de Rudolph y Thompson Link D.[22]

Evaluación clínica del niño con disfagia

El desarrollo de las habilidades de alimentación es un proceso complejo en el que intervienen factores anatómicos, fisiológicos, neurológicos, ambientales, sociales y culturales. Inicialmente, es importante saber

que existen dos características que definen la deglución: la primera es *la eficacia de la deglución*, que consiste en la capacidad de ingerir su gasto energético total para garantizar un estado nutricional óptimo; la segunda es *la seguridad de la deglución*, que se define como la capacidad de evitar aspiración de líquidos y sólidos a la vía aérea.[13,23] La evaluación clínica de la alimentación y la deglución es el método más utilizado para evaluar la capacidad de un niño para alimentarse de manera segura y eficiente. Generalmente, es el primer paso que se da en el proceso de evaluación general y el más importante, ya que nos permite establecer un plan de manejo individualizado.

La evaluación clínica de la deglución tiene varios propósitos y objetivos. Según la Asociación Americana del Habla, Lenguaje y Audición (ASHA, por sus siglas en inglés, ASHA), los objetivos incluyen: 1) sospechar o diagnosticar un trastorno de alimentación o deglución; 2) determinar la fase de la deglución que puede estar afectada; 3) determinar si el paciente debe ser remitido a una evaluación de un equipo interdisciplinario u otro especialista; 4) determinar si requiere exámenes complementarios; 5) establecer un plan de manejo.

Entonces, la evaluación comienza con el historial de alimentación. En el caso de los lactantes, el método de alimentación (lactancia materna, fórmula infantil, alimentación complementaria), el volumen por toma, la duración de la toma, la velocidad de flujo de la tetina, el ritmo de succión, el escape de alimentos, la posición de la toma y las intervenciones que se utilizan durante la alimentación. En el caso de los niños entre dos y dieciocho años se debe indagar la frecuencia de la alimentación, la posición durante la alimentación, el lugar de la alimentación (comedor, silla personal, cama, etc.), la cronología de la introducción de los purés y los alimentos sólidos, la distribución y volumen actual de cada consistencia ingerida, los utensilios utilizados, las modificaciones que se están aplicando a los alimentos, además de la presencia de tos durante y después de las comidas, atoramiento, rechazo al alimento, escape de alimentos, tirajes, estridor, disfonía,

cambios en la voz o cambios de coloración (palidez o cianosis).[23,24] Debe realizarse una historia clínica completa en búsqueda de factores o comorbilidades asociadas que pueden afectar la deglución, y deben evaluarse las habilidades orales, cognitivas, motoras gruesas y finas.

El antecedente de neumonía recurrente puede indicar *aspiración crónica*, que consiste en el paso de material ingerido o secreciones orales a través de las cuerdas vocales hacia el tracto respiratorio inferior. La aspiración recurrente o crónica es un factor de riesgo en la población pediátrica, que desencadena infección, enfermedad pulmonar crónica e incluso la muerte.[25] Una historia de estridor en relación con la alimentación puede indicar una anomalía glótica o subglótica que contribuya al trastorno de la alimentación. La presencia de ronquidos puede indicar hipertrofia amigdalar y adenoidea, que pueden afectar la alimentación y el crecimiento.[26] Es importante evaluar si la ingesta calórica satisface las necesidades metabólicas del niño, ya que muchos pacientes con disfagia tienen enfermedades concurrentes que aumentan sus requerimientos energéticos.[27]

En la exploración física debe realizarse observación directa de la alimentación para evaluar el tono muscular, la postura y la posición durante la alimentación. De este modo, podemos identificar la coordinación de la succión y la deglución, la capacidad para la movilización de secreciones, el escape de alimentos, el sello labial, los movimientos de la lengua y los maxilares, la deglución fragmentada, la dependencia o no de cuidadores para el proceso de la alimentación, tos, arcadas, náuseas, vómitos y reflujo nasofaríngeo.[28]

El objetivo de la evaluación clínica de la disfagia en los niños es identificar quiénes presentan riesgo de penetración, aspiración o aspiración silente, y determinar si se continua la alimentación por vía oral o si requiere el uso de un dispositivo tipo sonda de alimentación, para continuar el abordaje diagnóstico e iniciar de forma simultánea terapia de rehabilitación.[29]

Grados de disfagia

La tabla 2 muestra los grados de disfagia (de leve a severa) de acuerdo con la calidad de la ingesta. La tabla 3 indica la clasificación de disfagia según la etapa de la deglución afectada.

Tabla 2.

Grados de disfagia[30]

Grado	Características
Leve	Masticación y deglución eficiente en la mayoría de los alimentos Requiere del uso de técnicas específicas para lograr una deglución satisfactoria
Moderada	Deglución aceptable con dieta blanda, pero puede tener dificultad con líquidos y sólidos
Severa	La alimentación del paciente es por método alternativo (sonda o gastrostomía). No ingiere alimento por boca

Modificado de Cámpora y Falduti[30]

Tabla 3.

Clasificación de disfagia[31]

Fase de la deglución	**Características**
Disfagia oral preparatoria	Se caracteriza por la dificultad en la ingesta de alimentos y en la formación del bolo Los alimentos pueden localizarse en el surco anterior o lateral; la masticación es limitada o inmadura; existe una acción limitada de la lengua
Disfagia de fase oral	La dificultad se presenta al controlar el bolo alimenticio y lograr su propulsión (estancamiento vallecular)
Disfagia de fase faríngea	La dificultad está en lograr el vaciamiento faríngeo (estancamiento en senos piriformes) Existe una reducción del cierre de la vía aérea que resulta en aspiración, especialmente con líquidos. Además, puede observarse residuo de alimentos sólidos en la faringe con reducción de la fuerza muscular. Se presenta reflujo nasofaríngeo y disminución en la apertura del esfínter esofágico inferior
Disfagia de fase esofágica	Se caracteriza por la disminución del peristaltismo esofágico. Es posible tener más de una etapa deglutoria afectada

Modificado de Cámpora y Falduti[30]

Existen múltiples herramientas que evalúan las habilidades motoras, la mayoría para la detección de compromiso motor en niños con disfagia. La herramienta Pedi-EAT-10 (de las siglas en inglés *Pediatric version of the Eating Assessment Tool*) consiste en un instrumento analógico verbal, unidimensional, autoadministrado y de puntuación directa para la evaluación de síntomas específicos de disfagia. Se trata de la realización de diez preguntas a los padres o cuidadores. Cada pregunta se responde de forma subjetiva en una escala de cinco puntos (0 – 4 puntos), en la que cero (0) indica la ausencia del problema y cuatro (4) indica que considera que se trata de mayor severidad.

La tabla 4 detalla el cuestionario que usa la herramienta descrita. Su ejecución es rápida y el instrumento no contiene subescalas, escalas analógicas visuales ni fórmulas para el cálculo de la puntuación final, por lo que solo se deben sumar las puntuaciones obtenidas en cada ítem. En ese contexto, las puntuaciones más altas indican mayor percepción de disfagia.

Este estudio demostró que con puntuación Pedi-EAT-10 superior a 12 puntos, la sensibilidad para aspiración fue del 77 %, especificidad 54 %, valor predictivo positivo 69 % y valor predictivo negativo 64 %.[32] Este cuestionario ya se encuentra traducido y validado al idioma español, con el que se observó una sensibilidad de 83,9 % y una especificidad de 94,5 %, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 86 % y un valor predictivo negativo del 93,6 %. Debe señalarse que Pedi-EAT-10, por su poca sensibilidad y especificidad, no es una herramienta diagnóstica, pero podría orientar la detección de compromiso respiratorio y evaluar adicionalmente la deglución.[32]

También existe el sistema de clasificación de la habilidad para comer y beber, EDACS (por sus siglas en inglés *The Eating and Drinking Ability Classification System*), validado y traducido a 18 idiomas. Esta escala permite clasificar la manera como los pacientes con parálisis cerebral comen y beben de forma habitual en cinco diferentes niveles de habilidad. La atención se centra en las actividades funcionales de

comer y beber, como succionar, morder, masticar, deglutir y mantener los alimentos o el líquido en la boca. Las diferentes estructuras de la boca incluyen los labios, los maxilares, los dientes, las mejillas, la lengua, el paladar y la faringe.

Las distinciones entre los diferentes niveles de la EDACS se basan en la capacidad funcional, la necesidad de adaptación a la textura de los alimentos y bebidas, las técnicas usadas y algunas otras características del entorno. Este sistema clasifica el rendimiento general en el acto de comer y beber, el cual incluye tanto elementos motores como sensoriales,[33] y ofrece una amplia descripción de los diferentes niveles de habilidad funcional. La escala de medida es ordinal, aunque las distancias entre los niveles no son iguales y las personas con parálisis cerebral no se distribuyen de manera igualitaria a lo largo de los niveles.

La habilidad que posee cada persona para comer y beber es clasificada en los niveles del I al V de forma general, como se detalla en las descripciones de la tabla 5. Esto ofrece descripciones detalladas de los niveles junto con las distinciones de cada nivel. Los cambios en el rendimiento para comer y beber ocurren cuando alguien crece, como resultado del desarrollo físico y la experiencia. Esta versión actual del EDACS describe las habilidades para comer y beber de los niños con parálisis cerebral desde la edad de 3 años.[34]

Tabla 4.

Cuestionario Pedi-EAT-10 en su versión en español

Versión pediátrica de la escala de evaluación de la deglución
La versión pediátrica de la escala de la evaluación nos ayuda a determinar si su hijo/a tiene dificultad para tragar. Al responder cada pregunta, piense en lo sucedido a lo largo de un periodo de un mes normal y seleccione el número que mejor describa el caso de su hijo/a. El 0 significa "sin problema" y el 4 significa "problema serio". Cada pregunta representa un problema y eso no significa que todos los niños/as tengan el problema mencionado. Si su hijo/a no presenta el problema citado, elija el 0, que significa sin el problema (o sea, "mi hijo/a no tiene este problema"); y si presenta ese problema, califique del 1 al 4 la intensidad que tiene ese problema para su hijo. Gracias.
Para cada frase, marque la puntuación en la casilla correspondiente. 0 = sin el problema 4 = problema serio

1. Mi hijo/a no gana peso debido a su problema para tragar 2. El problema para tragar de mi hijo/a afecta nuestras posibilidades de salir a comer 3. A mi hijo/a le supone un esfuerzo extra tragar líquidos 4. A mi hijo/a le supone un esfuerzo extra tragar sólidos 5. Mi hijo/a tiene arcadas al tragar 6. Mi hijo/a actúa como si le doliera al tragar 7. Mi hijo/a no quiere comer 8. A mi hijo/a se le queda la comida en la garganta y se atraganta al comer 9. Mi hijo/a tose al comer 10. Mi hijo/a lo pasa mal al tragar
Puntuación total:

Tomado de Murray-Hurtado, et al.[32]

Tabla 5.

Descripción general de la escala Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS)

Descripción general
Nivel I. Come y bebe con seguridad y eficiencia
Nivel II. Come y bebe con seguridad, pero con algunas limitaciones en la eficiencia
Nivel III. Come y bebe con algunas limitaciones en la seguridad; puede tener algunas limitaciones en la eficiencia
Nivel IV. Come y bebe con limitaciones significativas de seguridad
Nivel V. Es incapaz de comer y beber con seguridad; la alimentación por sonda puede ser considerada para proporcionar la nutrición

Tomado de Sellers et al.[33]

Pruebas diagnósticas en niños con disfagia

Imágenes

La presencia de aspiración puede observarse en varios estudios radiológicos; sin embargo, la aspiración no siempre se produce con cada deglución. Las pruebas imagenológicas que pueden identificar aspiración incluyen la videodeglución, la evaluación endoscópica de fibra

óptica de la deglución, el salivograma con radionúclidos y la gammagrafía gastroesofágica.

Videodeglución

Es un examen radiológico seguro y confiable para el diagnóstico de disfagia en población pediátrica y adulta. Proporciona la visualización de la anatomía de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago superior, así como la función e integración de las cuatro fases (preparatoria oral, oral, faríngea y esofágica) durante el proceso dinámico de deglutir. Documenta la protección de las vías respiratorias, evalúa la eficacia de las estrategias de tratamiento indicadas y permite establecer recomendaciones dietéticas.

El examen también puede detectar casos de aspiración o *aspiración silente* —que ocurre antes, durante o después de la deglución en ausencia de tos o signos clínicos de atragantamiento—, especialmente en niños con compromiso neurológico.[35-37] Algunos autores han mencionado indicaciones y contraindicaciones en la población pediátrica.[18,38,39]

Indicaciones

- Signos clínicos de disfagia durante la evaluación clínica.
- Observación directa de las fases oral preparatoria, oral, faríngea o esofágica de la deglución.
- Sospecha o diagnóstico de anomalías anatómicas de las fosas nasales, el tracto orofaríngeo o las estructuras esofágicas superiores que dificulten la evaluación endoscópica.
- Sospecha de trastorno de la deglución como causa contribuyente al compromiso nutricional y respiratorio.

- Planificación del tratamiento de rehabilitación para mejorar la eficacia de la deglución y reducir el riesgo de aspiración.
- Paciente con compromiso neurológico.

Contraindicaciones

- Inestabilidad hemodinámica.
- Alergias al medio de contraste.
- Agitación, letargo, alteración del estado de conciencia.
- Consentimiento informado no firmado por los padres.

La posición del paciente es fundamental, pues varía en función de la edad del niño y sus antecedentes. En el caso de los lactantes menores de tres meses, el examen suele realizarse con el niño en decúbito lateral en posición semierguida. En niños más grandes, el paciente en posición erguida y sentado, con un apoyo adecuado de la cabeza y el tronco. En los pacientes con parálisis cerebral u otras afecciones neurológicas, el uso de una posición sentada de apoyo es de suma importancia, ya que la inestabilidad del tronco y la cabeza puede afectar negativamente la capacidad de deglución. En general, una posición neutra de la cabeza y una elongación del cuello y el tronco con las caderas, las rodillas y los tobillos, cada uno a 90 grados, es la posición óptima. Para las poblaciones que deben permanecer en su silla de ruedas o en la cama, puede utilizarse un arco en C. Un arco en C es un intensificador de exploración de imágenes que es móvil y funciona de forma muy parecida al equipo video fluoroscópico estándar.[40]

Durante el examen, se ofrecen alimentos acordes a la edad del paciente, las habilidades motoras orales y la exposición de alimentos previas. Se usan los utensilios de la alimentación habitual en casa como biberón, cucharas, vasos y tazas, para que coincidan lo más posible con la alimentación oral rutinaria de los niños. Todos los líquidos

y alimentos contienen bario para su visualización durante el examen. Los niveles de viscosidad incluyen líquido, néctar y espeso (tipo miel), según lo desarrollado por la *Dieta nacional de disfagia*.[41]

Durante un estudio de videodeglución se evalúa también la protección de la vía aérea que permite la detección de penetración y aspiración. La *penetración* se define como la entrada de alimentos o líquidos en el vestíbulo laríngeo o la entrada en la vía aérea a cualquier nivel; es decir, queda por encima de las cuerdas vocales. Cuando se presenta, debe identificarse la capacidad de aclaramiento del material penetrado porque el contenido puede caer posteriormente en la vía aérea después de la deglución. El ingreso de líquidos o alimentos por debajo de las cuerdas vocales se define como *aspiración*. El volumen aspirado se reporta de forma descriptiva y subjetiva como escaso, moderado o abundante.[42,43]

Existe la escala de penetración-aspiración, con las siglas en inglés *Penetration-Aspiration Scale* (PAS), que permite cuantificar los eventos de penetración y aspiración durante la videodeglución, pero no es una escala para evaluar la severidad de la disfagia.[44] Esta escala evalúa ocho puntos, de acuerdo con la descripción en la tabla 6, con la cual se determina: (1) la profundidad a la que puede llegar el contenido a la vía aérea, (2) la presencia o ausencia de tos, y (3) el aclaramiento de la vía aérea (expulsión ausente, parcial o completa del contenido penetrado/aspirado).[44,45]

Tabla 6.

Escala PAS (escala de penetración y aspiración)

Puntuación	Descripción	Categoría
1	El material no entra en la vía aérea	
2	El material entra a la vía área, por encima de las cuerdas vocales y es expulsado	Penetración
3	El material entra en la vía aérea, por encima de las cuerdas vocales y no es expulsado	
4	El material entra en la vía aérea, contacta con las cuerdas vocales y es expulsado	
5	El material entra a la vía aérea, contacta con las cuerdas vocales y no es expulsado	

Puntuación	Descripción	Categoría
6	El material entra en la vía aérea, sobrepasa el nivel de las cuerdas vocales y es expulsado hacia la laringe o fuera de la vía aérea	Aspiración
7	El material entra en la vía aérea, sobrepasa el nivel de las cuerdas vocales y no es expulsado fuera de la vía aérea a pesar de la tos	
8	El material entra en la vía aérea, pasa por debajo de las cuerdas vocales y no es expulsado	

Tomado de Rosenbek et al.[44]

La escala PAS está estructurada de forma ordinal, lo que significa que la aspiración recibe un puntaje mayor que la penetración. La aspiración recibe un puntaje de 6, 7 y 8, y la penetración un puntaje de 4 o 5, si el contenido tiene contacto con las cuerdas vocales, o de 2 y 3 si el contenido está por encima de las cuerdas vocales.[44,45]

La evaluación endoscópica de fibra óptica de la deglución (FEES, por sus siglas en inglés *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing*) es otra herramienta diagnóstica que permite la visualización directa de las estructuras anatómicas, la capacidad deglutoria del paciente, el manejo de secreciones y la sensibilidad. Consiste en la introducción de un endoscopio pediátrico flexible por vía transnasal y se sitúa donde se observe la orofaringe, la hipofaringe y la laringe. El endoscopio permanece en esta posición anatómica mientras se le administran los alimentos al niño e inicia la deglución. La prueba de deglución inicia con líquido; si el paciente la tolera, se utiliza una consistencia más espesa tipo puré. Si tolera el puré, se puede administrar sólidos como galletas.[46]

En comparación con la videodeglución, esta prueba permite evaluar la deglución sin exposición a la radiación. Se puede administrar leche materna, fórmula infantil y no requiere medio de contraste; además, permite realizar cambios posturales, modificaciones de la consistencia del bolo y maniobras de compensación para valorar su eficacia en la reducción de los signos de disfagia. Si se observa una deglución anormal, la FEES tiene la ventaja de poder evaluar la efica-

cia de las modificaciones de la consistencia del bolo y las estrategias compensatorias de la deglución.[46-48]

Salivograma con radionúclidos

El salivograma con radionúclidos es un examen que muestra la fluidez de la saliva desde la boca hacia el esófago y el estómago. Consiste en colocar una pequeña cantidad en la boca de una solución que contiene tecnecio-99m u otra molécula radiomarcada para la obtención de imágenes dinámicas cada minuto durante una hora. Se utiliza para detectar la aspiración de pequeñas cantidades, incluidas las secreciones orales y las posibles secreciones gástricas. Está indicado en pacientes con historia de neumonía recurrente y sospecha de aspiración crónica. Cualquier señal de radionúclido observada en los campos pulmonares, se interpreta como una prueba positiva, que indica aspiración anterógrada de saliva a los pulmones. Esta prueba puede ser más útil en pacientes que no se alimentan por la boca, pero que presentan un alto riesgo de aspiración de secreciones orales (aspiración salival), como los pacientes con trastornos del neurodesarrollo.[49,50]

Gammagrafía gastroesofágica

Este examen consiste en la administración de un alimento líquido que el paciente toma, mezclado con la solución radiomarcada (tecnecio-99), y se realizan imágenes para detectar si se ha presentado aspiración. Se administra la solución a través de la boca, la sonda de alimentación o través de la gastrostomía, durante un tiempo aproximado de 10 minutos. Se utiliza una gamma cámara para tomar imágenes secuenciales de los campos pulmonares. Cualquier señal de radionúclido en los campos pulmonares se considera una prueba positiva de aspiración.[51,52]

El esofagograma puede detectar aspiración solo en presencia de fístulas tipo H, pero también pueden pasar desapercibidas; por lo tanto, una prueba negativa no descarta la existencia de una fístula. Así mismo, si se produce un reflujo gastroesofágico significativo del contraste durante el estudio, la aspiración del contraste a los pulmones puede verse con fluoroscopia. El esofagograma con bario no debe utilizarse de forma rutinaria y sistemática como prueba diagnóstica de aspiración si no se tiene la sospecha de defectos anatómicos comunicantes.

Otros estudios que no son sensibles ni específicos para la detección de aspiración, pero que pueden mostrar signos de aspiración, son la radiografía de tórax, la tomografía de tórax y la resonancia magnética de tórax. Estos estudios pueden evaluar el grado de lesión pulmonar asociada a la aspiración crónica, que no puede mostrarse con la videodeglución.[52,53]

Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para detección de aspiración

En general, existe poca concordancia entre los distintos estudios de imagen, lo que apunta a la dificultad de establecer un patrón oro para el diagnóstico de la aspiración. Múltiples herramientas imagenológicas han tratado de determinar la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de la aspiración crónica en adultos y niños, como se detalla en la tabla 7. Es probable que esta discrepancia se deba a varias razones, como la naturaleza intermitente de la aspiración y los diferentes tipos de aspiración (aspiración por alteración en la deglución, aspiración por reflujo gastroesofágico y aspiración salival), que pueden evaluarse mejor con pruebas diferentes.

La videodeglución ha demostrado tener la mayor sensibilidad en comparación con otras pruebas de aspiración, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 63 % en adultos. El salivograma

con radionúclidos tiene un amplio rango de sensibilidad, en torno al 26 – 28 % cuando se compara con otras pruebas diagnósticas de aspiración, aunque, de nuevo, no existe una prueba de oro para detectar la aspiración salival. La gammagrafía gastroesofágica ha demostrado tener poca sensibilidad cuando se compara con otras pruebas, pues se ha descrito aspiración solo en el 6 % de pacientes con parálisis cerebral. El salivograma con radionúclidos y la gammagrafía gastroesofágica pueden ser útiles en casos específicos, pero su uso clínico está limitado por su baja sensibilidad. La radiografía de tórax y la tomografía de tórax no se utilizan específicamente para el diagnóstico de la aspiración, pero sí son sensibles para detectar cambios difusos por aspiración en niños y adultos.[54]

Tabla 7.

Resumen de las pruebas imagenológicas para detectar aspiración

Prueba	**Hallazgos de aspiración**	**Ventajas**	**Desventajas**
Usado directamente para detectar aspiración			
Videodeglución	Penetración y aspiración de contenido en la vía aérea.	Evaluación detallada de las fases de la deglución. Puede ofrecer múltiples consistencias. Buena sensibilidad para detección de aspiración.	No se puede realizar en un niño que no se alimenta por vía oral. Exposición a radiación.
Gammagrafía gastroesofágica	Medio de contraste detectado en la vía aérea.	Baja exposición a la radiación.	Sensibilidad baja.
Salivograma con radionúclidos	Medio de contraste detectado en la vía aérea.	Puede realizarse en pacientes que no se alimentan por vía oral.	Se requiere más tiempo para obtener imágenes. Sensibilidad baja.
Esofagograma con bario	Penetración de medio de contraste en la vía aérea.	Puede evaluar anomalías esofágicas.	Detecta aspiración por reflujo severo y defectos anatómicos.

Prueba	Hallazgos de aspiración	Ventajas	Desventajas
Hallazgos incidentales de aspiración			
Radiografía de tórax	Hiperinsuflación, infiltrados subsegmentarios o segmentarios, engrosamiento peri bronquial, bronquiectasias (etapa tardía).	Exposición relativamente baja a la radiación. Ampliamente disponible. Bajo costo.	No se puede detectar daño pulmonar temprano. Baja sensibilidad y especificidad para la aspiración.
Tomografía de tórax	Engrosamiento de la pared bronquial, atrapamiento aéreo, bronquiectasias, opacidades intralobulillares en patrón de vidrio esmerilado y panal de abejas.	Capaz de detectar daño pulmonar temprano. Puede evaluar el grado de daño pulmonar.	Alta exposición a la radiación. No específico para aspiración.

Tomado de Stoudemire, Fordham, Vece TJ[54]

Complicaciones

El impacto y las complicaciones de la disfagia son muy amplios, ya que pueden ir desde el compromiso directo —que incluye limitaciones fisiológicas, como por ejemplo que exista un sello labial inadecuado o que el desplazamiento del bolo alimenticio esté reducido e impida propulsar los alimentos a la orofaringe para provocar una deglución— hasta alteraciones en la fase faríngea de la deglución —en donde puede existir un cierre inadecuado o parálisis de las cuerdas vocales, lo que conlleva la aspiración de alimentos y líquidos hacia la tráquea—. Además, puede ocurrir una peristalsis inadecuada a nivel faríngeo que resulta en una acumulación excesiva de alimentos o líquidos en las valéculas o senos piriformes, y, a su vez, este compromiso orofaríngeo puede interrumpir la ingesta de alimentos o líquidos y dar como resultado un déficit nutricional y compromiso respiratorio potencialmente amenazantes para la vida.[55]

La lesión pulmonar por aspiración se caracteriza por descamación de la mucosa de la vía aérea, daño en las células de revestimiento alveolar y endotelial, inflamación por células mononucleares con formación de granulomas e invasión bacteriana. La expresión clínica es variable, pues puede presentarse tos crónica, sibilancias, taquipnea, disfonía, neumonía recurrente y episodios recurrentes de asfixia.[56]

El efecto de la aspiración en el desarrollo de síntomas crónicos o complicaciones a largo plazo depende de múltiples factores que incluyen el volumen, la carga bacteriana del material aspirado, la frecuencia de eventos aspirativos y la capacidad de aclaramiento del contenido aspirado. El resultado de las lesiones puede incluir broncoespasmo, atelectasias, edema pulmonar, neumonía o bronquiectasias. En efecto, esta disfunción representa un aumento de complicaciones, hospitalizaciones, menor calidad de vida y morbimortalidad.[57]

La disfagia predispone a una reducción en la ingesta de energía, nutrientes y un crecimiento subóptimo que conduce a falla de medro o, si no se trata, a estados de desnutrición y malnutrición. El déficit en la ingesta de macronutrimentos (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) y micronutrimentos tiene un efecto más allá del crecimiento ponderoestatural con impacto en el desarrollo psicomotor y en el neurodesarrollo, además de compromiso cardiovascular, respiratorio, endocrinológico, hematológico, inmunológico, musculoesquelético y tegumentario. La desnutrición ha sido documentada en el 29 % hasta el 46 % de los niños con parálisis cerebral, retraso del crecimiento lineal en el 23 %, y sobrepeso entre el 8 % y el 14 %, basado en los criterios de peso para la altura y el espesor del pliegue cutáneo del tríceps. También se ha reportado déficit de micronutrientes, específicamente déficit de hierro.[58]

En relación con las interacciones a la hora de comer en niños con disfagia y sus familias, un estudio informó sobre las características de comunicación durante las comidas entre 20 madres y sus hijos con parálisis cerebral, mientras que las comidas son típicamente un

momento agradable para la socialización dentro de la unidad familiar. En este contexto clínico, se describen interacciones negativas entre padres e hijos, ansiedad, evitación social, miedos y fobias.[59]

Tratamiento

Las metas del tratamiento del niño con disfagia van encaminadas a: 1) garantizar una ingesta adecuada (energía, hidratación, macro y micronutrientes) y 2) promover la función sensoriomotora óptima para la edad, intentando recuperar la función perdida o bien implementar un nuevo mecanismo que reemplace al anterior y permita una alimentación oral segura. De acuerdo con el contexto clínico de cada niño, se proponen medidas individualizadas con técnicas enfocadas en la motricidad oral y la función deglutoria, así como estimulación no nutritiva en niños en los que la alimentación enteral esté contraindicada y requieran sonda nasoyeyunal o gastrostomía. La naturaleza de las intervenciones disponibles se realiza con base en la evaluación clínica y la valoración de los estudios complementarios.

Los distintos enfoques de tratamiento incluyen ejercicios de motricidad oral, modificaciones de la dieta, cambios en la postura durante la alimentación, estrategias compensatorias como la estimulación sensorial, el uso de equipos de alimentación especializados y la aplicación de enfoques conductuales específicos para facilitar interacciones positivas y productivas entre el alimentador y el niño. El enfoque específico se determina por las patologías que contribuyen a la disfunción de la alimentación y la deglución, la etapa de desarrollo y las habilidades del niño. En el abordaje también se describe como intervención multidisciplinaria la terapia conductual, que muestra efectividad en la adherencia a las estrategias establecidas hasta en un 90 % por los cuidadores.

Ejercicios motores orales: el protocolo dependerá de la etapa de desarrollo y de las habilidades del niño. Dentro de este orden de ideas,

permite una adecuada coordinación y sincronía de la deglución con el objetivo de realizar una reeducación muscular de las estructuras orofaciales, maniobras deglutorias, cambios posturales y alimentación terapéutica. Estos ejercicios se utilizan para aumentar la fuerza, la resistencia, modificar el tono muscular inhibiendo o provocando reflejos tendinosos, y proporcionar estímulos sensoriales que incluyen golpecitos, vibraciones y masajes.

Adaptaciones a la hora de comer: el objetivo es aumentar la comodidad, la seguridad y el placer. Las adaptaciones hacen referencia a la postura y la posición, los utensilios (cucharas, vaso, etc.) y las adaptaciones generales (ambiente tranquilo, sin televisión o con demasiado ruido, etc.).

Adaptaciones alimentarias: para facilitar el cumplimiento y mejorar el placer de comer (adaptación organoléptica). Hace referencia al sabor, la consistencia, el olor, el color, la textura, la palatabilidad y la temperatura de los alimentos y los líquidos. La modificación de la textura de los sólidos y la viscosidad de los líquidos es uno de los principales elementos en el tratamiento compensatorio para pacientes con disfagia, por lo que existe una fuerte evidencia clínica de que mejora los signos de eficacia y seguridad de la deglución con una reducción significativa de las penetraciones y aspiraciones. Además, no solo garantiza una deglución segura, sino que también ayuda a satisfacer las necesidades nutricionales de los pacientes y evita la desnutrición.[60]

Es conveniente mencionar que en los niños con disfagia orofaríngea severa no es posible lograr una respuesta favorable a pesar de las técnicas de rehabilitación previamente mencionadas. Por eso, es necesario colocar una gastrostomía quirúrgica o endoscópica percutánea. Aunque no existan criterios absolutos en estos escenario clínicos, se sugiere en niños con alteraciones severas de la eficacia de las fases oral o faríngea y desnutrición, niños con alteraciones de la seguridad de la fase faríngea sin respuesta al tratamiento rehabilitador, y en pacientes con importantes aspiraciones silentes.[61] En la tabla 8 se desta-

can estrategias que pueden ser útiles una vez establecido en qué nivel que se encuentra la alteración en la deglución.[62]

Tabla 8.

Estrategias del tratamiento de disfagia orofaríngea

Estrategia	**Intervención**
Modificaciones en la dieta	Espesamiento de alimentos y líquidos
Administración del bolo de forma adecuada	Uso de utensilios adecuados
Posturales	Sedestación vertical y simétrica Mantener cabeza y mentón fijo
Ejercicios deglutorios	Deglución supraglótica Deglución forzada
Técnicas	Retroalimentación Terapias con calor/frío Estimulación gustativa

Adaptado de Clavé et al.[62]

Referencias

1. Denk-Linnert DM. Evaluation of Symptoms. En: Pediatric Dysphagia. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 83–93. doi: 10.1007/174_2017_129
2. Bhattacharyya N. The prevalence of pediatric voice and swallowing problems in the United States. Laryngoscope. 2015 Mar;125(3):746–50. doi: 10.1002/lary.24931
3. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy: oral phase impairments. Res Dev Disabil. 2014 Dec;35(12):3469–81. doi: 10.1016/j.ridd.2014.08.029

4. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy. Pediatrics. 2017 Dec 1;140(6). doi: 10.1542/peds.2017-0731
5. Calis EA, Veugelers R, Sheppard JJ, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. Dev Med Child Neurol. 2008 Aug;50(8):625–30. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03047.x
6. Erkin G, Culha C, Ozel S, Kirbiyik EG. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. Int J Rehabil Res. 2010 Sep;33(3):218–24. doi: 10.1097/MRR.0b013e3283375e10
7. Speyer R, Cordier R, Kim J, Cocks N, Michou E, Wilkes-Gillan S. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. Dev Med Child Neurol. 2019 Nov 22;61(11):1249–58. doi: 10.1111/dmcn.14316
8. Caron CJJM, Pluijmers BI, Joosten KFM, Mathijssen IMJ, van der Schroeff MP, Dunaway DJ, et al. Feeding difficulties in craniofacial microsomia: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jun;44(6):732–7. doi: 10.1016/j.ijom.2015.02.014
9. De Vries IAC, Breugem CC, van der Heul AMB, Eijkemans MJC, Kon M, van der Molen ABM. Prevalence of feeding disorders in children with cleft palate only: a retrospective study. Clin Oral Investig. 2014;18(5):1507–15. doi: 10.1007/s00784-013-1117-x
10. Reid J, Kilpatrick N, Reilly S. A prospective, longitudinal study of feeding skills in a cohort of babies with cleft conditions. Cleft Palate Craniofac J. 2006 Nov 15;43(6):702–9. doi: 10.1597/05-172
11. Jaffal H, Isaac A, Johannsen W, Campbell S, El-Hakim HG. The prevalence of swallowing dysfunction in children with laryn-

gomalacia: a systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020 Dec;139:110464. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110464

12. Velayutham P, Irace AL, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Londahl M, et al. Silent aspiration: who is at risk? Laryngoscope. 2018 Aug 27;128(8):1952–7. doi: 10.1002/lary.27070
13. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. Dev Disabil Res Rev. 2008 Jan 21;14(2):105–17. doi: 10.1002/ddrr.16
14. van Lith-Bijl JT, Desuter G. Swallowing physiology overview. En: Oropharyngeal Dysphagia. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1–7.
15. Ponce M, Garrigues V, Ortiz V, Ponce J. Trastornos de la deglución: un reto para el gastroenterólogo. Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;30(8):487–97.
16. Ahn AK, Musso MF. Embryology and anatomy. En: Pediatric Dysphagia. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 3–16.
17. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric Dysphagia: Physiology, Assessment, and Management. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 5:24-31. doi: 10.1159/000381372. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26226994.
18. Lo Re G, Vernuccio F, Di Vittorio Ml, Scopelliti L, Di Piazza A, Terranova MC, et al. Swallowing evaluation with videofluoroscopy in the paediatric population. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019 Oct;39(5):279–88. doi: 10.14639/0392-100X-1942.
19. Wiles CM. The neuroscientific principles of swallowing and dysphagia. Brain. 1999 Apr 1;122(4):788–9. doi: 10.1093/brain/122.4.788
20. Lau C. Development of suck and swallow mechanisms in infants. Ann Nutr Metab. 2015;66(Suppl. 5):7–14. doi: 10.1159/000381361
21. Miller CK, Willging JP. Advances in the evaluation and management of pediatric dysphagia. Curr Opin Otolaryngol Head

Neck Surg. 2003 Dec;11(6):442–6. doi: 10.1097/00020840-200312000-00006

22. Rudolph CD, Thompson Link D. Feeding disorders in infants and children. Pediatr Clin North Am. 2002 Feb;49(1):97–112. doi: 10.1016/s0031-3955(03)00110-x
23. Reau NR, Senturia YD, Lebailly SA, Christoffel KK. Infant and toddler feeding patterns and problems: normative data and a new direction. Pediatric Practice Research Group. J Dev Behav Pediatr. 1996 jun;17(3):149–53.
24. Rappazzo CA, Turk CL. Clinical feeding-swallowing evaluation: overview for the healthcare provider. En: Pediatric Dysphagia. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 49–65.
25. Thach BT. Maturation and transformation of reflexes that protect the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life. Am J Med. 2001 Dec;111(8):69–77.
26. Freezer NJ, Bucens IK, Robertson CF. Obstructive sleep apnoea presenting as failure to thrive in infancy. J Paediatr Child Health. 1995 Jun;31(3):172–5. doi: 10.1111/j.1440-1754.1995.tb00779.x
27. Kovar A. Nutrition assessment and management in pediatric dysphagia. Semin Speech Lang. 1997 feb 15;18(01):39–49. doi: 10.1055/s-2008-1064061
28. Babbitt RL, Hoch TA, Coe DA, Cataldo MF, Kelly KJ, Stackhouse C, et al. Behavioral assessment and treatment of pediatric feeding disorders. J Dev Behav Pediatr. 1994 Aug;15(4):278–91.
29. Henao Mejía PA, Lopera Cañaveral MV, Salazar Blanco OF, Medina Piedrahíta PA, Morales Múnera OL. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico de disfagia en niños. Iatreia. 2009 May 29;22(2). doi: 10.17533/udea.iatreia.4518

30. Cámpora LH, Falduti LA. Evaluación y tratamiento de las alteraciones de la deglución. Rev Am Med Respir. 2012;12:1–10.
31. Serel Arslan S, Kılınç HE, Yaşaroğlu ÖF, Demir N, Karaduman AA. The pediatric version of the eating assessment tool-10 has discriminant ability to detect aspiration in children with neurological impairments. Neurogastroenterol Motil. 2018 Nov 13;30(11). doi: 10.1111/nmo.13432
32. Murray Hurtado M, Blanco Castilla I, Hernández Coronado N, Milà Villarroel R. Validación al español del cuestionario PEDI-EAT-10 para el cribado de disfagia. An Pediatr (Engl Ed). 2023 Apr;98(4):249–56. doi: 10.1016/j.anpedi.2022.12.007
33. Sellers D, Mandy A, Pennington L, Hankins M, Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2014 Mar 18;56(3):245–51. doi: 10.1111/dmcn.12352
34. García Ron A, González Toboso RM, Bote Gascón M, de Santos MT, Vecino R, Bodas Pinedo A. Estado nutricional y prevalencia de disfagia en parálisis cerebral infantil. Utilidad del cribado mediante la escala Eating and Drinking Ability Classification System y su relación con el grado de afectación funcional según el Gross Motor Function Classification System. Neurología. 2023 Jan;38(1):36–41. doi: 10.1016/j.nrl.2019.12.006
35. Shapiro J. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Compr Ther. 2000 Sep;26(3):203–9. doi: 10.1007/s12019-000-0010-0
36. Hammond CAS, Goldstein LB. Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia. Chest. 2006 Jan;129(1):154S-168S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.154S
37. Newman LA. Videofluoroscopy in infant and pediatric populations. Perspectives Swallowing Swallowing Disord. 2007 Mar;16(1):11–5. doi: 10.1044/sasd16.1.11

38. Gandhi, P., Mancopes, R., Steele, C. M., & FRONTIERS Collaborative (2024). Videofluoroscopic Swallowing Studies: A Proposed Checklist. American journal of speech-language pathology, 33(5), 2157–2166. https://doi.org/10.1044/2023_AJSLP-22-00167
39. Martin-Harris B, Canon CL, Bonilha HS, Murray J, Davidson K, Lefton-Greif MA. Best practices in modified barium swallow studies. Am J Speech Lang Pathol. 2020 jul 10;29(2S):1078–93. doi: 10.1044/2020_AJSLP-19-00189
40. Rappazzo CA, Turk CL. Correction to: The videofluoroscopic swallow study: introduction, limitations, and challenges. En: Pediatric Dysphagia. Cham: Springer; 2018. p. E1.
41. McCullough G, Pelletier C, Steele C. National dysphagia diet: what to swallow? ASHA Leader. 2003 Nov;8(20):16–27. doi: 10.1044/leader.FTR3.08202003.16
42. Delzell PB, Kraus RA, Gaisie G, Lerner GE. Laryngeal penetration: a predictor of aspiration in infants? Pediatr Radiol. 1999 Sep 23;29(10):762–5. doi: 10.1007/s002470050690
43. Friedman B, Frazier JB. Deep laryngeal penetration as a predictor of aspiration. Dysphagia. 2000 jun 4;15(3):153–8. doi: 10.1007/s004550010018
44. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. Dysphagia. 1996;11(2):93–8. doi: 10.1007/BF00417897
45. Holman SD, Campbell-Malone R, Ding P, Gierbolini-Norat EM, Griffioen AM, Inokuchi H, et al. Development, reliability, and validation of an infant mammalian penetration–aspiration scale. Dysphagia. 2013 jun 7;28(2):178–87. doi: 10.1007/s00455-012-9427-8
46. Merati AL. In-office evaluation of swallowing: FEES, pharyngeal squeeze maneuver, and FEESST. Otolaryngol Clin North Am. 2013 Feb;46(1):31–9. doi: 10.1016/j.otc.2012.08.015

47. Reynolds J, Carroll S, Sturdivant C. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. Adv in Neonatal Care. 2016 feb;16(1):37–43. doi: 10.1097/ANC.0000000000000245
48. Langmore SE. History of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing for evaluation and management of pharyngeal dysphagia: changes over the years. Dysphagia. 2017 feb 18;32(1):27–38. doi: 10.1007/s00455-016-9775-x
49. Heyman S, Respondek M. Detection of pulmonary aspiration in children by radionuclide "salivagram". J Nucl Med. 1989 May;30(5):697–9.
50. Baikie G, South M, Reddihough D, Cook D, Cameron D, Olinsky A, et al. Agreement of aspiration tests using barium videofluoroscopy, salivagram, and milk scan in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2005 feb;47(2):86–93. doi: 10.1017/s0012162205000174
51. Rossi UG. The radiology of chronic lung disease in children. Arch Dis Child. 2005 jun 1;90(6):601–7. doi: 10.1136/adc.2004.051383
52. Towsley, K., Shevell, M. I., Dagenais, L., & REPACQ Consortium (2011). Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 15(1), 29–35. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.07.005
53. Baez JC, Ciet P, Mulkern R, Seethamraju RT, Lee EY. Pediatric Chest MR Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2015 May;23(2):337–49. doi: 10.1016/j.mric.2015.01.011
54. Stoudemire W, Fordham LA, Vece TJ. Diagnosis and treatment of pediatric dysphagia: radiography. En: Pediatric Dysphagia. Cham: Springer; 2018. p. 109–18.
55. Martin-Harris B, Carson KA, Pinto JM, Lefton-Greif MA. BaByVFSSImP© a novel measurement tool for videofluoro-

scopic assessment of swallowing impairment in bottle-fed babies: establishing a standard. Dysphagia. 2020 feb 6;35(1):90–8. doi: 10.1007/s00455-019-10008-x

56. Bock JM, Varadarajan V, Brawley MC, Blumin JH. Evaluation of the natural history of patients who aspirate. Laryngoscope. 2017 Dec 8;127(S8). doi: 10.1002/lary.26854
57. Torres-Silva CA. Chronic pulmonary aspiration in children: diagnosis and management. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2018 Mar;48(3):74–81.
58. Gisel EG, Alphonce E. Classification of eating impairments based on eating efficiency in children with cerebral palsy. Dysphagia. 1995;10(4):268–74. doi: 10.1007/BF00431421
59. Veness C, Reilly S. Mealtime interaction patterns between young children with cerebral palsy and their mothers: characteristics and relationship to feeding impairment. Child Care Health Dev. 2008 Nov;34(6):815-24. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00846.x
60. Bourin PF, Puech M, Woisard V. Pediatric aspect of dysphagia. Cham: Springer; 2017. p. 213–36.
61. Martínez-Guillén M, Carrión-Bolorino S, Bolívar-Prados M, Arreola V, Costa A, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia. En: Encyclopedia of Gastroenterology. Elsevier; 2020. p. 757–73.
62. Clavé P, Terré R, Kraa M de, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp de Enferm Dig. 2004 feb;96(2):119-31. doi: 10.4321/s1130-01082004000200005

Parte II

2.
Acalasia

Johana Cristina Hincapié Buttó

Introducción

La *acalasia* es una patología rara. Sin embargo, representa el trastorno motor esofágico más frecuente y mejor estudiado. La palabra acalasia proviene del griego *a-chalasis*, que se define como la falta de relajación del esfínter esofágico inferior y alteraciones de la peristalsis esofágica, debido a una falla o a la incapacidad para relajarse.

Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica, adecuada historia clínica y estudios complementarios para arribar a un diagnóstico oportuno. La manometría esofágica de alta resolución continúa siendo el patrón de oro para el diagnóstico, aunque con ciertas limitantes en la edad pediátrica. Las opciones terapéuticas son diversas, desde el uso de fármacos hasta el abordaje quirúrgico, todas con el objetivo principal de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Actualmente no existe tratamiento curativo.

Historia

Thomas Willis (1679) fue el primero en describir este cuadro clínico. En 1881, von Mikulicz describió la enfermedad como un trastorno asociado a un cuadro de espasmo, un problema funcional.[1] Finalmente, en 1929, Hunt y Rake[2] demostraron que la enfermedad era causada por una falla en la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI). Actualmente, representa el trastorno motor esofágico mejor conocido, pero, a pesar de todos los avances diagnósticos, la etiología exacta de la enfermedad es incierta.

Epidemiología

La acalasia es una enfermedad poco frecuente, de baja incidencia: 1,6/10 000 en adultos y de 0,18/100 000 en la población pediátrica.[3] En Estados Unidos y Europa oscila entre 0,5 y 1 por 100 000 habitantes. La prevalencia es de 10/100 000, con un comportamiento bimodal entre los siete y los quince años y los treinta a sesenta años.[4] En Colombia hace parte de las enfermedades huérfanas. Solo el 10 % ocurre en la población pediátrica, pero menos del 5 % ocurre antes de la adolescencia. Se han documentado casos esporádicos en niños más pequeños relacionados con síndromes genéticos como el síndrome de Down y el síndrome de Allgrove. La mayor incidencia en el sexo masculino se ve frecuentemente en la población infantil, no así en adultos en quienes la incidencia es igual para ambos sexos.[5]

Fisiopatología

Ocurre un desbalance de los neurotransmisores, el predominio de la acción excitatoria por la acetilcolina, y una pérdida de la actividad del óxido nítrico y del péptido vasoactivo intestinal. Las células ganglionares del plexo mientérico a nivel del EEI pierden su capacidad de relajación, por aumento de la expresión de la acetilcolina. Esto provoca un estado de hipertonicidad sostenida con dificultad para su relajación.[6] La ausencia de células ganglionares a nivel del cuerpo esofágico y del EEI interfiere con la peristalsis normal. Estos cambios se han relacionado con la teoría infecciosa por el *Trypanosoma cruzi* —responsable de enfermedad de Chagas—, que produce una lesión de las células ganglionares del plexo mientérico, que luego son eliminadas y posteriormente reemplazadas. Otros agentes, como los virus de la familia Herpesviridae, sobre todo la varicela zóster y el herpes tipo 1, se localizan a nivel del plexo mientérico y lesionan las células ganglio-

nares. Posteriormente pueden rodearlas de linfocitos y eosinófilos y ocasionar una plexitis mientérica, que limita su actividad hasta lograr la destrucción neuronal.

Histológicamente, se pueden encontrar anormalidades a nivel plexo de Auerbach en el esófago, infiltración linfocítica especialmente CD4 y la presencia de eosinófilos. Incluso, se puede hallar cada tipo de acalasia con cambios específicos: acalasia tipo I, aganglionosis total; en el tipo II, disminución significativa de las células ganglionares, y, en el tipo III, preservación de las neuronas excitadoras colinérgicas. Los hallazgos patológicos podrían ser diferentes en la acalasia infantil, en la que se encontró menos inflamación neuronal. También se ha descrito una disminución o ausencia de fibras nerviosas que contienen NO sintasa en niños con acalasia.[7]

Etiología

La etiología no está del todo dilucidada. Se describen múltiples hipótesis, aunque la más aceptada es la exposición a un agente infeccioso capaz de desencadenar una respuesta autoinmunitaria en un huésped susceptible, lo que produce la formación de autoanticuerpos responsables de la degeneración ganglionar, del plexo de Auerbach y consiguientes manifestaciones clínicas.

Puede clasificarse en *acalasia primaria/idiopática* y *secundaria* o *pseudoacalasia*. Esta última se presenta en situaciones donde ocurre una alteración en la relajación del EEI por rigidez de la mucosa, asociada a infiltración celular como en el cáncer gástrico, masa de la unión esofagogástrica, esofagitis eosinofílica, etc.

La genética y el rol molecular juegan un papel importante en la asociación de acalasia y moléculas HLA de clase II específicas. También, el aspecto genético ha mostrado la asociación de acalasia esofágica con diferentes síndromes genéticos como el síndrome de Down,

enfermedad de Hirschsprung, síndrome de Allgrove, síndrome de Rozycki (sordera, baja estatura, vitíligo, atrofia muscular y acalasia), síndrome de Alport, deficiencia de la hormona del crecimiento y autismo.[8] Sin embargo, los antecedentes familiares son la excepción en pacientes acalásicos, incluso en la edad pediátrica. Los pacientes con síndrome de Allgrove cursan con una evolución más grave que los pacientes con acalasia idiopática, a pesar del diagnóstico temprano con cribado familiar. También se ha observado una presión más alta del EEI en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son muy variables. Esto depende fundamentalmente de la edad del paciente y la progresión de la enfermedad. En lactantes predominan los síntomas respiratorios y vómitos; en los niños mayores, la disfagia progresiva a sólidos y luego a líquidos, y la pérdida significativa y no intencional de peso. Mientras tanto, en los adolescentes el dolor torácico suele ser el síntoma cardinal (tabla 1). Erginel et al.[5] encontró que el vómito fue la presentación más común en el 68 % de los pacientes, seguido de la disfagia (36 %), similar a los hallazgos encontrados en otros estudios pediátricos como el de Kumar et al.[5,9]

En el mismo sentido, el compromiso nutricional como manifestación de la enfermedad es relevante. La pérdida de peso y el retraso en el crecimiento se ha documentado cerca del 83 % y 75 %, respectivamente. A diferencia de los adultos, la pérdida de peso se encuentra en las últimas etapas de la enfermedad.

Tabla 1.

Manifestaciones clínicas en acalasia

Síntomas	**Frecuencia**
Disfagia	100 %
Dolor torácico	60 – 90%
Vómitos	86 %
Regurgitación	93 %
Pérdida de peso	46 %
Tos crónica	46,1 %
Otros: • Aversión a la alimentación • Tiempo prolongado de alimentación • Tos nocturna • Respiración ruidosa • Infecciones pulmonares recurrentes	

Existen patologías que pueden confundirse con acalasia y requieren de una alta sospecha clínica. Esto favorece lo descrito en la literatura, pues existen demoras en el diagnóstico, incluso hasta cinco años desde el inicio de los síntomas (tabla 2).[9-10]

Tabla 2.

Diagnósticos diferenciales

Diagnóstico diferencial
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis eosinofílica
Estenosis esofágica
Trastornos funcionales digestivos
Trastornos de la conducta alimentaria
Funduplicatura muy ajustada
Enfermedad de Chagas
Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica
Carcinoma escamoso del esófago
Linfoma

Kumar y colaboradores realizaron un estudio observacional retrospectivo en el departamento de cirugía pediátrica de un centro terciario en la India. Incluyeron 12 niños con acalasia esofágica (entre

2014 y 2021). Todos los niños presentaron episodios recurrentes de vómitos. Solo se observó disfagia en 6 (50 %) niños. El 83 % de los niños presentaba antecedentes de pérdida de peso, y en el 75% de los pacientes se encontró retraso del crecimiento. Cinco niños (42 %) fueron tratados como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) durante más de un año, antes de ser diagnosticados de acalasia.[9]

Complicaciones

Los cambios anatómicos que ocurren en la acalasia, tanto para el diagnóstico como para el postratamiento, implican un proceso inflamatorio crónico relacionado con la exposición sostenida de alimentos y ácido gástrico sobre la mucosa esofágica. Esto ocasiona cambios inflamatorios iniciales y finalmente metaplasia, con un riesgo incrementado de hasta en un 3,3 % más de desarrollar cáncer de esófago, tanto epidermoide como adenocarcinoma, en comparación con la población general, sobre todo en pacientes con más de 10 años de enfermedad.[11]

Zagari et al., en su estudio de 566 pacientes con acalasia, describieron que 20 de ellos (75 % hombres) desarrollaron cáncer de esófago: 15 carcinoma de células escamosas y 5 adenocarcinoma. El riesgo de cáncer de esófago fue significativamente mayor que el de la población general (SIR 104,2, IC 95 % 63,7 – 161) para ambos tipos de cáncer, aunque el más frecuente es el carcinoma de células escamosas.[12] La tasa de incidencia anual de cáncer de esófago fue solo del 0,24 % y fue mayor para el carcinoma de células escamosas (0,18 %) que para el adenocarcinoma (0,06 %).

El exceso de riesgo fue mayor en hombres que en mujeres. La alta tasa de riesgo de cáncer en pacientes con acalasia apunta a una vigilancia endoscópica estricta. Además, sugiere funduplicatura posmiotomía para evitar el reflujo esofágico y el esófago de Barret, un factor de riesgo conocido de adenocarcinoma.[11]

Diagnóstico

Comprende un conjunto de variables y factores clínicos, imagenológicos, endoscópicos y sobre todo manométricos, considerado a lo largo de los años como el *gold standar* para el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos.

- *Esofagograma*: Ressano y Malenchini, argentinos, estratificaron la acalasia a nivel del esofagograma en cuatro niveles, cada nivel con mayor compromiso y probable progresión de la enfermedad. Si bien es muy fácil de interpretar, un tercio de los pacientes puede no mostrar alteraciones y pasar desapercibido.
  - » Grado 1: una columna de bario y paso adelgazado del medio de contraste hacia el estómago, conocido como pico de pájaro. Puede verse una columna de bario con el nivel hidroaéreo y generalmente no hay una dilatación esofágica franca.
  - » Grado 2: dilatación esofágica y una estasis evidente del contraste.
  - » Grado 3: sumatoria de hallazgos previos más la presencia de la rodilla esofágica
  - » Grado 4: cuando se aprecian dos o más rodillas esofágicas.

  El esofagograma minutado o cronometrado es otro estudio que permite evaluar el tiempo exacto del vaciamiento esofágico. Permite la medición al minuto, a los dos minutos y a los cinco minutos, muy útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Cuando el vaciamiento esofágico es menor al 50 % a los cinco minutos, indica falla en el tratamiento.[13-14]
- *Esofagogastroduodenoscopia:* es una técnica segura y difundida en la edad pediátrica. Juega un papel fundamental en la evaluación del paciente con disfagia. Permite descartar

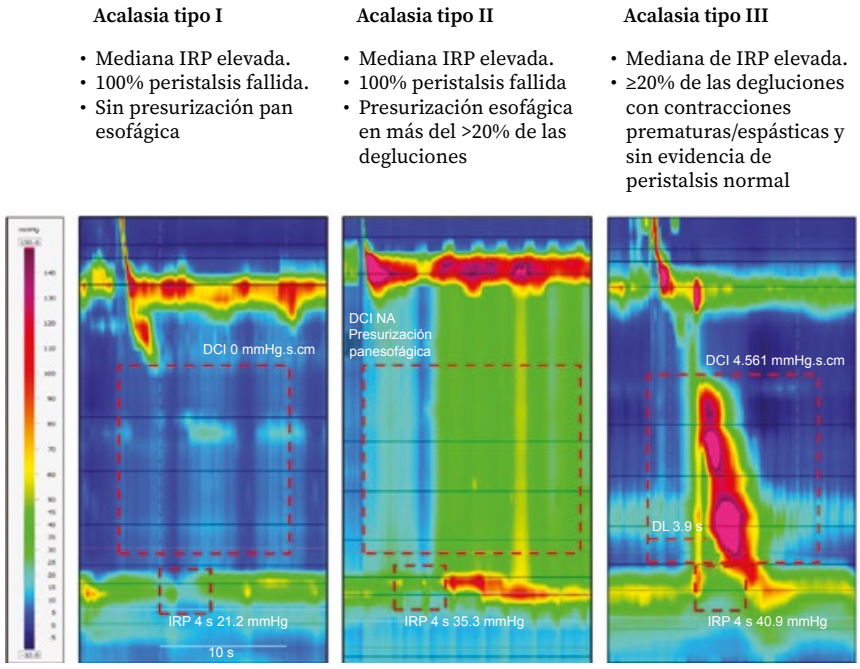
alteraciones obstructivas, mecánicas, masas, estenosis intrínsecas, compresión extrínseca, anillos, tumoración, cambios mucosos, entre otros. Los hallazgos frecuentemente encontrados en pacientes con acalasia son: esófago dilatado y tortuoso, lleno de secreciones, incluso restos de alimentos, congestión mucosa distal por retención de alimentos, unión esofagogástrica cerrada y puntiforme con resistencia al paso del endoscopio. Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes puede mostrar, al inicio de su enfermedad, una endoscopia normal hasta en un 40 %. Por tanto, una endoscopia digestiva normal no descarta la presencia de acalasia.[15]

- *Manometría esofágica de alta resolución* (HMR): es un estudio mínimamente invasivo que permite la medición de presiones basales y simuladas del esfínter esofágico inferior, el comportamiento del cuerpo esofágico y el patrón de peristalsis, a través de una secuencia de degluciones voluntarias de acuerdo al protocolo de Chicago 4.0.[16] En la acalasia, además de confirmar el diagnóstico, permite clasificar la enfermedad en tres subtipos —I, II, III—, de acuerdo con el trazado manométrico, y determinar el pronóstico y mejor abordaje terapéutico (figura 1).

  En pediatría, la acalasia de tipo I y II tienen una frecuencia y un perfil clínico similares. Sin embargo, el tipo II muestra valores de IRP llamativamente más alto (30,5 – 46 mmHg) y un esófago menos dilatado que el tipo I.[17] Ambos responden a la dilatación esofágica inicial. El tipo I requirió miotomía posdilatación neumática con mayor frecuencia, aunque no de manera significativa.

Figura 1.

Tipos de acalasia



Tomada y adaptada por el autor de Yadlapati et al.[16]

La HMR se puede realizar en pacientes desde el periodo neonatal hasta adultos mayores. En menores de cuatro meses, la inserción debe ser orogástrica, y nasogástrica en pacientes mayores. En la población pediátrica su principal limitación es la aplicación completa del protocolo Chicago 4.0 por pobre colaboración del paciente. En casos especiales y niños pocos colaboradores (síndrome de Down, autismo) se sugiere realizar la inserción del catéter bajo sedación, y dar el tiempo prudente al despertar total del paciente y al cese del efecto anestésico sobre el EEI. En el estudio realizado por Franklin y colaboradores, cerca del 38 % de sus pacientes presentaron intolerancia a la manometría por pobre colaboración.[18]

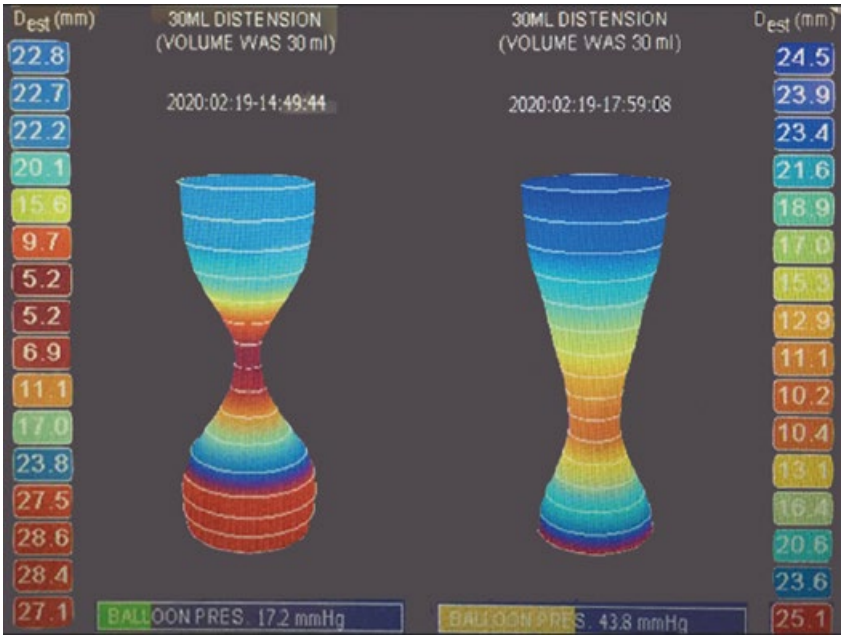
Para su interpretación, se emplea la Clasificación de Chicago 4.0 con algunas consideraciones. Históricamente, y a la fecha, se mantiene una IRP anormal por encima de 15 mmHg. Este puede variar > de 15 – 18 – 22 mmHg, de acuerdo con el software y tipo de catéter utilizado (perfusión, líquido o sólido, alta resolución).

En pediatría, la interpretación del comportamiento del EEI es más relevante que el valor absoluto del IRP. Está descrito el caso de acalasia esofágica en paciente con IRP tan bajo como 9 mmHg, con falta de relajación del EEI y aperistalsis total del cuerpo esofágico. Por ello, la edad y la estatura son factores fundamentales que influyen en las métricas evaluadas,[19-21] en las que se ha encontrado IRP elevada mayor a 20 mmHg en los niños pequeños y latencia distal más corta (< 4,5 seg) en los más grandes.[22-41]

Endoflip: sonda de imagen endoluminal funcional. Es una técnica relativamente nueva (2017) que permite la evaluación completa de las propiedades biomecánicas de áreas esfinterianas como la unión esofagogástrica, píloro y el ano.[23] Se realiza bajo sedación, siguiendo las mismas directrices para una endoscopia digestiva alta. Una vez constatada la permeabilidad del tubo digestivo superior, se procede a la inserción oral de un catéter flexible que su extremo distal porta un balón con un líquido conductor prellenado. Cuando atraviesa unos 3 cm de la unión esofagogástrica, se procede a la insuflación controlada. Así se logra evaluar de forma directa, segura y confiable la distensibilidad y el diámetro de la unión esofagogástrica (figura 2). En pediatría fue avalada inicialmente por la FDA en mayores de diez años; sin embargo, existen estudios en niños mucho menores, inclusive menores de cinco años y menores de 10 kilos, con igual eficacia y seguridad.[24]

Figura 2.

Planimetría esofágica Endoflip



A la izquierda estrechez de la unión esofagogástrica, a la derecha mejoría del diámetro esofágico luego de la dilatación

Tomada y adaptada por el autor de Yadlapati et al.[16]

En la acalasia, la Endoflip desempeña un papel fundamental. Cuando se utiliza el balón largo (EF 322 – 16 cm), aporta información relevante de la motilidad del cuerpo esofágico, de vital importancia en los casos en los que la manometría de alta resolución (HMR) no fue concluyente, teniendo en cuenta que la respuesta esofágica normal a la distensión en la Endoflip podría indicar función motora esofágica normal. Además, es una herramienta excepcional en pacientes poco tolerantes a la HMR.

Desde 2020, el Colegio Americano de Gastroenterología es el primero en plantear la utilidad de la Endoflip como herramienta diagnóstica

en acalasia.[14] Su uso está dirigido con fines diagnósticos, pronósticos y como predictor de respuesta al tratamiento, incluso con fines terapéuticos cuando se utiliza sonda endoluminal tipo Esoflip.[20] Valdovino et al. reportan cambios inmediatos en el índice de distensibilidad luego de un tratamiento disruptor de la musculatura de la unión esofagogástrica. El parámetro de mayor utilidad en la acalasia como predictor de respuesta es el índice de distensibilidad (ID) de la unión esofagogástrica (UEG). Los pacientes con acalasia, independientemente del subtipo manométrico, presentan un ID de la UEG menor a 2,8 mm^2/mmHg por Endoflip. Un ID de la UEG anormal por Endoflip puede diagnosticar acalasia a pesar de una presión de la relación integrada (IRP) normal en la HRM.

Por otro lado, durante el abordaje quirúrgico, es posible valorar en tiempo real el efecto de la miotomía mediante laparoscopia o miotomía endoscópica peroral (POEM), ya que un aumento adecuado del ID de la UEG, situado entre 4,5 y 8,5 mm^2/mmHg, inmediatamente después de la intervención, confirma el éxito del tratamiento y disminuye la probabilidad de recidiva de los síntomas durante los 96 meses de seguimiento. [25-28]

Tratamiento

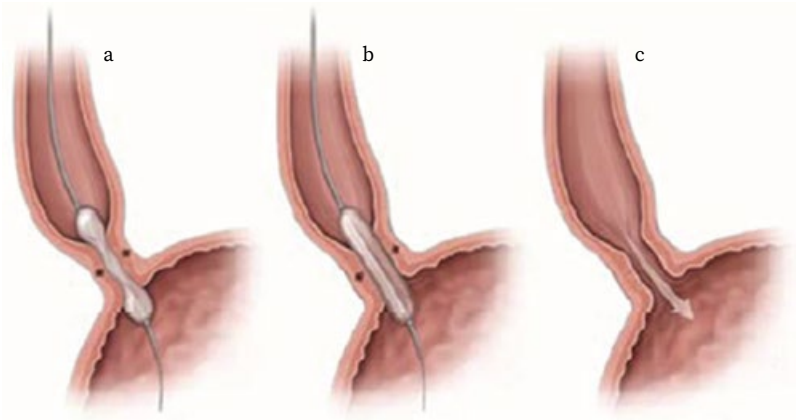
Actualmente no existe tratamiento curativo. Es una enfermedad con un alto porcentaje de recaídas y complicaciones. Las opciones terapéuticas disponibles están orientadas a aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida, mediante la optimización del vaciamiento esofágico, la relajación del EEI y la prevención del desarrollo del megaesófago. La mejor opción terapéutica va a depender del tipo de acalasia, de la evolución de la enfermedad y de la experiencia del centro tratante; por tanto, el tratamiento debe ser individualizado. De todos modos, un mismo paciente puede recibir diferentes estrategias terapéuticas en el

tiempo, por ejemplo, disrupción de las fibras musculares del EEI por medio de dilatación endoscópica neumática y posteriormente disrupción quirúrgica.

- *Fármacos orales*: nitratos y bloqueadores de los canales de calcio (isosorbide dinitrato 5 – 10 mg, nitroglicerina 0,3 mg por vez y nifedipina, diltiazem, 10 – 30 mg por vez) pueden disminuir la presión del EEI, pues relajan la musculatura lisa y alivian los síntomas de forma transitoria.[29] Estos son poco eficaces, pues disminuyen poco la presión de reposo del EEI, persisten los síntomas o se alivian por un breve periodo, hay efectos secundarios como cefalea, hipotensión y desarrollo de tolerancia progresiva al medicamento. Además, tienen efecto transitorio con alta recurrencia de los síntomas. Reservado en la población añosa o con alto riesgo quirúrgico, con acalasia incipiente sin dilatación esofágica y con síntomas leves. En niños su uso no está recomendado de rutina y podría plantearse como terapia puente hasta establecer el tratamiento definitivo.[30]
- *Dilatación esofágica neumática:* considerada el tratamiento de primera línea en pediatría por su seguridad, éxito y difusión en diferentes centros (figura 3). Tiene una tasa de éxito inmediato del 85 al 90 %, similar a la miotomía, pero a largo plazo con mejor eficacia. Cerca del 50 % de los pacientes necesitará una nueva dilatación antes de los cinco años. No está exenta de complicaciones, pues existe un 2 – 6 % de riesgo de perforación, sangrado, mediastinitis, enfisema subcutáneo, entre otros[18]. Actualmente, no se ha establecido la frecuencia ni el número de dilataciones para considerar éxito o falla en el tratamiento. Sin embargo, se ha demostrado mayor eficacia que la toxina botulínica.[42]

Figura 3.

Dilatación endoscópica neumática



a) Posicionamiento del balón a nivel de la unión esofagogástrica
b) Llenado del balón y ruptura de las fibras musculares
c) Permeabilidad de la unión esofagogástrica luego de la dilatación.

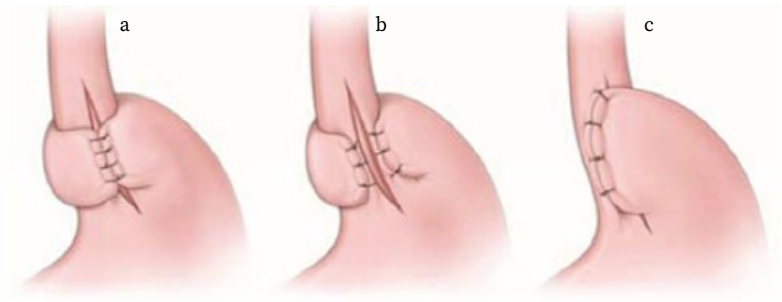
Tomada de Petrov[42]

- *Toxina botulínica*: su aplicación se debe hacer a nivel del esfínter esofágico inferior por medio de la endoscopia, en una dosis de 100 UI. Se hace una inyección en cuatro cuadrantes, de 1 cm por encima de la línea Z, con 25 unidades de la toxina botulínica. Esta inhibe la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas, lo que produce relajación muscular y, por ende, alivio de los síntomas.[31] Se ha demostrado una eficacia cercana al 80 % a corto plazo, con altas tasas de recaída y reintervención antes de los seis meses de su aplicación.[18]
- *Miotomía de Heller:* desde 1913, es la técnica quirúrgica aprobada y recomendada para los pacientes con acalasia, independientemente de la edad. Ofrece mejor respuesta en la acalasia tipo I-II, pero de primera línea en la acalasia

tipo III. En 1996 se realizó el perfeccionamiento de la técnica y abordaje laparoscópico con excelentes resultados. Su eficacia es similar a la dilatación neumática, aproximadamente del 85 al 90 %.[42] Un 9 a 14 % de los pacientes suele desarrollar reflujo postquirúrgico; por lo tanto, siempre debe ir acompañada de una funduplicatura anterior tipo DOR (figura 4).

Sus riesgos son similares a la dilatación neumática: parálisis del nervio frénico, hemorragia y, a largo plazo, disfagia posquirúrgica y enfermedad por reflujo gastroesofágico.[1] En comparación con el procedimiento abierto equivalente, la miotomía laparoscópica permite una disminución del dolor, estancia hospitalaria más corta y un retorno más temprano a la actividad normal.[32-41] Como resultado, la LHM se ha convertido en la terapia quirúrgica estándar en niños.

Figura 4.
Tipos de funduplicatura



a) Funduplicatura de Nissen
b) Funduplicatura Toupet
c) Funduplicatura tipo Dor

Tomada de Petrov[42]

- *Miotomía endoscópica peroral* (POEM): es una técnica novedosa (2008) que permite tratar de forma menos invasiva algunas alteraciones motoras esofágicas como la acalasia. Se realiza bajo anestesia general por medio de esofagogastroduodenoscopia. Para ello, se realiza una tunelización de la mucosa esofágica hasta llegar a la capa muscular longitudinal, en donde se corta 6 cm por encima de la unión esofagogástrica y 1 a 3 cm hacia abajo, con posterior cierre por hemoclip.

  Su efectividad es similar a la cirugía convencional, con menor tiempo de recuperación y menor tasa de complicaciones, que podrían ser: perforación esofágica, enfisema subcutáneo, neumotórax o dolor postquirúrgico.[44] Recientemente, Mikulski describió la menor incidencia de capnoperitoneo significativo con el uso rutinario de Endoflip durante la realización del POEM, lo que favorece la adaptación de la miotomía, provoca una menor duración de la insuflación y reduce los tiempos quirúrgicos.[33]

Un metaanálisis de 11 estudios con 389 niños mostró el éxito técnico y la respuesta al POEM en 385 niños (97,4 %; [IC] del 95 %, 94,7 % – 98,7 %), y el éxito clínico combinado se logró en 348 niños (92,4 %; IC del 95 %, 89,0 % – 94,8 %). También mostró una reducción significativa después del POEM, en la puntuación de Eckardt, 6,76 puntos (IC del 95 %, 6,18 – 7,34, $P < 0,00001$), y la presión del EEI se redujo significativamente en 19,38 mmHg (IC del 95 %, 17,54 – 21,22, $P < 0,00001$). Los eventos relacionados fueron sutiles: reflujo gastroesofágico 17,8 % (IC del 95 %: 14,2 % – 22,0 %). Así se concluye que el POEM es una técnica eficaz y segura para tratar la acalasia en niños.[34]

- *Esoflip:* balón rígido de llenado controlado bajo visión endoscópica, permite dilatar de forma segura y verificar en vivo el cambio en el diámetro y la distensibilidad del EEI.[35]
- *Esofaguectomía o reconstrucción esofágica:* afortunadamente poco frecuente en pediatría, aunque puede ser necesaria en caso de acalasia terminal, bien sea por resección total o reconstrucción esofágica mediante conductos gástricos o de colon. Su tasa de mortalidad es del 2 %.[36]

Pronóstico

En el seguimiento de todos los pacientes con acalasia deben indagarse los síntomas digestivos, respiratorios, ganancia de peso y el score de Eckard en cada consulta.[37-38] Esto permite predecir el índice de respuesta satisfactoria al tratamiento o recaída. El *score* de Eckard evalúa cuatro parámetros. Se considera en remisión cuando presenta un puntaje menor de 3 (tabla 3).

El compromiso nutricional es fundamental en pediatría, por lo que a un paciente que tiene un peso estacionario o una pobre ganancia de peso también se le puede aplicar este *score*. Se sugiere, luego de establecer una conducta terapéutica, realizar esofagograma minutado al mes. Después, anual o ante la aparición de síntomas independientemente del tiempo de instaurado el tratamiento.[39]

Tabla 3.

Score de Eckard

Puntuación	Pérdida de peso	Disfagia	Dolor en el pecho	Regurgitación
0	No	No	No	No
1	< 5 kg	Ocasional	Ocasional	Ocasional
2	5 – 10kg	Diario	Diario	Diario
3	> 10 kg	Cada comida	Cada comida	Cada comida

En un porcentaje significativo de pacientes se ha documentado la disfagia persistente postquirúrgica, que está relacionada con múltiples factores como dismotilidad esofágica *per se*, miotomía incompleta, funduplicatura obstructiva, estenosis esofágica y, lamentablemente, errores diagnósticos prequirúrgicos. Estas situaciones podrían reducirse con el uso del Endoflip intraoperatorio.

La calidad de vida de estos pacientes se ve afectada de manera significativa, tal como lo muestra Saiad et al.[39], quienes reportaron 13 pacientes con acalasia durante el 2008 – 2022. Para su identificación, utilizaron las escalas básicas genéricas del Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL) y el Módulo de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos-QL (GI-PedsQL). Con ellos evaluaron los efectos a largo plazo del diagnóstico en la calidad de vida y encontraron trece casos (siete niñas) con una media en la demora del diagnóstico de 28 meses, y la mediana de edad al diagnóstico fue de 6,5 años. También, siete pacientes con síndrome de Allgrove y uno con síndrome de Down. Solo un paciente fue tratado con dilatación neumática; los demás fueron sometidos a miotomía abierta de Heller con funduplicatura simultánea tipo DOR. En el seguimiento, doce pacientes tuvieron alivio completo de los síntomas.

Los trece pacientes fueron contactados de forma prospectiva con una mediana 2,9 (0,3 – 8,8) años desde el último control hasta la fecha de inclusión. En comparación con los datos de un grupo de control, la puntuación general de PedsQL fue 72/100 (±17), con puntuaciones establecidas más altas en el funcionamiento físico y emocional, pero puntuaciones más bajas en entornos sociales y escolares [39].

Por otro lado, en comparación con un grupo control con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la puntuación general del GI-PedsQL en los pacientes con acalasia fue mayor, con un 76/100 (±14,9), pero obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las dimensiones limitaciones de alimentos y bebidas, dificultad para tragar, acidez de estómago y vómitos. Esto muestra insatisfacción con

su salud y su estilo de vida limitado. Este impacto negativo significativo estuvo presente de manera destacada en comparación con los grupos de control sanos, así como con los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.[40]

Recordar

1. La acalasia es una enfermedad rara, crónica, incurable, que requiere alto índice de sospecha diagnóstica.
2. Se sugiere valoración por genética ante las posibles asociaciones descritas.
3. El *score* de Eckard es una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento.
4. El *gold standard* para el diagnóstico incluye la manometría esofágica de alta resolución.
5. La sonda de planimetría esofágica, Endoflip, puede diagnosticar la acalasia en los pacientes con HMR no concluyente, con IRP normal y en aquellos intolerantes a la HRM.
6. La cirugía y la dilatación neumática tienen elevada tasa de éxito: entre un 85 y 90 %.
7. El POEM es una técnica nueva, menos invasiva, con resultados seguros y efectivos en niños. No está disponible en todos los centros, por lo cual no podría recomendarse como tratamiento de primera línea.
8. Se sugiere vigilancia endoscópica al menos anual, por el riesgo incrementado de cáncer esofágico.
9. Se recomienda manejo interdisciplinario de gastroenterólogos, cirugía, nutrición y psicología.

Referencias

1. Fajardo RA, Petrov RV, Bakhos CT, Abbas AE. Endoscopic and Surgical Treatments for Achalasia: Who to Treat and How? Gastroenterol Clin North Am. 2020 Sep;49(3):481-498. doi: 10.1016/j.gtc.2020.05.003.
2. Islam S. Achalasia. Semin Pediatr Surg. 2017 26(2):116-120. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.02.001
3. Fernández S, Sánchez E. Trastornos motores de tubo digestivo. En: Madrazo JA, editor. Nutrición y gastroenterología pediátrica. 2nd ed. Colombia: McGrawHill; p. 261–4
4. Smits M, van Lennep M, Vrijlandt R, Benninga M, Oors J, Houwen R, et al. Pediatric achalasia in the Netherlands: incidence, clinical course, and quality of life. J Pediatr. 2016;169:110-115.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.057
5. Erginel B, Gun Soysal F, Keskin E, Celik A, Salman T. Early myotomy and fundoplication in achalasia in childhood: a single-centre experience for 22 years. Acta Chir Belg. 2016;116(1):16-18. doi:10.1080/00015458.2015.1128197
6. Patti MG, Albanese CT, Holcomb GW 3rd, Molena D, Fisichella PM, Perretta S, et al. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia in children. J Pediatr Surg. 2001;36(8):1248-1251. doi:10.1053/jpsu.2001.25786
7. Aspirot A. Esophagel Achalasia. En: Faure C, Pediatric Neurogastroenterology. 2nd ed. USA: Springer; p. 243-52
8. Alhussaini B,Gottrand F, Goutet JM, Scaillon M, Michaud L, Spyckrelle C, et al. Clinical and manometric characteristics of Allgrove syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53(3): 271–4. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821456ba
9. Kumar N, Gadgade BD, Shivapur AA, Radhakrishna V, Vasudev RB. Evaluation and Management of Achalasia Cardia in Children: A Retrospective Observational Study. J Indian

Assoc Pediatr Surg. 2023 Sep-Oct;28(5):369-374. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_175_22.

10. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, Ferreira CT, Peterson G, Barros SG, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. Pediatr Surg Int. 2012 Dec;28(12):1211-7. doi: 10.1007/s00383-012-3214-3. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23135808.
11. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, Szachnowicz S, Seguro FC, Bianchi ET, et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2017 Oct 1;30(10):1-8. doi: 10.1093/dote/dox072.
12. Zagari RM, Marasco G, Tassi V, et al. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in patients with achalasia: a long-term prospective cohort study in Italy. Am J Gastroenterol. 2021 feb 1;116(2):289-295. doi: 10.14309/ajg.0000000000000955
13. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al . The 2018 ISDE achalasia guidelines. Dis Esophagus. 2018 Sep 1;31(9). doi: 10.1093/dote/doy071Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of achalasia. Am J Gastroenterol. 2020;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731
14. Prieto RG, Prieto JE, Casas F, Balle H. Acalasia, una visión actual. Rev Colomb Cir, 2019;34(2):171–8. doi: 10.30944/20117582.111
15. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0© Neurogastroenterol Motil. 2020;33:e14058. doi: 10.1111/nmo.14058

16. Srivastava A, Poddar U, Mathias A, Mandelia A, Sarma MS, Lal R, Yachha SK. Achalasia cardia sub-types in children: Does it affect the response to therapy? Indian J Gastroenterol. 2023 Aug;42(4):534-541. doi: 10.1007/s12664-023-01344-w
17. Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: a comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. World J Gastrointest Endosc. 2014;6(4):105–11. doi: 10.4253/wjge.v6.i4.105
18. Rocca A, Chávez J, Ditaranto A, Falcon A, Mortarini A, Neder D et al. Estudios de motilidad en pediatría: aspectos técnicos, indicaciones y limitaciones en los niños. NeuroGastroLatam Rev. 2022;6(3):164–80. doi: 10.24875/NGL.22000022
19. Singendonk MM, Kritas S, Cock C, Ferris L, McCall L, Rommel N et al. Applying the Chicago classification criteria of esophageal motility to a pediatric cohort: effects of patient age and size. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:1333-41. 11. doi: 10.1111/nmo.12397
20. Goldani HA, Staiano A, Borrelli O, Thapar N, Lindley KJ. Pediatric esophageal high-resolution manometry: utility of a standardized protocol and size-adjusted pressure topography parameters. Am J Gastroenterol. 2010 Feb;105(2):460-7. doi: 10.1038/ajg.2009.656.
21. Rosen R, Stayn Z, Garza JM, DiFilippo C, Cohen A, Kane M, Wall S, Nurko S. The Utility of Functional Luminal Imaging Probes Measurements to Diagnose Dysmotility and Their Relationship to Impaired Bolus Clearance. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 Apr 1;74(4):523-528. doi: 10.1097/MPG.0000000000003394.
22. Hani A, Delgado A, Bejarano J, Meza D, Ramírez R, Pinto M, et al EndoFLIP: una nueva tecnología. Rev Colomb Gastroenterol. 2021;36(2):227-240. doi: 10.22516/25007440.741

23. Robles-Medranda C, Egas-Izquierdo M, Alcívar-Vásquez J, Baquerizo-Burgos J, Cunto D. Use of an adapted bronchoscope for peroral endoscopic myotomy in a pediatric patient weighing less than 10 kg. VideoGIE. 2023 Sep 7;8(10):385-388. doi: 10.1016/j.vgie.2023.06.015.
24. Robles-Medranda C, Egas-Izquierdo M, Alcívar-Vásquez J, Baquerizo-Burgos J, Cunto D. Use of an adapted bronchoscope for peroral endoscopic myotomy in a pediatric patient weighing less than 10 kg. VideoGIE. 2023 Sep 7;8(10):385-388. doi: 10.1016/j.vgie.2023.06.015.
25. Savarino E, di Pietro M, Bredenoord AJ, Carlson DA, Clarke JO, Khan A, et al. Use of the Functional Lumen Imaging Probe in Clinical Esophagology. Am J Gastroenterol. 2020 Nov;115(11):1786-1796. doi: 10.14309/ajg.0000000000000773.
26. Attaar M, Su B, Wong HJ, Intraoperative impedance planimetry (EndoFLIP™) results and development of esophagitis in patients undergoing peroral endoscopic myotomy (POEM). Surg Endosc. 2021;35 (8):4555–62. doi: 10.1007/s00464-020-07876-y.
27. Su B, Dunst C, Gould J. Experience-based expert consensus on the intra-operative usage of the Endoflip impedance planimetry system. Surg Endosc. 2021;35(6):2731–42. doi: 10.1007/s00464-020-07704-3
28. Braghetto I, Csendes A, Burdiles P, Korn O, Valera JM. Manejo actual de la acalasia del esófago: revisión crítica y experiencia clínica [Current management of achalasia of the esophagus: critical review and clinical experience]. Rev Med Chil. 2002 Sep;130(9):1055-66. Spanish. PMID: 12434656.
29. Forero-Vásquez BN, Yopasa-Romero JJ. Diagnóstico y manejo actual de la acalasia. Rev Colomb Cir. 2023;38:330-8
30. Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, Tolia V, Molleston J, Reinstein LJ, Walton JM, et al. Evaluation of the use of botulinum

toxin in children with achalasia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 May;30(5):509-14. doi: 10.1097/00005176-200005000-00009.

31. Esposito C, Riccipetitoni G, Chiarenza SF, et al. Long-term results of laparoscopic treatment of esophageal achalasia in children: a multicentric survey. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013;23:955-9. doi: 10.1089/lap.2013.0308
32. Mikulski MF, Morley TJ, Debbink KP, Desilets DJ, Romanelli JR. Impedance planimetry during per-oral endoscopic myotomy is associated with decreased inadvertent capnoperitoneum. Surg Endosc. 2024 Jan;38(1):280-290. doi: 10.1007/s00464-023-10526-8.
33. Zhong C, Tan S, Huang S, Peng Y, Lü M, Tang X. Clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in children: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021 Apr 7;34(4):doaa112. doi: 10.1093/dote/doaa112.
34. Ardila Hanni A. EndoFLIP. En: Schmulson M, Solé L, editors. Perlas de la Neurogastroenterología. 1st ed. España: Editorial Permanyer México; 2022. p. 107–13.
35. Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, Siboni S, Bonavina L. Esophageal Resection for End-Stage Achalasia. Am Surg. 2018 Apr 1;84(4):506-511. PMID: 29712597.
36. van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ. Clinical management of pediatric achalasia. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;12(4):391-404. doi: 10.1080/17474124.2018.1441023
37. Taft TH, Carlson DA, Triggs J, Craft J, Starkey K, Yadlapati R, et al. Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. Neurogastroenterol Motil. 2018 Jun;30(6):e13287. doi: 10.1111/nmo.13287

38. Goneidy A, Cory-Wright J, Zhu L, Malakounides G. Surgical Management of Esophageal Achalasia in Pediatrics: A Systematic Review. Eur J Pediatr Surg. 2020 Feb;30(1):13-20. doi: 10.1055/s-0039-1697958.
39. Saiad MO, Bahre MNI, Ryad N. Quality-of-life assessment among children with esophageal achalasia. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2023;28(6):457–464. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_67_23
40. Singendonk MMJ, Rosen R, Oors J, Rommel N, van Wijk MP, Benninga MA, Nurko S, Omari TI. Intra- and interrater reliability of the Chicago Classification of achalasia subtypes in pediatric high-resolution esophageal manometry (HRM) recordings. Neurogastroenterol Motil. 2017 Nov;29(11). doi: 10.1111/nmo.13113.
41. Tashiro J, Petrosyan M, Kane TD. Current management of pediatric achalasia. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021 jul 25;6:33. doi: 10.21037/tgh-20-215
42. Petrov RV. Peroral endoscopic myotomy; techniques and outcomes. Shanghai; 2020.

Parte II

3.
Ingestión de cuerpo extraño

Stephanía Peña Hernández

Introducción

La ingestión de cuerpos extraños en pediatría es una consulta habitual en los servicios de urgencias. Estos eventos plantean un desafío tanto para pediatras como para gastroenterólogos pediátricos, no solo en términos de manejo clínico, sino también en la implementación de medidas preventivas efectivas.[1-3] El 75 % de las ingestas de cuerpos extraños ocurren en niños menores de cinco años, y es más frecuente entre los seis meses y los tres años.[4] Este grupo de edad se considera de alto riesgo debido a la mayor incidencia de complicaciones y mortalidad asociadas.[3,4]

En pediatría, la ingestión de cuerpos extraños es accidental en el 98 % de los casos y generalmente implica objetos domésticos como monedas, juguetes, espinas de pescado, palillos, joyas, imanes y baterías de botón.[4] La detección suele ocurrir cuando la ingestión es reportada; sin embargo, aproximadamente el 40 % de los casos de ingestiones de cuerpos extraños en niños no son reportados, pues no acuden a los centros de atención.[5]

La mayoría de los cuerpos extraños ingeridos pasan a través del esófago de forma espontánea. Solo entre el 10 y el 20 % requiere extracción endoscópica, y menos del 1 % necesita intervención quirúrgica.[2] Varios factores pueden contribuir a la retención de un cuerpo extraño en el esófago, como la edad del paciente, los antecedentes de cirugía esofágica, las estenosis esofágicas, la esofagitis eosinofílica y los trastornos del tejido conectivo. Las ubicaciones más comunes de retención están relacionadas con las estrecheces fisiológicas del esófago, como el músculo cricofaríngeo, el arco aórtico y el esfínter esofágico inferior.[4,5] Las retenciones de objetos en el esófago medio pueden indicar indirectamente la presencia de patologías esofágicas, tanto anatómicas como motoras. Otros sitios comunes de retención de cuerpos extraños incluyen el píloro, el duodeno, la válvula ileocecal y el recto.

Alrededor del 50 % de los pacientes pueden permanecer asintomáticos; sin embargo, cuando los síntomas están presentes, suelen ser inespecíficos y se relacionan con el tipo de cuerpo extraño ingerido, su ubicación, el tamaño y la duración de la obstrucción. Los síntomas más comúnmente reportados incluyen disfagia, vómitos, dolor torácico, sialorrea, sensación de cuerpo extraño, irritabilidad, dolor abdominal y rechazo a la alimentación. Durante la exploración, es importante evaluar signos que sugieran perforación u obstrucción de la vía aérea, como crepitación, estridor inspiratorio o sibilancias espiratorias, así como dolor abdominal o signos de irritación peritoneal.[1,2,6]

Dado el importante porcentaje de pacientes que pueden encontrarse asintomáticos, es crucial que todos los pacientes con sospecha de ingestión de cuerpo extraño se sometan a un estudio radiológico que incluya proyecciones posteroanteriores y laterales. Además, se debe considerar la realización de radiografías de cuello y abdomen para descartar la presencia de otros cuerpos extraños o para evaluar la presencia de complicaciones asociadas.[2]

Ingestión de monedas u objetos con terminación obtusa

Las monedas son los objetos más comúnmente ingeridos por los niños.[4] Es crucial diferenciarlas de las baterías de botón, ya que la ingestión de estas últimas conlleva riesgos significativos, como perforación esofágica, formación de fístulas traqueoesofágicas o aortoesofágicas, estenosis esofágica, parálisis de cuerdas vocales —derivada de la lesión del nervio laríngeo recurrente—, mediastinitis, espondilodiscitis y riesgo de muerte. Por lo tanto, es esencial realizar una revisión minuciosa de la radiografía de tórax para identificar el *signo del doble halo* en la proyección anteroposterior y el *signo del escalón* en la proyección

lateral, los cuales permiten distinguir entre las baterías de botón y las monedas (figura 1).[1,2,6]

Figura 1.
Signo de doble halo en ingesta de moneda



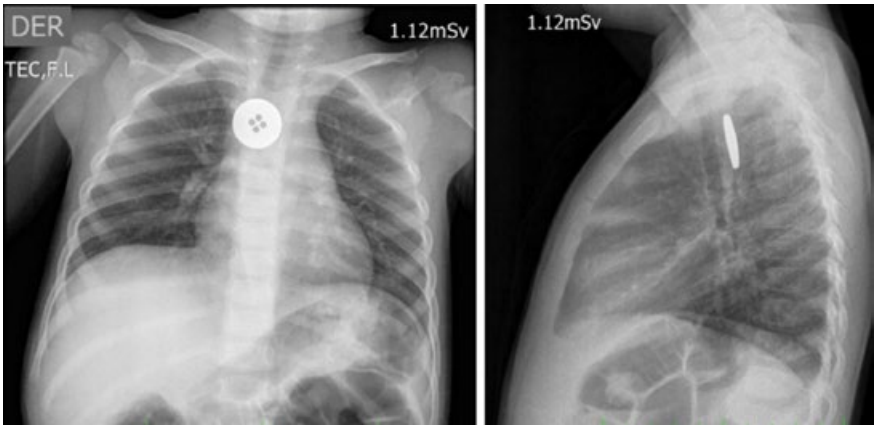
Cortesía del Grupo de Cirugía Pediátrica, Fundación HOMI (Hospital de la Misericordia).

Los pacientes con retención de monedas a nivel esofágico deben ser sometidos a endoscopia digestiva alta dentro de las primeras 24 horas posteriores a la ingesta, debido al riesgo de desarrollar estenosis esofágica, perforación, aspiración y formación de fístulas. En caso de pacientes sintomáticos con sialorrea importante, dificultad respiratoria u otros síntomas que sugieran gravedad, se debe realizar un estudio endoscópico en las primeras dos horas después del ingreso del paciente, independientemente del tiempo de ayuno, y debe considerarse una emergencia.[1,2,6]

En los niños más pequeños, los objetos con un diámetro mayor a 2,5 cm no pasan a través del píloro, y aquellos con un tamaño superior a 6 cm no pueden pasar a través del duodeno. Incluso si logran llegar

al estómago, es improbable que atraviesen la válvula ileocecal. Por lo tanto, estos objetos deben ser extraídos, incluso si se alojan en el estómago (figura 2).[1,2,7]

Figura 2.
Ingesta de botón



Cortesía del Grupo de Cirugía Pediátrica, Fundación HOMI (Hospital de la Misericordia).

Antes de llevar a cabo la endoscopia, es aconsejable repetir la radiografía, dado que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes experimentan un avance espontáneo de las monedas. En caso de que una moneda se encuentre en el estómago de un paciente asintomático, se deben realizar radiografías cada dos semanas para monitorear su progreso hasta que se documente su eliminación. Si la moneda permanece en el estómago después de dos a cuatro semanas, se considerará la extracción endoscópica. Por último, en el caso de retención de la moneda a nivel intestinal en pacientes sintomáticos, se debe considerar la enteroscopia o la intervención quirúrgica.[1,2,8]

Ingestión de baterías de botón

La ingesta de baterías de botón afecta entre el 7 y el 25 % de los niños, y es más común en menores de seis años, con un pico de incidencia alrededor del primer año de vida. Los daños asociados con la ingestión de baterías de botón son más frecuentes en pacientes menores de seis años y con baterías de más de 20 mm de diámetro, debido a que estas baterías son relativamente grandes en comparación con el tamaño del esófago y tienen un voltaje mayor que las baterías más pequeñas.[8,10]

Las lesiones en la mucosa esofágica pueden manifestarse rápidamente y son evidentes en las primeras dos horas después de la retención del cuerpo extraño en el esófago. Sin embargo, el desarrollo de complicaciones puede llevar varios días. Por ejemplo, las perforaciones pueden ocurrir en los primeros dos días, las fístulas pueden surgir hasta cuatro semanas después de la extracción de la batería, y las estenosis esofágicas, las espondilodiscitis y la parálisis de cuerdas vocales pueden tardar semanas o incluso meses en manifestarse.[9,10]

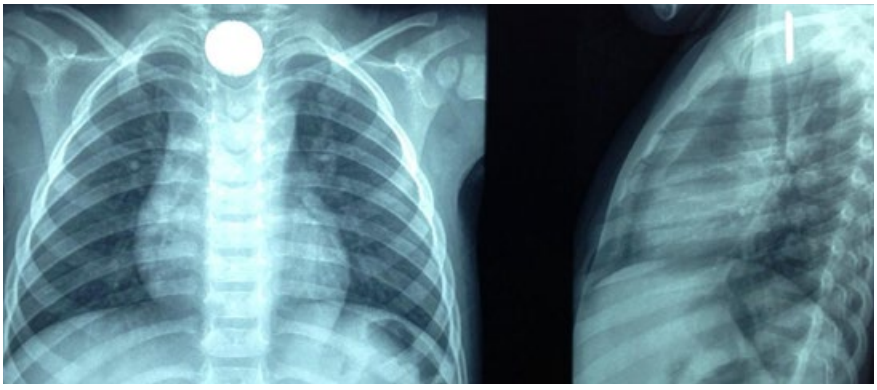
Varios mecanismos de daño están asociados con la ingesta de baterías de botón, incluyendo la necrosis por presión, la filtración del contenido de la batería y la intoxicación por metales pesados. Sin embargo, la lesión principal a nivel esofágico ocurre debido a la generación de una corriente entre el epitelio esofágico y los dos polos de la batería, lo que resulta en la liberación de iones de hidróxido en el polo negativo de la batería. Esto aumenta el pH y causa necrosis por licuefacción, similar a lo observado en pacientes con ingesta de agentes cáusticos.[6,10]

Las radiografías de dos proyecciones, tanto anteroposterior como lateral, son fundamentales para la evaluación del paciente con sospecha de ingesta de batería de botón (figura 3). Estudios adicionales, como la tomografía o resonancia magnética —luego de la extracción de la batería—, son útiles en la identificación de complicaciones. En pacientes con retención de la batería por más de 12 horas, inde-

pendientemente de los síntomas, se deben realizar estudios de imagen complementarios, como la tomografía o resonancia de cuello y tórax.[6]

En casos donde se diagnostique la ingesta de una batería de botón en las primeras 12 horas, es crucial realizar la extracción endoscópica idealmente dentro de las primeras dos horas posteriores a la ingesta, sin retrasar el procedimiento independientemente del tiempo de ayuno. Se debe llevar a cabo un examen minucioso de la mucosa esofágica, especialmente en la zona que estuvo en contacto con el polo negativo de la batería, ya que es el sitio de mayor daño.[6]

Figura 3.
Ingesta de batería de botón (signo de doble halo y signo de escalón)

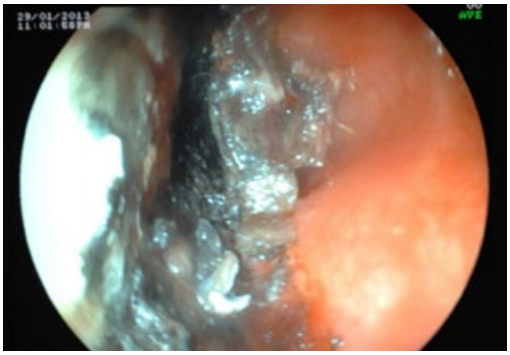


Cortesía del Grupo de Cirugía Pediátrica, Fundación HOMI (Hospital de la Misericordia).

En casos de lesión mucosa extensa, se recomienda la colocación de una sonda nasogástrica para mantener la permeabilidad de la luz esofágica. Además, en situaciones de diagnóstico o extracción tardía (> 12 horas), daño extenso de la mucosa o síntomas graves, se deben realizar imágenes complementarias como la tomografía y consultar con un especialista en cirugía cardiotorácica para definir opciones de manejo adicionales o alternativas antes de proceder con la extracción (figura 4).[8,10]

Figura 4.

Ingesta de batería de botón



Cortesía del Grupo de Cirugía Pediátrica, Fundación HOMI (Hospital de la Misericordia).

En situaciones en las que la extracción endoscópica no es factible de inmediato, se sugiere en entornos ambulatorios la ingesta frecuente de miel (> 1 año), mientras que en entornos hospitalarios se recomienda el uso de sucralfato a dosis de 10 ml cada 10 minutos, sin superar seis dosis de miel y tres dosis de sucralfato. Además, como estrategia adicional tras la extracción de la batería y una vez descartada la perforación esofágica, se puede considerar la neutralización inmediata del hidróxido tisular mediante irrigación con 50 a 150 ml de ácido acético estéril al 0,25 %.[11]

En los casos en los que la batería de botón se encuentre alojada en el estómago o en el intestino delgado y el diagnóstico se realice dentro de las primeras 12 horas en un paciente asintomático, se recomienda realizar un control radiológico entre siete y catorce días después del diagnóstico inicial o antes si el paciente desarrolla síntomas. Si la batería permanece en el estómago, se debe considerar la extracción endoscópica.

En pacientes sintomáticos o en aquellos con ingestión concomitante de imanes, si la batería está en el estómago, se debe realizar la extracción endoscópica idealmente dentro de las dos horas poste-

riores al diagnóstico. En caso de ubicarse en el intestino delgado o el colon, se debe solicitar valoración por cirugía pediátrica (figura 5).[1,2,3]

Figura 5.
Ingesta de pila de botón localizada en intestino



Cortesía del doctor Rafael Milanés.

En casos de diagnóstico o extracción tardía (> 12 horas), se recomienda realizar una endoscopia para revisión esofágica y una tomografía computarizada para descartar daño vascular. Si la batería se encuentra en el estómago, debe extraerse. Si está en el intestino delgado o en el colon, dependiendo de la presencia de síntomas, se debe consultar a cirugía pediátrica o realizar un control radiológico en siete a catorce días, o antes si hay síntomas. Si no se logra el paso, también se debe consultar con cirugía pediátrica.[2,6]

En cuanto a la evaluación y seguimiento posteriores a la extracción de la batería de botón, todos los pacientes con lesión de la mucosa esofágica o gástrica deben ser hospitalizados. Se puede considerar una segunda revisión a los dos o cuatro días. Si el paciente se encuentra estable, se deberá realizar un esofagograma de uno a dos días después de la extracción de la batería. En caso de descartar perforación,

se puede iniciar una dieta líquida clara y avanzar progresivamente según tolerancia.

Ingesta de objetos cortopunzantes

Los objetos puntiagudos, que son entre el 10 y el 15 % de los elementos comúnmente ingeridos por niños, abarcan alfileres, palillos, clips, ganchos, cerdas de cepillos de cabello, agujas, aretes y espinas de pescado (figuras 6 y 7). Cuando estos objetos quedan alojados en el esófago, representan una emergencia médica debido al alto riesgo de perforación y migración. Es crucial destacar que los lugares de mayor riesgo de perforación se encuentran en áreas anguladas, como el asa C del duodeno, la válvula ileocecal y la unión rectosigmoidea.[2,6]

Figura 6.
Ingesta de dije de collar



Cortesía del doctor Carlos Cuadros.

Todos los niños con sospecha de ingesta de objetos puntiagudos deben ser evaluados. Si la historia clínica o algún hallazgo físico sugieren la presencia de un objeto puntiagudo, se debe realizar una endoscopia, incluso si los estudios radiológicos son negativos, ya que muchos de estos objetos no son visibles en las radiografías, como es el caso de las espinas de pescado y los palillos de madera.

Figura 7.

Ingesta de alambre



Cortesía del doctor Santiago Correa.

Cuando el cuerpo extraño se encuentra en el esófago superior o medio, es común que los pacientes presenten disfagia o dolor. Sin embargo, aproximadamente el 50 % de los niños pueden ser asintomáticos, incluso en presencia de perforación. Las complicaciones son más frecuentes en pacientes asintomáticos, en diagnósticos tardíos —después de 48 horas— y en ingestas de objetos puntiagudos radiolúcidos. Estas complicaciones pueden incluir perforación, migración extraluminal, absceso, peritonitis, fístula, apendicitis, fascitis, hernia

umbilical encarcelada, rotura de la arteria carótida común y fístula aortoesofágica.[2,6]

Cuando el objeto está localizado en el esófago, debe ser extraído de inmediato. Durante el procedimiento, existe el riesgo de lesión de la mucosa, el cual se puede minimizar orientando el extremo puntiagudo del objeto hacia afuera durante la extracción o utilizando una capucha protectora para cuerpos extraños, un sobretubo o el capuchón del ligador de várices esofágicas. Los cuerpos extraños ubicados en la orofaringe o en la región cricofaríngea pueden ser retirados con laringoscopia directa, utilizando las pinzas de Magill.[2,3]

En caso de que el objeto se encuentre en el estómago o en el duodeno proximal, también debe ser extraído por endoscopia. Aunque existe alguna probabilidad de que atraviese el tracto digestivo sin complicaciones, se ha reportado hasta un 35 % de ellas asociadas al tránsito del objeto en el intestino.

Las pinzas y cestas de cuerpo extraño, así como las asas de polipectomía, son las herramientas más efectivas para la extracción de objetos punzantes. El asa de polipectomía es especialmente útil para objetos largos, como palillos de madera, o para cerrar clips abiertos en el estómago antes de su retiro.

Cuando un objeto puntiagudo ha pasado el ligamento de Treitz y el paciente presenta síntomas, se requiere una intervención quirúrgica urgente. Sin embargo, en pacientes asintomáticos, se puede optar por una estrategia de observación, con control radiológico diario para documentar la progresión del objeto. Se ha observado que el tiempo medio de tránsito de un objeto puntiagudo en niños es de aproximadamente 3,6 días, mientras que el tiempo medio de perforación es de alrededor de 10,4 días. Por lo tanto, si un objeto no progresa durante tres días consecutivos, se debe considerar la intervención quirúrgica.[2,6]

Ingesta de objetos largos

Cuando se trata de la ingestión de objetos largos, como pilas, cepillos de dientes y cucharas en pacientes adolescentes, es crucial considerar su ubicación y tamaño para determinar la mejor acción a seguir. Si estos objetos están en el estómago y miden más de 5 cm, es probable que se impacten en la región ileocecal, por lo que se recomienda la extracción endoscópica.

Los cuerpos extraños largos que miden más de 6 cm o que tienen una forma ovoide de más de 5 cm x 2,5 cm generalmente no logran pasar a través del píloro. Si llegan al intestino delgado, se requiere una vigilancia clínica y radiológica para verificar su paso o considerar la extracción quirúrgica. Aunque no hay un consenso claro sobre el manejo de la ingestión de estos tipos de objetos, algunas pautas recomiendan la extracción de objetos que midan más de 2,5 cm o que tengan dimensiones de más de 1 cm por 3 cm en niños menores de cinco años, debido al riesgo de complicaciones como necrosis por presión, obstrucción y perforación.[2,6]

Ingesta de imanes

Cada vez es más común encontrar imanes de alto poder en una variedad de objetos cotidianos, como implementos de escritorio, auriculares, altavoces, juegos de construcción magnéticos, joyas y productos electrónicos. Estos imanes, compuestos de neodimio, hierro y boro, son considerablemente más potentes que los imanes convencionales de ferrita. En alrededor del 50 % de los casos la ingestión de imanes es múltiple, lo que representa una situación particularmente peligrosa. En este escenario, los imanes pueden atraerse a través de las asas intestinales, lo que aumenta el riesgo de complicaciones graves como necrosis por presión, ulceración, perforación intestinal y formación

de fístulas. Además, la ingestión de imanes también puede provocar obstrucción intestinal y vólvulos.

Ante la sospecha de ingestión de imanes, es crucial realizar un estudio radiológico completo que incluya proyecciones posteroanterior y lateral del cuello, tórax y abdomen (figura 8). En el caso de que se haya ingerido más de un imán y estos se localicen en el esófago o el estómago, se requiere una extracción endoscópica urgente, utilizando dispositivos como cestas de cuerpo extraño.[2,6]

Figura 8.
Ingesta de imán



Cortesía del doctor Rafael Milanés.

Cuando los imanes se encuentran más allá del estómago y el paciente presenta síntomas, se debe consultar a cirugía pediátrica para su extracción. Sin embargo, en pacientes asintomáticos y sin signos de perforación u obstrucción, se puede considerar la extracción endoscópica mediante enteroscopia o colonoscopia. Alternativamente, se pue-

de realizar un seguimiento radiológico cada cuatro a seis horas para evaluar la progresión del cuerpo extraño. Si no se observa progresión o si el paciente desarrolla síntomas, se debe optar por la cirugía para la extracción de los imanes.

En el caso de la ingestión de un solo imán, se puede optar por un enfoque expectante. Si el imán se encuentra en el esófago o el estómago, puede considerarse su extracción mediante endoscopia. Sin embargo, si el imán ha pasado al intestino delgado o al colon, se debe seguir su progresión utilizando radiografías seriadas. Durante este tiempo, es importante mantener al paciente alejado de metales o fuentes electromagnéticas —incluyendo botones o hebillas metálicas en la ropa— hasta confirmar la eliminación del imán. Además, el uso de laxantes osmóticos puede ayudar a acelerar la expulsión del cuerpo extraño. En el caso de la ingestión de un imán junto con otro objeto metálico, debe realizarse el mismo abordaje empleado para ingesta de múltiples imanes.[2,6,7]

Ingesta de polímeros superabsorbentes

Los polímeros superabsorbentes son frecuentemente empleados en juguetes y productos para el hogar y tienen la capacidad de expandirse entre 100 y 200 veces cuando se hidratan. Generalmente, transitan fácilmente a través del tracto gastrointestinal proximal hasta que aumentan de tamaño lo suficiente como para causar obstrucción. La evaluación radiológica para la identificación del polímero no es útil; sin embargo, podría emplearse en caso de sospecha de obstrucción.

Se recomienda la extracción endoscópica de emergencia. De acuerdo con la forma del objeto, emplear canastillas o trampas para pólipos puede ser una mejor opción. En caso de no lograr visualizar por endoscopia el cuerpo extraño, se recomienda la vigilancia clínica y el seguimiento por cirugía pediátrica, ante el riesgo de obstrucción.

Impactación de alimentos

La impactación de alimentos en el esófago es un evento que ocurre con regularidad en pacientes de entre nueve y diez años, especialmente en aquellos con patologías subyacentes como esofagitis eosinofílica, estenosis esofágica y trastornos de la motilidad esofágica. El manejo de la impactación de alimentos en el esófago es principalmente endoscópico y debe considerarse una emergencia en caso de que el paciente presente síntomas agudos o signos de obstrucción casi completa del esófago, como vómitos frecuentes, dolor torácico o en cuello, odinofagia y sialorrea. En estos casos, se requiere una intervención urgente para evitar complicaciones mayores.

Para aquellos pacientes que no presentan síntomas graves, la intervención endoscópica puede realizarse dentro de las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas. Durante el procedimiento, se puede considerar el uso de un sobretubo o de capuchones de ligaduras para succionar grandes trozos de alimento y facilitar su extracción. Este enfoque temprano y específico es crucial para aliviar la obstrucción esofágica, prevenir complicaciones adicionales y mejorar el pronóstico del paciente.

Durante el procedimiento endoscópico, se deben tomar al menos dos biopsias esofágicas de cada segmento afectado para evaluar la presencia de patología esofágica subyacente y guiar el tratamiento adecuado. Este enfoque integral ayuda a identificar y tratar tanto la impactación aguda como la causa subyacente.

En síntesis, el manejo de la ingestión de cuerpos extraños en pediatría implica un enfoque multidisciplinario que destaca la importancia de la evaluación clínica, así como la realización oportuna de estudios radiológicos y endoscópicos. Este enfoque integral es fundamental para prevenir complicaciones graves y mejorar el pronóstico del paciente.[2,6,8]

Referencias

1. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, Manfredi M, Shah M, Stephen TC, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(5):562–74. doi: 10.1097/MPG.0000000000000729
2. Demiroren K. Management of gastrointestinal foreign bodies with brief review of the guidelines. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2023 Jan;26(1):1-14. doi: 10.5223/pghn.2023.26.1.1
3. Oliva S, Romano C, De Angelis P, Isoldi S, Mantegazza C, Felici E, et al. Foreign body and caustic ingestions in children: a clinical practice guideline. Dig Liver Dis. 2020;52:1266-81. doi: 10.1016/j.dld.2020.07.016
4. Wright CC, Closson FT. Updates in pediatric gastrointestinal foreign bodies. Pediatr Clin North Am. 2013;60(5):1221-39. doi: 10.1016/j.pcl.2013.06.007
5. Zhang S, Zhang L, Chen Q, Zhang Y, Cai D, Luo W, et al. Management of magnetic foreign body ingestion in children. Medicine (Baltimore). 2021;100(2):e24055. doi: 10.1097/MD.0000000000024055
6. Mubarak A, Benninga MA, Broekaert I, Dolinsek J, Homan M, Mas E, et al. Diagnosis, management, and prevention of button battery ingestion in childhood: a European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition position paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 jul 1;73(1):129-136. doi: 10.1097/MPG.0000000000003048
7. ASGE Standards of Practice Committee; Lightdale JR, Acosta R, Shergill AK, Chandrasekhara V, Chathadi K, Early D, Evans JA, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients.

Gastrointest Endosc. 2014 May;79(5):699-710. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.014.

8. Kurowski JA, Kay M. Caustic ingestions and foreign bodies ingestions in pediatric patients. Pediatr Clin North Am. 2017;64:507-24. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.004
9. Houston R, Powell S, Jaffray B, Ball S. Clinical guideline for retained button batteries. Arch Dis Child. 2021;106:192-4. doi: 10.1136/archdischild-2019-318354
10. Leinwand K, Brumbaugh DE, Kramer RE. Button battery ingestion in children: a paradigm for management of severe pediatric foreign body ingestions. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016;26:99-118. doi: 10.1016/j.giec.2015.08.003
11. Zipursky AR, Ratnapalan S. Button battery ingestions in children. CMAJ. 2021 Sep 27;193(38):E1498. doi: 10.1503/cmaj.210572

Parte II

4.

Ingestión de cáusticos en pediatría

Diana Paola Sánchez Hernández
Susana de Santis Tamara

Introducción

La ingestión de productos cáusticos ha sido, a lo largo del tiempo, un grave problema médico-social. La prevención de estos accidentes es importante para evitar lesiones esofágicas, que generalmente son las primeras en aparecer. Sin embargo, el daño depende más del tipo y la cantidad de cáustico ingerido que del tratamiento empleado.[1] Es de suma importancia, sobre todo en la población infantil, acudir preferentemente al servicio de urgencias más cercano, para de esta manera ser evaluado prontamente y evitar consecuencias graves.

Epidemiología

Desde el punto de vista epidemiológico, el grupo etario de mayor riesgo son los menores de cinco años, con un pico de incidencia a los dos años. La incidencia de lesiones ha incrementado en países de bajos ingresos por la falta de medidas regulatorias efectivas y programas de prevención en salud pública.[2] En enero de 2023, el Instituto Nacional de Salud (INS) reportó que entre 2018 y 2020 se notificaron 114 590 casos de intoxicaciones agudas por sustancias químicas. La mayor notificación fue para 2018 con 40 913 casos, y la menor para 2020 con 33 165 casos. Esta situación puede obedecer a la disminución en la notificación general o en su ocurrencia debido a la dinámica de la pandemia de Covid-19.[3]

Tipos de cáusticos comúnmente utilizados

Dentro de los cáusticos se encuentran sustancias ácidas, álcalis y agentes oxidantes, las cuales se clasifican por el pH y causan daño esofágico tras la ingesta cuando presentan un pH menor de 4 (ácidos) y un pH

mayor de 12 (álcalis).[2,4] Dentro de los *ácidos fuertes* se encuentran el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido fosfórico y el ácido hidroclórico. Como *álcalis fuertes* se identifican el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio, el hidróxido de calcio, el fosfato trisódico y el carbonato disódico. Y como *agentes oxidantes* se nombran el peróxido de hidrógeno, el hipoclorito de sodio, el hipoclorito de calcio y el permanganato de potasio (tabla 1).[2,4]

Tabla 1.

Tipos de cáusticos

Tipos	**Nombres comunes**	**Usos**
Álcalis fuertes		
Hidróxido de sodio	Cloro, soda cáustica	Detergentes industriales: baterías alcalinas, drenaje de tubos de desagüe
Hidróxido de potasio	Cloro	Detergentes industriales: baterías alcalinas, drenaje de tubos de desagüe
Hidróxido de litio		Alisadores de pelo
Hidróxido de calcio	Cal	Industria, pintura
Fosfato trisódico	Fosfato de sodio	Productos de limpieza como detergente
	Hidróxido de amonio	Limpieza de hogar, alisadores de cabello
Carbonato disódico	Carbonato de sodio Bicarbonato de sodio	Jabones y detergentes
Ácidos fuertes		
Ácido acético	Vinagre	Cocina, agente de limpieza de casa
Ácido cítrico		Lavadoras automáticas, limpieza de hogar y cocina
Ácido fosfórico		Agentes de limpieza industrial y hogar Agentes de uso dental
Ácido hidroclórico		Disolvente de cal, ácido de piscina

Tipos	Nombres comunes	Usos
Agentes oxidantes		
Peróxido de hidrógeno	Peróxido	Quita manchas, tintes para el cabello, desinfectantes domésticos y ambientadores
Hipoclorito de sodio	Blanqueador	Blanqueador de casa e industrial, desinfectantes, desodorantes
Hipoclorito de calcio	HTH	Blanqueador de casa e industrial, desinfectantes, desodorantes
Permanganato de potasio	Cristales de condy	Antiséptico, desinfectantes, tintes para el cabello

Adaptado de Hoffman et al.[4]

Etiopatogenia

En la mayoría de los casos, las ingestiones de cáusticos en niños son accidentales, a excepción de un porcentaje de adolescentes que ingieren con finalidad autolítica.[1] Los ácidos producen una necrosis por coagulación proteica, con pérdida de agua, que forma una escara firme y protectora que dificulta en parte la penetración, salvo en concentraciones elevadas.[2] Los álcalis provocan una necrosis por licuefacción, con desnaturalización de las proteínas, saponificación de las grasas y trombosis capilares. La retención de agua aumenta la quemadura por hidratación. Estas reacciones favorecen la profundización de las lesiones.[2]

El riesgo y la severidad de la lesión dependen de las propiedades de la sustancia, la cantidad ingerida, la concentración y la forma física. Por lo general, las lesiones causadas por ingestiones de un agente ácido son menos severas, ya que este agente tiene un olor más fuerte y sabor desagradable, lo que evita que se ingieran accidentalmente grandes cantidades; por el contrario, los álcalis son incoloros, sin sabor, viscosos y con menor olor, razón por la cual los niños pueden tomar una mayor cantidad.[2]

Dentro del proceso evolutivo de la inflamación, se pueden distinguir cuatro fases:[1,2]

- Primera fase: del día 1 al 3; es cuando se produce la necrosis con saponificación, trombosis vascular e intensa reacción inflamatoria. En las primeras horas hay edema y necrosis eosinofílica, seguidas de producción de radicales libres que pueden estar elevados hasta 72 horas —contribuyen a la estenosis secundaria—.
- Segunda fase: del día 3 al 5; caracterizada por ulceración con desprendimiento de la mucosa. Puede haber perforación si la úlcera compromete la capa muscular e invasión bacteriana.
- Tercera fase: del día 6 al 14; se inician los fenómenos reparadores. El edema inflamatorio es sustituido por tejido de granulación, con depósitos de colágeno. En este momento, la pared está muy friable y no debe ser manipulada para evitar complicaciones.
- Cuarta fase: del día 15 al 30; se va consolidando la cicatrización y es aquí cuando se establece la estenosis esofágica, gracias a la alteración de presiones del esfínter esofágico inferior que favorece el reflujo gastroesofágico y acelera la formación de estenosis. En este momento, estaría indicado el inicio de las dilataciones. Cuanto más grave es la quemadura, antes aparece la estenosis.

Manifestaciones clínicas

La clínica es enormemente variable, pues pueden aparecer desde molestias orofaríngeas leves hasta el shock y la perforación temprana.[2] La mitad o 2/3 de los pacientes suelen ser asintomáticos. Dentro de los síntomas gastrointestinales más frecuentes se encuentra disfagia, sialorrea, dolor abdominal y hematemesis.[2]

También se pueden encontrar lesiones en la vía aérea, generalmente causadas por aspiración de un producto cristalino, que se manifiestan rápidamente después de la ingesta con síntomas como estridor, ronquera, aleteo nasal o retracciones costales. Estos sugieren lesión en la epiglotis, que puede requerir intubación orotraqueal de emergencia.[1,2,4]

Si la lesión es muy grave y se produce perforación temprana, aparece dolor torácico intenso, enfisema subcutáneo, así como signos clínicos de shock y sepsis. Si no existe perforación, los síntomas agudos suelen remitir en dos o tres días y la deglución comienza a regularizarse.[1,2] Durante esta fase pueden aparecer complicaciones respiratorias —como neumonías o abscesos pulmonares—, complicaciones sépticas a distancia y progresión de las lesiones paraesofágicas hacia el mediastino.[1] Evolutivamente, en las siguientes semanas puede aparecer obstrucción esofágica y disfagia, ya que el 80 % de las estenosis se desarrollan en los dos meses posteriores a la agresión esofágica. En algunos casos, estos cambios progresan más gradualmente y retrasan la aparición de los síntomas durante varios meses.[1,4]

Diagnóstico

Realizar una buena anamnesis es indispensable para valorar el tipo de sustancia ingerida, la cantidad, el tiempo de exposición entre el evento y la consulta, si fue observado por el cuidador y la presencia de vó-

mitos, tos, dolor abdominal o algún signo sugestivo de perforación.[1,4] El examen físico debe ser enfocado en buscar lesiones de cada tejido —como signos faciales de salpicaduras o quemaduras, lesiones en mejillas, labios u orofaringe—, evaluar el compromiso respiratorio e identificar signos que hagan sospechar perforación o peritonitis —como dolor abdominal intenso, abdomen en tabla o signos de irritación peritoneal—.[1,2,4] Es muy importante lograr de los padres o acompañantes una muestra del producto ingerido, para tener una idea clara de su capacidad cáustica y el pH de la sustancia.[1]

Ante la sospecha de ingestión de un cáustico, se debe hacer endoscopia digestiva, ya que es el único método que permite tanto un diagnóstico exacto de la lesión y su extensión, como un pronóstico y actitud terapéutica correcta.[1,2,6] Una herramienta útil para la toma de decisiones es el empleo de la escala Drool, la cual se desarrolló a partir de la observación de la presencia de síntomas que permiten pronosticar el desarrollo de estenosis en caso de quemaduras esofágicas. Una puntuación igual o inferior a cuatro puntos se asoció a una alta probabilidad de desarrollo de lesiones estenosantes esofágicas (VPP: 85 %), y puntajes de diez predicen bajo riesgo de desarrollo de estenosis esofágica (tabla 2).[2]

Tabla 2.

Escala Drool

Componente del acrónimo	Signos y síntomas	0 puntos	1 punto	2 puntos
Sialorrea (*drooling*)	Descarga de saliva, babeo	≥ 12 horas	< 12 horas	No
Rechazo al alimento (*reluctance*)	Rechazo a comer, disfagia o intolerancia a la vía oral	≥ 24 horas	< 24 horas	No
Orofaringe (*oropharynx*)	Quemaduras orales u orofaríngeas	Lesiones severas como friabilidad, hemorragia, membranas blanquecinas, necrosis o exudado	Edema o hiperemia	No

Componente del acrónimo	Signos y síntomas	0 puntos	1 punto	2 puntos
Otros (*others*)	Número total de otros síntomas: fiebre persistente, hematemesis, malestar abdominal, dolor retroesternal o disnea	≥ 2 síntomas	1 síntoma	No
Leucocitosis	Leucocitosis	≥ 20 000	< 20 000	No

Adaptado de Pierre et al.[2]

En caso de sospecha de perforación o alguna complicación, se deben realizar exámenes complementarios con el fin de objetivar con exactitud el alcance de las lesiones. Estos exámenes son la radiografía simple de tórax y abdomen, que, sin embargo, no pueden mostrar signos de aire en mediastino o subdiafragmático que sugiera perforación esofágica o gástrica. Los estudios contrastados para buscar fugas de contraste y la tomografía computarizada para encontrar sombras que revelan presencia de aire mediastinal o subdiafragmático pueden realizarse previo a la endoscopia digestiva o en el transcurso del tratamiento con dilataciones, si existe la sospecha clínica de perforación.[1,8]

Ayudas diagnósticas adicionales como la tomografía axial y la resonancia magnética no están indicadas para la realización rutinaria; solo en casos específicos.[7,8] No obstante, dentro de sus ventajas están la posibilidad de evaluar la extensión y la zona de la lesión, así como mostrar la profundidad de necrosis incluso con daño transmural.[2] Se recomienda un laboratorio de sangre para comprobar si existe una acidosis metabólica, leucocitosis, hemólisis o signos de coagulopatía por consumo.[1]

La exploración fundamental, diagnóstica, pronóstica y de decisión terapéutica, es la *fibroesofagogastroscopia*.[1] La realización de la endoscopia debe ser determinada con base en criterios clínicos. No se recomienda de rutina una endoscopia si la ingesta ha sido acciden-

tal y el paciente no presenta síntomas orofaríngeos o sistémicos. Se recomienda realizarla en pacientes con ingestión intencional así estén asintomáticos. Se sugiere realizar la endoscopia en las primeras 12 – 48 horas después de la ingesta y no hacerla después de la primera semana, debido al alto riesgo de perforación.[2] Al respecto, los criterios endoscópicos de Zargar ayudan a establecer la extensión y la profundidad de las lesiones, las alteraciones motoras, predecir resultados clínicos y definir pronóstico (tabla 3).[2]

Tabla 3.

Criterios endoscópicos de Zargar

Grado	Descripción endoscópica	Profundidad	% estenosis pronóstica	Motilidad
0	Normal	N/A	N/A	Normal
1	Ligero edema y enrojecimiento	Mucosa	Bueno, curación 100 %	Normal
2 A	Úlceras superficiales, hemorragias y exudados	Submucosa	Estenosis < 15 %	Normal
2 B	Ulceración profunda local o circundante	Submucosa muscular	Estenosis 75 – 100 %	Disminuida
3 A	Necrosis focal	Transmural	Complicaciones graves	Disminuida
3 B	Necrosis extensa	Transmural	Complicaciones graves	Disminuida
4	Perforación	Transmural	Complicaciones graves	Atónica

Adaptado de Pierre Álvarez et al.[2]

Tratamiento

El primer paso en cuanto al tratamiento de las ingestiones cáusticas es la estabilización del paciente mediante ABCDE pediátrico. Se debe mantener permeable la vía aérea, sustituir adecuadamente la depleción del volumen y evitar la sepsis.[1] Los pacientes podrían presentar

síntomas respiratorios en relación con las lesiones causadas por el cáustico sobre la vía aérea, que en ocasiones obligan a la intubación y la asistencia respiratoria. Debe evitarse el lavado gástrico y el empleo de agentes eméticos para impedir una nueva exposición del esófago a los agentes cáusticos.[1]

Inhibidores de bomba de protones (IBP)

La inhibición de la secreción ácida mediante el empleo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) está indicada de forma universal, con el fin de evitar que el daño péptico, secundario al trastorno motor y al reflujo gastroesofágico posquemadura, se adicione a la lesión cáustica.[10] Sin embargo, hasta el momento no se han realizado ensayos controlados en niños que hayan confirmado la eficacia de este tratamiento. Además, ningún estudio ha determinado la dosis óptima o la duración del tratamiento.[10] De todos modos, se presentan aquí dos de ellos:

- *Omeprazol intravenoso*: se debe administrar antiácido para ayudar a la cicatrización de la mucosa y evitar la formación de úlceras de estrés.
- *Sucralfato*: terapia adjunta al manejo de las úlceras agudas. Permite mantener la integridad de la mucosa y brinda una barrera física entre los efectos corrosivos de la sustancia y la mucosa gastroesofágica.[1,10]

Antibióticos

El uso de antibióticos en prevención de complicaciones infecciosas es controversial. Estarían indicados en lesiones grado 3 por riesgo de microabscesos y en casos de perforación. Reducir la infección mural y la

formación posterior de tejido de granulación implica la disminución de la incidencia de estenosis. Se recomienda ampicilina/sulbactam o cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) por siete días.[1]

Esteroides

Se recomienda la administración de altas dosis de dexametasona intravenosa (1 g/1,73 m2/día) durante tres días, exclusivamente en la esofagitis cáustica 2B, como método para prevenir el desarrollo de estenosis esofágica. Su utilización debe ser temprana, lo antes posible después de la ingestión, ya que es en las primeras horas tras la ingesta cuando mejor previene las estenosis, sobre todo en las quemaduras moderadas.[1,11,12]

Manejo nutricional

Siempre se hará individualizado. La nutrición es uno de los aspectos terapéuticos más importantes, ya que contribuye a la recuperación más rápida de las lesiones del tracto digestivo, la estabilización de los parámetros biológicos, inmunológicos y metabólicos, además de disminuir la estancia en hospitalización. El soporte nutricional temprano es importante porque reduce las infecciones y el riesgo de desarrollar, entre otras, neumonía por aspiración y embolismo pulmonar.[10] El tipo de apoyo nutricional depende del grado de lesión esofágica que se visualice en la endoscopia, de acuerdo con la clasificación de Zargar:[10]

1. Grado 0: el paciente es dado de alta de forma inmediata.
2. Grado 1 – 2A: se recomienda observación intrahospitalaria, no requiere tratamiento específico, puede consumir líquidos

y progresar a la comida regular a las 24 – 48 horas. Esta es la conducta más frecuente.

3. Grado 2B – 3: el manejo nutricional puede ser controversial. En general, se recomienda dieta absoluta por 24 – 48 horas, reposición de líquidos y electrolitos.

Es posible considerar en estos casos la colocación de una sonda de alimentación al momento de la endoscopia, a pesar del inicio de la alimentación oral. Luego, intentar tolerancia oral posterior a las 48 horas con dieta líquida, y posteriormente progresar a dieta usual. Si tras las 24 – 48 horas no es posible asegurar la ingesta por síntomas persistentes de disfagia o la ingesta oral es deficiente, se plantea la nutrición parenteral (NP) o la nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica, nasoduodenal —en casos de necrosis gástrica extensa— o gastrostomía.[1,10]

La NP puede provocar complicaciones relacionadas con el catéter, infecciones, trastornos metabólicos y alteración del equilibrio ácido base. En vista de las complicaciones descritas, se prefiere la nutrición enteral para el soporte nutricional, ya que se ha asociado con una reducción del 44 % en las complicaciones infecciosas en las unidades de cuidados intensivos. Además, la vía enteral suele ser más fisiológica, más segura y costo-efectiva. La nutrición parenteral debería quedar restringida a los casos que no toleran la NE o que exhiben un riesgo elevado de perforación, es decir, por ejemplo, cuando la endoscopia revela lesiones grado 3, generalmente relacionadas con la ingestión de una solución cáustica de gran volumen o elevada concentración.[10] La sonda de nutrición enteral además puede prevenir adherencias de las heridas tisulares, lo que ayuda a evitar las estenosis, incluso como guía para mantener la luz del órgano.

La gastrostomía puede considerarse cuando el manejo de las soluciones de alimentación a través de las sondas nasogástricas es difícil por el estrecho lumen y cuando la alimentación enteral debe prolon-

garse por más de 30 días. En estos casos, la gastrostomía es más efectiva y obligatoria para preservar el estado nutricional, con las ventajas de un fácil manejo por mayor diámetro del tubo y la posibilidad de un abordaje endoscópico retrógrado en caso de estenosis severa.

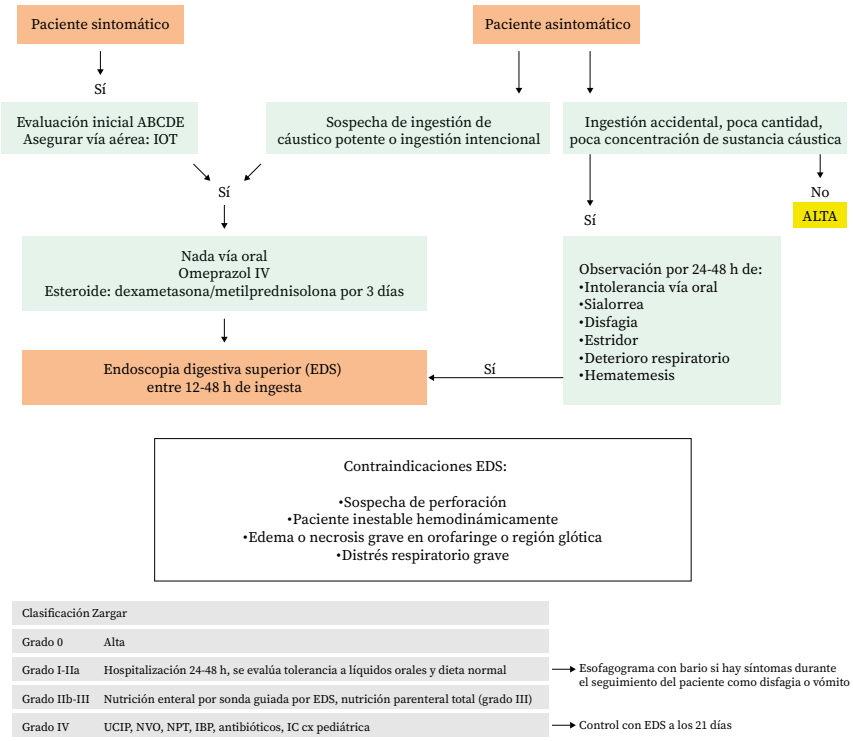
Dilataciones esofágicas

No hay consenso sobre el manejo dilatador de las estenosis cáusticas, ni sobre su repercusión a futuro y el impacto en la calidad de vida de estos pacientes.[10] En esofagitis grado 2B y 3, generalmente es recomendado esperar de tres a seis semanas después de la lesión inicial para comenzar con el tratamiento dilatador, pues una dilatación más temprana aumentaría el riesgo de perforación esofágica. Se espera que tres a cinco sesiones sean suficientes.[10]

La *estenosis esofágica refractaria* ocurre cuando no se puede garantizar una ingesta y un estado nutricional óptimo, según la edad del niño, luego de un máximo de cinco sesiones de dilataciones con un máximo de cuatro semanas de intervalo entre ellas. La *estenosis recurrente* resulta de una inhabilidad para mantener un diámetro luminal satisfactorio por cuatro semanas, una vez el diámetro adecuado para una alimentación apropiada ha sido alcanzado.[10] El manejo de la estenosis refractaria incluye la inyección intralesional de esteroides con aguja de escleroterapia calibre 22, que se prepara con acetónido de triamcinolona (40 mg/ml) en 1 – 3 ml de agua destilada, y se inyecta 0,5 – 1 ml en los cuatro cuadrantes de la zona estenótica durante la dilatación. Otra opción es aplicar tópicamente (2 – 5 minutos) mitomicina C, desde 0,1 a 0,5 mg/ml, acompañando los procedimientos de dilatación. En la figura 1 se resume el abordaje de la ingestión de cáusticos.[10.13]

Figura 1.

Ingestión de cáusticos



Adaptado de Hospital Pablo Tobón Uribe[14]

Referencias

1. Bautista Casasnovas A, Argüelles Martin F. Capítulo 14: Ingesta de cáusticos. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2ª ed. Madrid: Editorial Ergón; 2010. p. 121–30.
2. Pierre Alvarez R, Neri S, Contreras M, Vásquez R, Ramírez LC, Riveros JP, et al. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoameri-

cana sobre la esofagitis cáustica en Pediatría: Fisiopatología y diagnóstico clínico-endoscópico (1ª parte). Rev Chil Pediatr. 2020;91(1):149. https://doi.org/10.32641/rchped.v91i1.1288

3. Instituto Nacional de Salud. Intoxicaciones por sustancias químicas. Código: 365 [Internet]. Bogotá: INS; [consultado 2023 Dic 12]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/PRO-Intoxicaciones.pdf
4. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestión de sustancias cáusticas. Rev Med Nueva Ingl. 2020;382(18):1739–48. https://doi.org/10.1056/nejmra1810769
5. Holtestaul T, Franko J, Escobar MA Jr, Barlow M. Ingestiones pediátricas. Clin Quir Am Norte. 2022;102(5):779–95. https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.07.009
6. Chirica M, Kelly MD, Siboni S, Aiolfi A, Riva CG, Asti E, et al. Emergencias esofágicas: pautas de WSES. World J Emerg Surg. 2019;14(1). https://doi.org/10.1186/s13017-019-0245-2
7. Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. Lancet [Internet]. 2016 [consultado 2023 Dic 12]. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30313-0/fulltext
8. Arnold M, Numanoglu A. Ingestión cáustica en niños: una revisión. Semin Cir Pediatr. 2017;26(2):95–104. https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.02.002
9. Kurowski JA, Kay M. Ingestiones cáusticas e ingestiones de cuerpos extraños en pacientes pediátricos. Clin Pediatr Am Norte. 2017;64(3):507–24. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.004
10. Pierre R, Neri S, Contreras M, Vázquez R, Ramírez LC, Riveros JP, et al. Guía de práctica clínica Ibero-Latinoamericana sobre la esofagitis cáustica en Pediatría: Aspectos terapéuticos (2ª parte). Rev Chil Pediatr. 2020;91(2):289. https://doi.org/10.32641/rchped.v91i2.1289

11. Katibe R, Abdelgadir I, McGrogan P, Akobeng AK. Corticosteroides para la prevención de estenosis esofágicas cáusticas: revisión sistemática y metanálisis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(6):898–902. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001852
12. Usta M, Erkan T, Cokugras FC, Urganci N, Ona Z, et al. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. Pediatrics. 2014;133:e1518–24. doi: 10.1542/peds.2013-3331
13. Lusong MAAD, Timbol ABG, Tuazon DJS. Manejo de la lesión cáustica esofágica. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8(2):90. https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i2.90
14. Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Protocolo de ingestión de cáusticos en pediatría [Internet]. Medellín: Hospital Pablo Tobón Uribe; 2020 [citado 21 feb 2026]. Disponible en: https://hptu.org/pages/transparencia-htpu

Parte II

5.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Sergio Romero
Luis Alfonso Barragán
Jonathan Alexander Cutta

Introducción

El *reflujo gastroesofágico* (RGE) es una condición prevalente que se caracteriza por el paso retrógrado del contenido gástrico al esófago, y se manifiesta con o sin regurgitación o vómitos. En la población pediátrica, los episodios esporádicos de RGE son comunes: alcanzan su pico alrededor de los tres a cuatro meses y son menos frecuentes después de los doce meses. En su mayoría, estos episodios son breves y no provocan síntomas ni complicaciones significativas.[1,2] Se establecen como parámetros fisiológicos un número limitado de episodios: menos de 100 en 24 horas para pacientes menores de un año, y menos de 70 en 24 horas para mayores de un año.[2]

Las directrices comunes sobre el diagnóstico y tratamiento del RGE y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) publicadas por las Sociedades Europea y Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en 2009 y 2018, sirven como base para garantizar el abordaje adecuado y un tratamiento oportuno de los pacientes, así como la identificación de aquellos casos considerados normales que no requieren intervenciones adicionales.[2] En este capítulo se abordan las generalidades de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, su fisiopatología, sus signos y síntomas, el tratamiento y algunas consideraciones en casos especiales.

Definiciones

- *Reflujo gastroesofágico* (RGE): es el paso involuntario de contenido gástrico al esófago, que puede presentarse con o sin regurgitación y vómitos. Este fenómeno es pasivo y en niños puede estar influenciado por la inmadurez cardiohiatal fisiológica.

- *Regurgitación*: consiste en el paso del contenido gástrico al esófago, que puede alcanzar la boca o la faringe. Este proceso es pasivo y algunos pacientes pueden manifestarse sin experimentar malestar significativo.
- *Vómito*: se refiere a la expulsión del contenido gástrico o intestinal, a menudo precedido de náuseas y arcadas. A diferencia de la regurgitación, el vómito es un proceso activo y puede indicar un grado más avanzado de RGE.
- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE): se caracteriza por el RGE que provoca síntomas problemáticos que afectan el funcionamiento diario o causan complicaciones clínicas en el esófago u otros sistemas, e impactan negativamente en la calidad de vida del paciente.
- *ERGE refractaria*: se define como la falta de respuesta al tratamiento óptimo después de ocho semanas, lo cual puede requerir una evaluación más exhaustiva y consideración de opciones terapéuticas alternativas.

Fisiopatología

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se produce por la alteración del equilibrio entre las barreras de protección antirreflujo del esófago —como el vaciamiento esofágico, el esfínter esofágico inferior (EEI) y la resistencia de la mucosa— y el aumento de factores agresores como el reflujo gastroduodenal.[3]

El esófago es una parte fundamental del sistema digestivo, ya que conecta la faringe con el estómago y permite el paso del bolo alimenticio para continuar con el proceso de digestión. Se origina en el borde inferior del cartílago cricoides, a nivel de la vértebra C6, desciende a través del hiato esofágico en el mediastino posterior hasta

llegar al estómago, a nivel de la vértebra T11. Presenta tres constricciones anatómicas: el músculo cricofaríngeo, el arco aórtico posterior y el hiato diafragmático.[4] Además, cuenta con dos esfínteres funcionales: el esfínter superior, que se encuentra en la transición de la faringe al esófago cervical, y el esfínter esofágico inferior (EEI), ubicado en la unión con el estómago. La función principal de este último es proteger al esófago del contenido gástrico y evitar así el reflujo.[5]

Existen otros factores protectores más allá del EEI, como la salivación, que tiene una alta concentración de bicarbonato con lo que neutraliza el ácido gástrico y activa la peristalsis primaria. Tanto la gravedad en posición de bipedestación como la peristalsis favorecen el aclaramiento esofágico; la *peristalsis primaria*, generada por el paso de los alimentos, y la *peristalsis secundaria*, desencadenada por estímulos locales en el esófago.[6]

El EEI está compuesto por componentes intrínsecos, principalmente el músculo esofágico de control neurohumoral, y los componentes extrínsecos, principalmente el diafragma y el ligamento frenoesofágico. Los componentes extrínsecos brindan un apoyo anatómico a la función del EEI. Esto explica por qué una alteración de cualquiera de los componentes podría generar ERGE; por ejemplo, la presencia de una hernia hiatal debilita el apoyo a los componentes intrínsecos. El componente intrínseco del EEI está compuesto de músculo liso, sin otro músculo que lo oponga, por lo que depende de la relajación para dejar pasar el bolo alimenticio.[5]

Bajo condiciones normales, el esófago presenta una presión intraluminal de entre 15 y 30 mmHg, que disminuye con el peristaltismo previo al paso del bolo alimenticio y se acompaña simultáneamente de la relajación del hiato diafragmático para facilitar su paso al estómago. Además, el esófago puede experimentar relajación transitoria del EEI, que es fisiológica e independiente del peristaltismo, y se debe a la distensión gástrica. Esto facilita la liberación del exceso de gas o en casos de emesis. También se presenta relajación por distensión esofá-

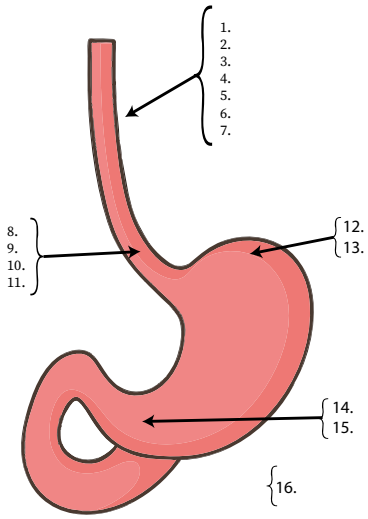
gica.[5] En los tres casos, este proceso depende de la inervación simpática, mediada por los nervios esplácnicos a través de la acetilcolina, y de la inervación parasimpática, a través del nervio vago, el cual ejerce su acción mediante óxido nítrico. En caso de denervación, el esfínter opta por permanecer constreñido.[7]

La causa más frecuente de la ERGE es la relajación transitoria del EEI debido al aumento de la presión gástrica e intraabdominal. Esto puede ser provocado por medicamentos, tos, contracción de la pared abdominal, aumento del esfuerzo respiratorio, maniobra de Valsalva, posición de Trendelenburg y otras posturas inadecuadas después de comer, las cuales son comunes en lactantes.[8,9] Esto se debe a un desequilibrio entre la presión de cierre del EEI (15 – 30 mmHg), que tiende a ser 4 mmHg mayor que la presión gástrica. En caso de desequilibrio, puede haber una disminución significativa de la presión del EEI hasta 0 – 2 mmHg o un aumento considerable de la presión gástrica o intraabdominal, lo que permite el paso del contenido gástrico a un área de menor presión, que en este caso sería el esófago.[9,10] En el caso de los niños, la combinación de factores mencionados anteriormente influye en la gravedad de los síntomas y en la resistencia al tratamiento, como se muestra en la figura 1.

Figura 1.

Mecanismos fisiopatológicos de RGE

1. Alteración de la deglución
2. Relajación inapropiada
3. Alteración en vaciamiento
4. Alteración de control neurológico
5. Alteración del tono
6. Alteración de la resistencia de la mucosa
7. Citocinas
8. Hernia hiatal
9. Hormonas
10. Medicamentos
11. Reflujo ácido, comida, pepsina
12. Distensión gástrica
13. Aumento de presión gástrica
14. Vaciamiento gástrico disminuido
15. Reflujo biliar
16. Aumento de presión abdominal



Adaptada de Guandalini et al.[11]

Usualmente, se pueden reconocer factores de riesgo asociados a la presentación de la ERGE, por ejemplo, en pacientes con obesidad, ya que se asocia con un aumento en la relajación transitoria del EEI debido a la disminución en la presión intrínseca del EEI y al aumento en la presión intraabdominal.[12] Otro factor de riesgo asociado es la presencia de asma. Aunque no se ha establecido claramente su relación, se atribuye a una sobreestimulación del nervio vago debido a la inflamación bronquial crónica. De igual forma, la prematuridad se considera un factor de riesgo debido a la inmadurez de la anatomía esofágica, que provoca disminución del peristaltismo y retraso en el vaciamiento gástrico. Por último, las malformaciones abdominales congénitas, como la hernia diafragmática, la atresia esofágica, el onfalocele, la gastrosquisis y la malrotación intestinal, se asocia con alteraciones en la barrera protectora del esófago, así como con cambios en la presión intraabdominal.[10]

Diferencias con los adultos

La ERGE en niños se distingue de la ERGE en adultos debido a diferencias en la anatomía, la presentación de síntomas y el enfoque terapéutico. Estas variaciones son importantes para un manejo adecuado y eficaz. En la tabla 1 se detallan las diferencias entre la ERGE en niños y adultos.

Tabla 1.

Diferencias entre ERGE entre el paciente pediátrico y el paciente adolescente/adulto

Mecanismo	**Pediatría**	**Adulto/Adolescente**
Anatomía	Unión gastroesofágica: distorsión del EEI y cardias. Esófago: disminución del esófago intraabdominal. Hiato diafragmático: prevalencia de hernia hiatal 2,5 % - 7,7 %.	Unión gastroesofágica: aumento del ángulo gastroesofágico. Esófago: elevación favorece reflujo por gas. Hiato diafragmático: prevalencia de hernia hiatal 14,5 % – 22 %.
Presión	Gradiente gastroesofágico: el llanto no aumenta reflujo. EEI: la presión disminuye a medida que aumenta la severidad del ERGE.	Gradiente gastroesofágico: puede ser patológico si se asocia a otros factores de riesgo. EEI: aumento del compliance del EEI.
Relajación transitoria del EEI	Mecanismo principal, asociado a reflujo ácido.	Mecanismo principal, asociado a reflujo ácido.
Postura	Supino: no afecta el ERGE. Decúbito lateral derecho: aumenta reflujo líquido. Decúbito lateral izquierdo: aumenta reflujo gaseoso.	Supino: no afecta el ERGE. Decúbito lateral derecho: aumenta reflujo ácido. Decúbito lateral izquierdo: aumenta reflujo gaseoso.
Reflujo	Ácido vs no ácido: En lactantes predomina el reflujo no ácido (≈ 57 %). Aire vs. líquido: predominantemente líquido. Distal vs proximal: predominantemente proximal.	Ácido vs. no ácido: 49 % es reflujo ácido. Aire vs. líquido: predominantemente gaseoso. Distal vs. proximal: predominantemente distal.
Vaciado	De volumen: el vaciamiento inicia en la semana 26 de gestación. Con el tiempo y la severidad del ERGE, la capacidad de vaciamiento disminuye. Velocidad: vaciamiento más lento. De ácido: elevada producción de saliva.	De volumen: la peristalsis secundaria protege durante el sueño. la alteración de la motilidad es causa frecuente de ERGE severo. De ácido: mayor producción de saliva, pero con disminución del pH esofágico distal.
H. pylori	Su erradicación no promueve ERGE.	Su erradicación no promueve ERGE.
Distribución del ácido gástrico	Producción adecuada desde el nacimiento. Máxima producción fisiológica a los 6 meses.	Presencia del *acid pocket* relevante en la hernia hiatal.

Mecanismo	Pediatría	Adulto/Adolescente
Dieta	No hay diferencia entre lactancia materna y fórmula. El aumento en tiempo y la reducción en cantidad de cada alimentación disminuyen la frecuencia de reflujo.	Dietas copiosas aumentan síntomas. Ingesta rápida o irregular promueve síntomas. Alcohol, café, cítricos y bebidas carbonatadas aumentan síntomas. Alimentación nocturna aumenta síntomas.

Adaptado de Mousa et al.[9]

Manifestaciones clínicas

El reflujo ocurre de manera fisiológica varias veces al día en todas las edades. Sin embargo, el espectro de síntomas varía en bebés y niños según su edad. Se ha observado que el reflujo ácido está relacionado con síntomas laríngeos.[1] En niños mayores y adolescentes, la forma más común de presentación al médico es a través de síntomas subjetivos, aunque estos no son confiables en niños menores de ocho a doce años. Es importante destacar que muchos de los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no son específicos y pueden variar considerablemente según la edad del paciente.[2] En la tabla 2 se describen los signos y síntomas más frecuentes encontrados.

Tabla 2.

Síntomas y signos observados en la ERGE

Síntomas	Signos
• Regurgitación recurrente con o sin vómitos • Pérdida de peso o aumento deficiente de peso • Irritabilidad en los bebés • Comportamiento reflexivo • Acidez estomacal o dolor en el pecho • Hematemesis • Disfagia, odinofagia • Sibilancias • Estridor • Tos • Ronquera	• Esofagitis • Estenosis esofágica • El esófago de Barrett • Inflamación laríngea/faríngea • Neumonía recurrente • Anemia • Erosión dental • Rechazo de alimentación • Postura distónica del cuello (síndrome de Sandifer) • Eventos aparentes que amenazan la vida (ALTE)

Adaptado de Guandalini et al.[11]

Manifestaciones extradigestivas o atípicas

Es esencial comprender las interacciones entre el sistema aerodigestivo superior y los mecanismos fisiopatológicos para entender el papel que la ERGE puede desempeñar en las manifestaciones otorrinolaringológicas.[15]

- *Otitis media:* la relación entre la otitis media y ERGE se basa en la idea de que el reflujo ácido puede ascender por la trompa faringotimpánica hasta el oído medio, y causar irritación e inflamación. Esto puede predisponer a la otitis media, especialmente en niños pequeños, cuyas trompas faringotimpánicas son más cortas y horizontales, lo que facilita el paso del material refluido. La irritación causada por el reflujo puede provocar un aumento en la producción de líquido en el oído medio, lo que puede contribuir al desarrollo de infecciones. Además, la inflamación crónica en el área de la trompa faringotimpánica puede alterar su función normal, lo que dificulta el drenaje adecuado y aumenta el riesgo de infecciones. Es importante tener en cuenta que, si bien existe una asociación entre la ERGE y la otitis media, no todos los casos de otitis media están relacionados con el reflujo gastroesofágico. Se ha propuesto la detección de pepsina y su pepsinógeno en muestras de las vías respiratorias como biomarcador del reflujo extraesofágico. Sin embargo, la detección de estos elementos presenta limitaciones, por lo que se necesitan más estudios para comprender su fisiopatología exacta.[16]
- *Rinosinusitis crónica*: la rinosinusitis crónica es una afección que involucra la inflamación persistente de la mucosa nasal y de los senos paranasales. Su relación con la enfermedad por ERGE ha sido objeto de estudio, y se han

propuesto dos posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar esta asociación:

» Efecto directo del reflujo en la cavidad nasal: se postula que el ácido del estómago que se devuelve hacia el esófago y la garganta puede llegar hasta la cavidad nasal a través de la garganta posterior. Este contacto ácido con la mucosa nasal podría desencadenar una respuesta inflamatoria y contribuir al desarrollo de la rinosinusitis crónica.

» Reflejo nasal-esofágico a través del sistema autónomo: existe la posibilidad de que haya una conexión neural entre la nariz y el esófago a través del sistema nervioso autónomo. En este sentido, se ha sugerido que la irritación en la mucosa esofágica debido al reflujo ácido podría desencadenar un reflejo neural que afecte a la mucosa nasal, y contribuir a la inflamación sinusal.

Aunque los medicamentos antirreflujo, como los IBP, pueden considerarse como un tratamiento complementario en pacientes con rinosinusitis crónica y ERGE, se necesita más investigación para comprender completamente la verdadera asociación entre estas dos entidades. Esto incluye estudios que examinen la prevalencia de ERGE en pacientes con rinosinusitis crónica y viceversa, así como investigaciones que exploren los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.[16]

- *Manifestaciones laríngeas:* existe evidencia que sugiere una posible conexión entre la ERGE y las anomalías de las vías respiratorias, aunque aún no se ha establecido completamente la relación de causa y efecto. Por ejemplo, la laringomalacia (LM), que es la causa más común de estridor en bebés, está frecuentemente relacionada con la ERGE. Además, la ERGE también se ha relacionado como cofac-

tor en el desarrollo de nódulos vocales y disfonía, aunque esta conexión es más indirecta que directa.[16]

- *Erosión dental:* la erosión dental, que es una pérdida irreversible de tejido duro dental debido a la exposición al ácido, es un síntoma importante causado por el reflujo ácido en pacientes con ERGE. La prevalencia de esta condición varía del 5 % al 47,5 %. Los cristales de hidroxiapatita, el principal componente del esmalte dental, se dañan cuando se exponen a un pH inferior a 5,5, y como el reflujo gástrico suele tener un pH inferior a 2,0, puede erosionar los tejidos dentales, según la duración y el número de episodios de reflujo.[17,18]
- *Trastornos de los tejidos blandos orales:* se ha propuesto una asociación entre la ERGE y varios trastornos de los tejidos blandos orales, como amigdalitis, atrofia de la mucosa, eritema del paladar blando y úvula, glositis, atrofia epitelial, xerostomía y disgeusia. Las quejas comunes incluyen sequedad bucal, sabor ácido y amargo, halitosis, picazón, ardor y malestar faríngeo. Aunque la evidencia es limitada, se necesitan más estudios para comprender mejor la relación entre la ERGE y estas manifestaciones orales y extradigestivas.[17,18]

Tabla 3.

Síntomas esofágicos y extraesofágicos de la ERGE

Esofágico	Extraesofágico
• Ardor de estómago, malestar torácico retroesternal • Dolor abdominal epigástrico • Náuseas, vómitos o regurgitación • Hematemesis • Descaro ácido • Disfagia, odinofagia • Esofagitis, estenosis esofágica • Esófago de Barrett • Rechazo o aversión a la alimentación • Falla de crecimiento	• Asma • Neumonía por aspiración recurrente • Otitis media recurrente • Tos crónica o nocturna • Erosiones dentales • Rinosinusitis crónica, rinitis alérgica • Sibilancias, estridor • Anemia por deficiencia de hierro inexplicable • Eventos breves resueltos e inexplicables (BRUE) • Postura distónica (síndrome de Sandifer)

Adaptado de Abdulkader et al.[17]

Diagnóstico

Lactantes

Teniendo en cuenta que la clínica difiere ampliamente entre los lactantes y los pacientes mayores de dos años, es necesario analizar el algoritmo diagnóstico para ambos grupos de edad. En lactantes no existe un *gold standar* para diagnosticar la ERGE, ya que suelen presentar una sintomatología muy variada y poco específica. Con frecuencia, los profesionales de la salud en este grupo de edad tienden a realizar diagnósticos en exceso, mientras que otros muestran una tendencia a realizar diagnósticos insuficientes.[13]

Dado que la historia clínica es fundamental, existen cuestionarios para objetivar la sospecha clínica. Un ejemplo es el cuestionario *Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire* (I-GERQ), que cuenta con una validación adecuada para esta población.[19] No obstante, la NASPGHAN en asociación con la ESPGHAN aportaron una guía que recomienda que, en pacientes menores de dos años con una historia clínica sugestiva, se realice una evaluación exhaustiva que incluya la edad en

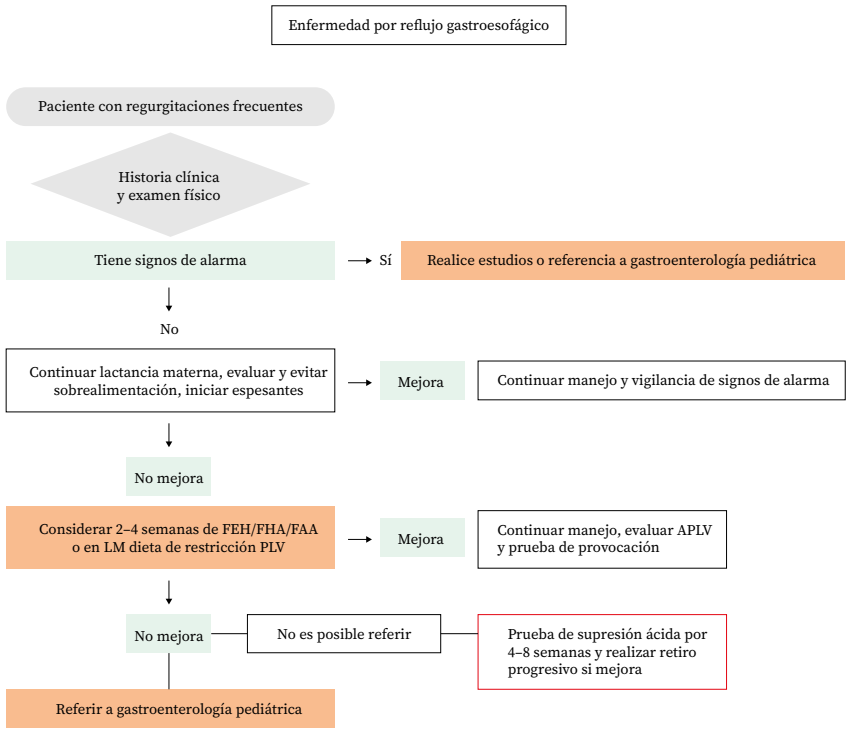
la que comenzaron los síntomas, la historia alimentaria y los hábitos durante la alimentación, el patrón de los síntomas, los antecedentes familiares, los componentes psicosociales, los factores ambientales como la exposición al humo de tabaco, la curva de crecimiento y antecedentes farmacológicos. Es importante recordar que el reflujo fisiológico comienza entre la primera semana de vida y los seis meses, y podría extenderse hasta los dieciocho meses.[20]

Una vez considerada la historia clínica asociada a una clínica sugestiva, todo paciente menor de doce meses debe ser evaluado para determinar el impacto de los síntomas en su alimentación. Si los síntomas limitan su capacidad de alimentarse o si presenta criterios de alarma, es necesario realizar estudios y comenzar un manejo adecuado. Sin embargo, si no cumple con ningún criterio para la ERGE, solo necesitará seguimiento a lo largo del tiempo. En esta población, después de realizar cambios en los hábitos alimenticios tanto del lactante como de la madre, llevar tratamiento no farmacológico y ajustar la fórmula en caso de que se utilice, recomendados por el pediatra, se debe considerar la remisión a gastroenterología pediátrica.[20]

La parte crucial del diagnóstico de la ERGE radica en determinar el subtipo de ERGE según el pH del reflujo, que se divide en ácido y no ácido. Sin embargo, se está reconociendo cada vez más en la literatura que, más que el pH del refluido, es importante considerar la sintomatología y el impacto en el paciente, teniendo en cuenta también el volumen del reflujo. Aunque la monitorización esofágica del pH durante 24 horas es el método estándar para caracterizar el pH, es un procedimiento invasivo e incómodo. El consenso de tratamiento de la ERGE, publicado en el Acta Pediátrica en 2023, reconoce las diferencias que este estudio puede hacer, pero debido a las dificultades y su baja disponibilidad, sugiere que se realice solo cuando se estima que tendrá un impacto significativo en el manejo del paciente.[13]

Figura 2.

Algoritmo de diagnóstico en lactantes



FEH (Fórmula extensamente hidrolizada), FHA (Fórmula hidrolizada de arroz), FAA (Fórmula de aminoácidos), LM (Lactancia materna), PLV (Proteína de leche de vaca), APLV (Alergia a las proteínas de leche de vaca). Adaptado y modificado de Rosen et al.[20] y Bognanni et al.[21]

Niños de más de 24 meses

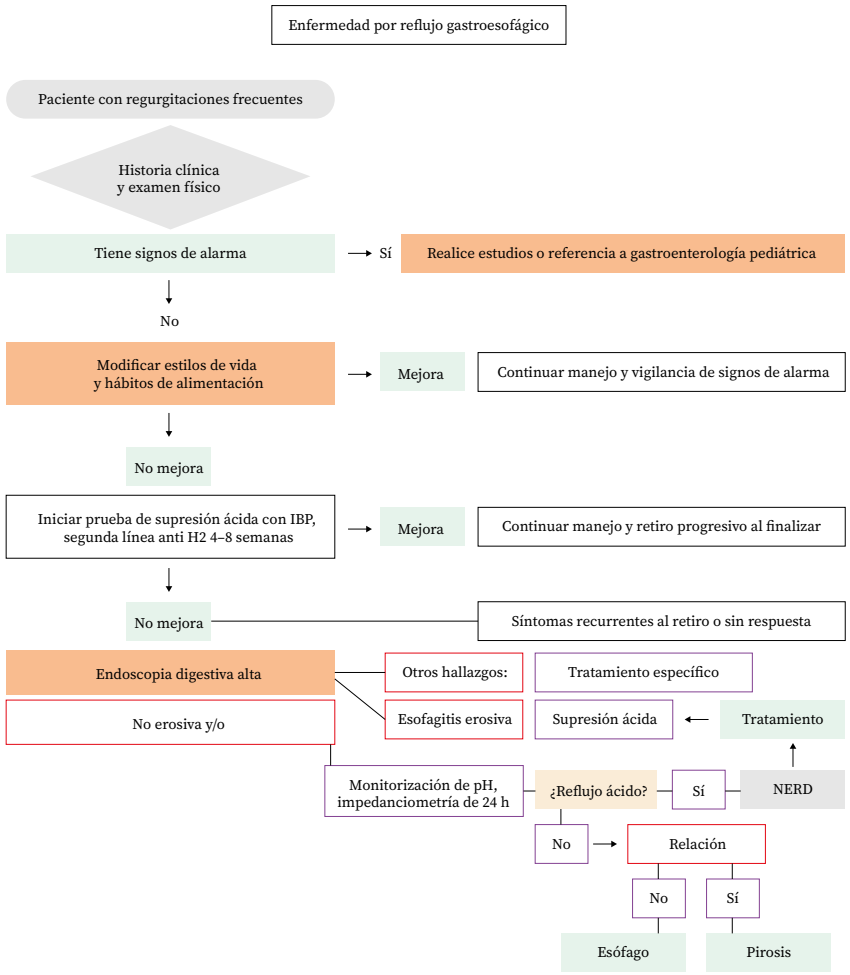
En pacientes mayores, es común la regurgitación y la emesis episódica, aunque no cumplan con los criterios para ERGE. En caso de que haya sospecha de ERGE, se debe comenzar con un manejo que incluya

tratamiento no farmacológico y el inicio de supresores del ácido gástrico. Si no se observa mejoría después de esto, se debe referir al paciente para una evaluación por parte de gastroenterología pediátrica. También se debe considerar la realización de una endoscopia en busca de erosiones o esofagitis eosinofílica, así como la monitorización del pH y la manometría para determinar el manejo adecuado. Dado que la sintomatología puede ser poco específica, se deben descartar otros diagnósticos diferenciales.[20]

Es esencial destacar que la prueba terapéutica con supresores de la secreción ácida se recomienda para pacientes de cualquier edad que presenten síntomas digestivos. Sin embargo, en el caso de manifestaciones extradigestivas, no se recomienda realizar una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). En estos casos, es necesario realizar un estudio más completo utilizando la pH-impedanciometría para evaluar el reflujo ácido y no ácido, lo que puede proporcionar una comprensión más precisa de la causa subyacente de los síntomas y guiar un manejo más específico.

Figura 3.

Algoritmo de diagnóstico en niños mayores de dos años



IBP (Inhibidor de bomba de protones), Anti H2 (Antagonista de receptor de histamina 2), EoE (Esofagitis eosinofílica), NERD (Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo). Adaptado y modificado de Carabaño Aguado et al.[3]

Pruebas diagnósticas

Radiografía de vías digestivas altas (serie esófago, estómago, duodeno)

Los estudios contrastados permiten evaluar la anatomía del tracto digestivo superior y detectar malformaciones gastrointestinales, además de hernia hiatal. Adicionalmente, aportan información para la sospecha de malrotación intestinal, estenosis pilórica, membrana duodenal, anillo de Schatzki, acalasia, estenosis esofágica y compresión extrínseca esofágica.[23] Durante la realización de estos estudios es posible observar eventos de tránsito retrógrado de medio de contraste, que en radiología han sido considerados como episodios de reflujo. Sin embargo, es importante resaltar que estos eventos se observan en pacientes sintomáticos y asintomáticos en todos los rangos de edad, y es por eso que se encuentran en cerca del 50 % de los pacientes a quienes se les realiza. Por lo tanto, si la sospecha clínica no soporta alguna alteración anatómica o ERGE complicada, se sugiere no realizar este estudio de rutina.[20,24]

Esofagogastroduodenoscopia

La endoscopia digestiva alta con toma de biopsias permite obtener mayor información para la caracterización de la ERGE en aquellos pacientes en los que se sospeche enfermedad de mucosa o no mejoren después de la prueba terapéutica con inhibidor de protones. Esta prueba permite observar las características erosivas y no erosivas de la esofagitis —según la clasificación de Los Ángeles (LA)—, la presencia de hernia hiatal, infecciones esofágicas —como las observadas en pacientes con uso crónico de esteroides inhalados— y la caracterización histológica en búsqueda de trastornos eosinofílicos gastrointestinales o enfermedades crónicas como la Enfermedad de Crohn.[20,23] Aún es debatido el grado de esofagitis considerado enfermedad erosiva y el

uso de la endoscopia control en pacientes que se encuentran en tratamiento o que no han mejorado con la terapia instaurada. La última posición de la ESPGHAN es que no es recomendable hacerse.[20] Es importante resaltar que los estudios endoscópicos normales no descartan enfermedad por reflujo gastroesofágico y ante la persistencia de los síntomas se requieren estudios de motilidad.[23]

El estudio endoscópico inicial debe incluir la toma de biopsias para evaluar la presencia de cambios histológicos que sugieran esofagitis microscópica, la cual se define como la presencia de eosinófilos —menos de 5 por campo de alto poder—, alargamiento papilar o hiperplasia de las células basales. Sin embargo, se debe aclarar que este único hallazgo no es suficiente para diagnosticar con ERGE.[25,26] Por otra parte, cuando las biopsias de un área de mucosa que impresiona metaplasia intestinal reportan epitelio columnar, el término esófago de Barrett debe ser utilizado y se debe especificar la presencia o la ausencia de metaplasia intestinal.[20]

Gammagrafía para reflujo gastroesofágico

Es un estudio de medicina nuclear que permite evaluar imágenes de baja resolución anatómicas y funcionales con la cuantificación del tránsito de líquidos o sólidos a través del esófago.[27] Para su realización, se utiliza la marcación de alimentos con el radiofármaco tecnecio-99, utilizado para evaluar el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago. La dosis de radiación puede ser incluso más baja que la utilizada en una radiografía contrastada —menos de ~0,3 mSv— y no requiere sedación. Sin embargo, es un estudio que es considerado positivo cuando existe "actividad esofágica".

Algunos autores se oponen a la realización de la gammagrafía de rutina en pediatría, ya que no existe estandarización de la técnica y puede ser difícil de interpretar. Es de aclarar que podría ser contemplada en los casos en los que no se disponga de otros métodos para evaluar ERGE o la condición del paciente lo impida. En algunos estu-

dios se ha logrado establecer una sensibilidad del 100 %, con una especificidad del 30 % a 50 %.[27,28] Por otra parte, los estudios de medicina nuclear, ante la sospecha de trastornos de vaciamiento gástrico, son útiles y permiten diagnosticar la gastroparesia, que puede manifestarse como ERGE.[20,29]

Monitorización del pH esofágico de 24 horas con impedanciometría intraluminal multicanal

Es un estudio que permite evaluar la fisiopatología de la ERGE de manera cuantitativa, con la exposición al ácido con parámetros y rangos ya establecidos para población pediátrica. Es considerada la prueba *gold standard,* ya que permite detectar los movimientos de los fluidos y los gases en el esófago.[28] El procedimiento se realiza colocando un catéter con varios electrodos que miden los cambios de impedancia, es decir, la resistencia a la corriente eléctrica en circuitos de corriente alterna, que es lo opuesto a la conductancia. Si por ejemplo hay un contenido no conductor en el medio —como aire—, no se forma ninguna corriente entre los dos anillos metálicos, lo que resulta en altos valores de impedancia. Si el contenido luminal es líquido, la impedancia disminuye debido al aumento de la conductividad.[20,28]

Esta monitorización permite establecer los valores de la exposición esofágica al ácido, al evaluar la frecuencia y la duración de los episodios de reflujo ácidos (pH < 4). Para ello, se analiza el número total de episodios de reflujo en 24 horas o el tiempo total con pH extraesofágico < 4, conocido como índice de reflujo (IR). Este parámetro permite diferenciar el reflujo fisiológico de la ERGE: en lactantes, cuando el IR es > 10 % o se registran más de 100 episodios de reflujo ácido en 24 horas; y en niños mayores de un año, cuando el IR es > 7 % o se detectan más de 70 episodios de reflujo ácido en el mismo periodo.[27] Por otra parte, el sensor de pH es la herramienta más sensible para evaluar el ERGE y su relación con síntomas típicos y atípicos. Además, gracias a la tecnología multicanal, los episodios de reflujo proximales también se pueden detectar.

A pesar de ser una prueba con alta sensibilidad y especificidad —sensibilidad 77 – 100 % y especificidad 85 – 100 %—, no se debe realizar de rutina en todos los pacientes con sospecha de ERGE. Se encuentra particularmente indicada en:[26]

- Síntomas sugestivos de RGE y evolución no favorable a pesar de tratamiento correcto.
- Correlación de síntomas con eventos de reflujo ácido y no ácido.
- Aclarar el rol del reflujo ácido en la etiología de la esofagitis.
- Determinar la eficacia de la supresión ácida.
- Presencia de síntomas extradigestivos posiblemente relacionados con ERGE (síntomas respiratorios, neurológicos, etc.) y su relación sintomática.
- Control pre y post quirúrgico para evaluar diagnósticos diferenciales y eficacia de tratamiento.

Este examen puede realizarse en todos los grupos de edad, según las indicaciones y el contexto clínico adecuado, con un protocolo para el correcto posicionamiento de la sonda y el entrenamiento de los padres o cuidadores del menor. Al finalizar el examen, este debe ser evaluado por un profesional capacitado para interpretar los resultados según el contexto clínico, y los valores establecidos para la edad. Así, se definirán finalmente los múltiples fenotipos de la ERGE y se brindará el tratamiento específico más adecuado.

Al respecto, se pueden identificar los siguientes fenotipos:[20,30,31]

- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva* (NERD): pacientes con síntomas esofágicos, pero sin evidencia de reflujo en la endoscopia, aunque muestran exposición ácida positiva en el monitoreo del reflujo y es posible que estos síntomas estén relacionados con el reflujo.

- *Hipersensibilidad al reflujo*: pacientes con síntomas esofágicos —como acidez estomacal o dolor en el pecho— sin evidencia de reflujo en la endoscopia o con carga ácida normal en el monitoreo del reflujo, y que muestran que los eventos de reflujo desencadenan sus síntomas.
- *Pirosis funcional*: pacientes con síntomas esofágicos —acidez estomacal o dolor en el pecho—, sin evidencia de reflujo en la endoscopia o con carga ácida normal en el monitoreo del reflujo, y que no evidencian que los eventos de reflujo desencadenen sus síntomas.

Otros estudios

Se han propuesto estudios como el ultrasonido y la manometría esofágica de alta resolución. Sin embargo, estos deben ser utilizados para orientar otras posibilidades diagnósticas, como usar la ultrasonografía para diagnosticar hipertrofia pilórica o la manometría para los trastornos de la motilidad esofágica, y no para el diagnóstico de ERGE. Diferentes organizaciones, como la ESPGHAN y NASPGHAN, no recomiendan el ultrasonido y la manometría esofágica como exámenes de rutina.[26,29]

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Los enfoques no farmacológicos no han sido respaldados por suficiente evidencia como para considerarse una parte esencial del tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, debido a su relativa seguridad, su capacidad para complementar el tratamiento farmacológico y su facilidad de implementación, son recomendados por las guías de manejo de la ERGE. Estos enfoques inclu-

yen la modificación de hábitos alimenticios, como ajustar la cantidad y la frecuencia de las comidas, así como hacer cambios en el contenido de la alimentación.[13,20]

La medida más estudiada en este contexto ha sido la utilización de espesantes y fórmulas especiales para el tratamiento de la ERGE en niños. Aunque la evidencia no es concluyente, algunos estudios han demostrado una disminución en el número de episodios de regurgitación y vómitos en pacientes tratados con espesantes. Sin embargo, no existe evidencia de superioridad de ningún agente espesante en particular. Se han utilizado diversos componentes, como la fórmula de soya con fibra, harina de maíz, entre otros, y han mostrado resultados variables, pero con una tendencia a resultados favorables en la sintomatología visible. Una revisión sistemática ha sugerido que los espesantes reducen el número de episodios de emesis y regurgitación visibles al día, aumentan los días sin regurgitación, y disminuyen la irritabilidad y el llanto en pacientes pediátricos con ERGE. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en los resultados de la pH-metría, lo que sugiere que los espesantes pueden mejorar los síntomas visibles, pero no afectan necesariamente el pH del reflujo en sí.[32] Las guías sugieren evaluar el efecto de la terapia después de dos semanas de uso adecuado. Esto permite observar si hay mejoras en los síntomas y si la terapia está siendo efectiva para el paciente.[20] En relación, existen otras medidas no farmacológicas que también son recomendadas en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, las cuales se describen en la tabla 4.

Tabla 4.

Tratamiento no farmacológico de la ERGE

Recomendación	Evidencia
Espesantes basados en cereales	La FDA recomienda el uso de productos con menos de 100 partes por billón de arsénico inorgánico.
Espesantes comerciales de la leche materna	No existe evidencia de su utilidad ni de su efecto sobre la pHmetría. Se sugiere el uso de mezclas a base de algarrobo en pacientes de más de 42 semanas de edad gestacional corregida, y goma de xantano en mayores de un año.
Aumento en el número de tomas	Se ha demostrado mejoría en la pHmetría. No hay suficiente evidencia para recomendar o descartar cambios en el volumen por toma.
Uso de fórmulas sin proteína de leche de vaca o eliminación del consumo materno de leche de vaca	En pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV): disminuye la sintomatología y mejora la pHmetría. No hay evidencia de utilidad en ERGE sin APLV. En APLV: disminuye la frecuencia de emesis en las primeras dos semanas de manejo. En sospecha de APLV con dieta exclusivamente de fórmula: se recomienda usar fórmulas extensamente hidrolizadas. En sospecha de APLV con lactancia materna: la madre debe eliminar productos con proteína de leche de vaca, soya y sus trazas.
Cambios de posición	Se ha observado mejoría en la pHmetría con decúbito lateral izquierdo, asociado al manejo farmacológico. No se recomienda en pacientes con riesgo de síndrome de muerte súbita infantil.

Adaptado de Rosen et al.[20]

Tratamiento farmacológico

Antiácidos y protectores de barrera

Para el tratamiento de pacientes menores de un año, una estrategia alternativa al uso de espesantes de fórmulas es la utilización de *alginatos*. Estos son polisacáridos naturales derivados de las algas pardas y actúan contra el reflujo gastroesofágico (RGE) mediante mecanismos físicos y químicos. Cuando entran en contacto con el ácido gástrico, forman un gel viscoso que tiende a flotar, lo que crea e "fenómeno de balsa". La adición de calcio a esta mezcla hace que la barrera sea más estable y disminuyan los episodios de reflujo.[20,26]

Algunas formas farmacéuticas de alginatos incluyen bicarbonato, que actúa como un sistema generador de dióxido de carbono. Esto provoca la formación de burbujas que aumentan la flotabilidad de la

mezcla y potencian su efecto. Sin embargo, es importante destacar que hay formulaciones que contienen magnesio o sodio, por lo que se debe tener precaución al administrarlas a lactantes y pacientes con enfermedad renal.[26,33]

Existen revisiones sistemáticas que respaldan la seguridad y eficacia de los alginatos, pues muestran una mejora significativa en los síntomas; sin embargo, no se observan cambios en los eventos de monitorización de pH-impedancia. Estos productos son una buena alternativa cuando las medidas conservadoras no logran mejorar los síntomas.[20,33] En pacientes más grandes, se han aplicado recomendaciones derivadas del tratamiento de la dispepsia en adultos y se ha sugerido el uso de alginatos para reducir los síntomas esofágicos. No obstante, no se recomienda su uso crónico en el tratamiento del reflujo gastroesofágico.[33]

Otros medicamentos como el *sucralfato* se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños, pero es crucial destacar que no existe evidencia sólida de su eficacia en pediatría y se han basado en resultados extrapolados de estudios en adultos. El sucralfato es la sal de aluminio del sulfato de sacarosa y, farmacológicamente, tiene la capacidad de adsorber los ácidos biliares y formar complejos estables con moléculas de proteínas, los cuales son resistentes a la acción proteolítica de la pepsina. Este medicamento tiene una afinidad particular por la mucosa inflamada debido a su adherencia viscosa y la formación de puentes polivalentes entre el sucralfato —cargado negativamente— y las proteínas —cargadas positivamente—, que se encuentran en altas concentraciones en las lesiones de la mucosa. Además, el sucralfato contribuye a la neutralización de los iones de hidrógeno por su contenido de hidróxido de aluminio y reduce la permeabilidad de la mucosa esofágica a los iones de hidrógeno.[34]

Se ha considerado el uso de sucralfato en casos de ERGE erosiva y cuando hay evidencia clara de reflujo biliar. Sin embargo, es impor-

tante tener en cuenta que, debido a su contenido de aluminio, su uso debe ser precavido en recién nacidos, lactantes menores y pacientes con insuficiencia renal —para evitar el riesgo de raquitismo hipofosfatémico— y se debe evitar su uso prolongado.[20,34]

Inhibidor de la secreción ácida

Inhibidores de bomba de protones (IBP)

Su mecanismo de acción radica en la inhibición irreversible de la bomba de protones, específicamente la ATPasa de hidrógeno-potasio que se encuentra en la superficie luminal de las células parietales del estómago. Esto permite reducir la secreción ácida en el estómago. Aunque clásicamente se ha utilizado para tratar la enfermedad erosiva, su uso indiscriminado ha generado preocupaciones, lo que ha llevado a diversas organizaciones internacionales a establecer recomendaciones basadas en ensayos clínicos que sugieren evitar su uso como primera opción en lactantes menores que presenten síntomas como llanto, tos y arqueo, sin evidencia clara de reflujo ácido.[20,26]

En pacientes con evidencia de enfermedad erosiva y reflujo ácido, este medicamento ha mostrado mayor respaldo en estudios clínicos controlados, incluso en comparación con los antagonistas de histamina. Al comparar diferentes fármacos de esta clase, como esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol, no se han observado diferencias significativas en su eficacia, siempre y cuando se use en las dosis adecuadas por kilogramo de peso y considerando que los niños son metabolizadores rápidos de IBP, por lo cual requieren dosis más altas que los adultos.[12,37]

Con respecto a la seguridad del medicamento, se ha observado su uso desde la época neonatal y, en general, los estudios se han centrado en su uso a largo plazo. Se han realizado investigaciones para evaluar los posibles eventos adversos relacionados con los IBP, como

los reportados en una cohorte francesa de más de 1,3 millones de lactantes —con una edad promedio de tres meses—, en la que se describe una asociación con infecciones en diversos órganos y sistemas. No obstante, no se puede descartar la posibilidad de confusión residual, a pesar del ajuste por las características propias de la población estudiada. Por otra parte, se ha relacionado su uso con el inicio de las enfermedades alérgicas, osteoporosis, déficit de vitamina D y hierro, por lo cual se debe evitar el uso a largo plazo y hacer disminución de dosis progresiva hasta su retiro.[36]

Antagonistas de los receptores tipo II de histamina (antiHR2)

Su mecanismo de acción radica en el bloqueo competitivo de los receptores de histamina en la superficie de las células parietales, lo que bloquea la activación de adenilato ciclasa e impide el aumento del monofosfato de adenosina cíclico intracelular y la activación de la proteína quinasa A. La proteína quinasa A normalmente activa las proteínas del citoesqueleto implicada en el transporte de la H + / K + adenosina trifosfatasa (H+ / K+ ATPasa) desde el citoplasma hasta la membrana plasmática. El bloqueo también disminuye el efecto de la estimulación directa de las células parietales por la gastrina y la acetilcolina, lo que lleva a una menor producción de ácido gástrico por estas células.[37]

En el tratamiento de la ERGE, las revisiones sistemáticas han encontrado que los AntiH2 tienen una resolución de síntomas igual a los IBP después de dos semanas. Cuando los IBP no están disponibles o están contraindicados, los AntiH2 son una alternativa para tratar tanto la ERGE erosiva como el NERD en lactantes y niños mayores. Sin embargo, existe mayor riesgo de taquifilaxia, por lo cual se restringe su uso a largo plazo. Entre las alternativas disponibles se encuentran la cimetidina, famotidina, ranitidina y nizatidina, cada una con sus propios efectos adversos. De todos modos, algunos efectos han generado mayor preocupación en la comunidad científica y han llevado a una disminución en su uso pediátrico. Por ejemplo, se ha asociado el uso

de estos medicamentos con un mayor riesgo de infecciones —*Clostridioides difficile* y neumonía adquirida en la comunidad— debido a la supresión ácida, así como un aumento significativo —6,6 veces más— en el riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer.[38]

Además, desde el 2019 se ha restringido la venta y distribución de la ranitidina debido a la presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA). La NDMA está clasificada como probablemente carcinogénica para los seres humanos y su concentración aumenta con el tiempo. Por esta razón, a partir del 2020, la FDA y la EMA ordenaron la retirada del mercado de todas las formas farmacéuticas que contenían ranitidina.[36]

En recién nacidos, el uso de IBP o AntiH2 se ha utilizado como terapia empírica en pacientes con sospecha de ERGE. Sin embargo, es importante destacar que en muy pocos estudios se ha recomendado su uso en casos de enfermedad erosiva o con un índice positivo de reflujo ácido para su indicación.[35] Además, algunos estudios han vinculado los síntomas del reflujo con problemas en la deglución. Es importante recalcar que el uso de AntiH2 está limitado en recién nacidos prematuros o de bajo peso debido al riesgo de enterocolitis necrosante.[40,41]

En niños y adolescentes, se recomienda utilizar inhibidores de la secreción ácida —principalmente IBP y, como segunda alternativa, anti-H2— como prueba terapéutica durante un periodo de cuatro a ocho semanas. Esta recomendación aplica únicamente a aquellos pacientes que presenten síntomas de disfunción esofágica o que tengan evidencia de enfermedad erosiva o NERD. Sin embargo, en casos de sospecha de ERGE con manifestaciones atípicas o extradigestivas, no se aconseja realizar una prueba terapéutica con estos medicamentos.[26,42]

Procinéticos

El uso de procinéticos como la domperidona, la metoclopramida, entre otros, se basa en su capacidad para aumentar el vaciamiento gástrico y esofágico. Sin embargo, varios estudios, incluyendo un metaanálisis, han mostrado que estos medicamentos ofrecen pocos beneficios en el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Por el contrario, se han asociado con un aumento de efectos adversos, como mareos, crisis ictales y prolongación del intervalo QT. Debido a estos riesgos y a la falta de beneficios claros en el tratamiento de la ERGE, las guías de la NASPGHAN/ESPGHAN no recomiendan su uso de rutina en pediatría.[43]

Domperidona

Es un antagonista de receptores de dopamina 2, no aprobado por la FDA para comercialización en EE. UU. Sus reacciones adversas consisten en xerostomía, mareo, somnolencia o prolongación del intervalo QT, por lo que se asocia a un riesgo elevado de arritmias ventriculares y muerte súbita. Cuenta con metabolismo hepático y eliminación renal.[44]

Las guías de la NASPGHAN/ESPGHAN evaluaron dos estudios que comparan la domperidona con placebo: uno de 1994 y otro de 1979. En ellos se evidenció una mejoría en la sintomatología visible. Uno de estos estudios especificó que la combinación de domperidona con antiácidos mostraba una mejoría en la pH-metría. Sin embargo, considerando estos resultados, las guías concluyen que su uso es incierto debido a la falta de claridad sobre los beneficios, en comparación con el placebo y la presencia de posibles efectos adversos. Por lo tanto, no recomiendan su uso.[20] Algunos autores han considerado el uso en ERGE en caso de confirmarse trastornos de vaciamiento gástrico.

Metoclopramida

Es un derivado del ácido paraaminobenzoico que actúa como agonista de los receptores 5-HT4, así como antagonista de los receptores 5-HT3 y de los receptores de dopamina tipo 2. Ha sido utilizado como procinético y antiemético, ya que aumenta el tono de las contracciones gástricas y la relajación del esfínter pilórico, además de incrementar el peristaltismo a nivel duodenal y yeyunal. Sus efectos adversos incluyen irritabilidad, cefalea, fatiga, diarrea, poliuria y, con uso crónico, distonía, crisis oculógira y síntomas extrapiramidales.[45] Las guías de la NASPGHAN/ESPGHAN consideran que no hay estudios que demuestren directamente la acción de la metoclopramida sobre los síntomas visibles de ERGE. Además, no se conoce si presenta más efectos adversos que el placebo, por lo que no recomiendan su uso.[20]

Agonistas de 5-HT4 /Antagonistas de 5-HT3

A través de este mecanismo, se estimula la liberación de acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso entérico, lo que resulta en un aumento de la secreción de saliva, del peristaltismo esofágico y del vaciamiento gástrico, además de incrementar el peristaltismo en general. Algunos de los fármacos comercializados con esta acción son la cisaprida y la mosaprida. Sin embargo, estos medicamentos han sido retirados del mercado en la mayoría de los países debido a su asociación con la prolongación del intervalo QT, lo que aumenta el riesgo de muerte súbita. Por esta razón, su uso no se recomienda en la actualidad.[20,46]

Eritromicina

Es un antibiótico macrólido que tiene la capacidad de actuar sobre los receptores de motilina presentes en la mucosa gástrica y duodenal. Esto le permite acelerar el vaciamiento gástrico y aumentar el peristaltismo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la eritromicina también inhibe las enzimas CYP3A del citocromo P-450, lo que puede ocasionar múltiples interacciones medicamentosas. A pesar de

que su uso principal es como antibiótico, se utiliza de forma *off-label* como procinético para mejorar la motilidad gastrointestinal en ciertos casos.[47] Se ha observado que la eritromicina aumenta la aceptación y tolerancia de alimentos en la población pediátrica, lo que puede provocar aumento de peso. Sin embargo, no existen estudios con una base sólida que investiguen su asociación con la sintomatología de la ERGE. Debido a esta falta de evidencia, las guías de la NASPGHAN/ESPGHAN no recomiendan su uso para el tratamiento de la ERGE en niños.[20]

Otros medicamentos

Baclofeno

Es un agonista de los receptores GABA-B a nivel central y periférico, que evita la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (EEI). Su toxicidad ha sido ampliamente estudiada y se presenta con mayor frecuencia cuando se administra de forma intratecal. Entre los efectos adversos se encuentran hipotonía, parálisis flácida, espasticidad, hiperreflexia, alucinaciones, agitación, confusión, y en casos más graves puede llevar a inestabilidad hemodinámica, arritmias cardíacas, prolongación del intervalo QT y falla respiratoria. Además, requiere de un manejo adecuado en su retiro, ya que puede presentarse abstinencia con alteración del estado de conciencia, espasticidad, náuseas, fiebre, debilidad e inestabilidad autonómica. No cuenta con estudios válidos en población pediátrica, por lo que, al extrapolar estudios de población adulta, las guías de la NASPGHAN/ESPGHAN consideran que puede ser útil, pero no lo recomiendan como primera opción debido a la alta posibilidad de efectos adversos.[20]

Tabla 5.

Medicamentos usados en ERGE

Mecanismo	Medicamento	Dosis recomendada	Dosis máxima
Antagonistas de receptores H2	Ranitidina	5 – 10 mg/kg/día	300 mg
	Famotidina	1 mg/kg/día	40 mg
	Cimetidina	30 – 40 mg/kg/día	800 mg
	Nizatidina	10 – 20 mg/kg/día	300 mg
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Omeprazol	1 – 4 mg/kg/día	40 mg
	Lansoprazol	2 mg/kg/día en lactantes	30 mg
	Esomeprazol	10 mg/día (< 20 kg) 20 mg/día (> 20 kg)	40 mg
	Pantoprazol	1 – 2 mg/kg/día	40 mg
Procineticos	Metoclopramida	0,4 – 0,9 mg/kg/día	60 mg
	Domperidona	0,8 – 0,9 mg/kg/día	30 mg
	Baclofeno	0,5 mg/kg/día	80 mg
	Eritromicina	250 mg/día	—
Antiácidos	Alginato de Magnesio	2,5 cc cada 8 h (< 5 kg) 5 cc cada 8 h (> 5 kg)	—
	Alginato de Sodio	225 mg	—
	Sucralfato	40 – 80 mg/kg/día (dividido en 4 dosis)	4000 mg

Tomado de Akhouri et al.[38]

Tratamiento quirúrgico

En los últimos consensos, aún las indicaciones quirúrgicas se debaten y son consideradas solo después de agotar todas las posibilidades de tratamiento tanto farmacológicas como no farmacológicas. Además, aún se recomienda que se indiquen después de estudiar la fisiología del esófago con pruebas de monitorización de pH con impedancia de 24 horas y manometría esofágica.

Alimentación transpilórica

La Asociación Mexicana de Gastroenterología Pediátrica y la ESPGHAN consideran la posibilidad de utilizar alimentación transpilórica nasoyeyunal, gastroyeyunal o yeyunostomía antes de realizar cirugía antirreflujo en pacientes con complicaciones por reflujo extraesofágico —como neumonía por aspiración, apnea y bradicardia— y lactantes con problemas de crecimiento.[20,26] Esto debido a las múltiples comorbilidades que pueden presentar los pacientes refractarios —neurológicas, cardiacas, nutricionales—, las cuales aumentan el riesgo quirúrgico o la necesidad de reintervención a medida que el paciente crece.[27] Se ha propuesto la inserción de sondas gastroyeyunales especialmente en pacientes con parálisis cerebral. Adicionalmente, se ha comparado la efectividad y la seguridad de la alimentación transpilórica con la cirugía antirreflujo y se han encontrado resultados casi similares, en los que esta ha facilitado incluso la recuperación nutricional y la disminución en requerimiento de terapia farmacológica.[49]

Entre las complicaciones más comunes se encuentra el desplazamiento de la sonda, que puede corregirse mediante procedimientos endoscópicos, y la obstrucción de esta. Además, se han documentado casos de perforación intestinal. No obstante, en un metaanálisis del 2017, que incluyó 2726 inserciones gastroyeyunales, se observó una tasa de complicaciones del 2,1 %, más frecuentes en pacientes que pesan menos de 10 kg.[49,50]

Cirugía antirreflujo

La *funduplicatura* reduce el reflujo al mejorar la presión basal del esfínter esofágico inferior (EEI), reducir la incidencia de episodios transitorios de relajación del EEI y disminuir la presión mínima durante la relajación al deglutir. También ayuda a alargar el tramo intraabdominal del esófago, realza el ángulo de His y puede reducir una hernia hiatal si está presente. Si bien existen varios enfoques quirúrgicos para tratar el reflujo, la *funduplicatura de Nissen laparoscópica* se considera

el *gold standard* para el ERGE grave. Esta técnica ha desplazado ampliamente a la *funduplicatura de Nissen abierta*, debido a su menor tasa de complicaciones, menor tiempo de hospitalización y menos problemas durante el periodo perioperatorio.[20] Aun así, en pediatría, la evidencia a favor del manejo quirúrgico proviene principalmente de reportes de caso y de la extrapolación de resultados obtenidos en adultos. En estos últimos, se ha observado hasta un 95 % de satisfacción posterior al procedimiento, por lo que se ha considerado curativo en un rango del 85 % a 93 % de los casos. Es importante analizar estos resultados con precaución, ya que la mayoría de los pacientes pediátricos con ERGE refractario tienen otras comorbilidades que no garantizan el mismo nivel de satisfacción. Incluso se ha informado que, en condiciones como la parálisis cerebral, la cirugía antirreflujo presenta una alta tasa de fracaso, de entre el 33 % y el 47 %.[20,26]

Teniendo en cuenta estas consideraciones, NASPGHAN/ESPGHAN y SAGES (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) recomiendan la funduplicatura en pacientes con síntomas crónicos persistentes y refractarios, siempre en consenso con el paciente y su familia, después de descartar otras enfermedades y realizar estudios de fisiología esofágica. Esto es especialmente relevante en pacientes que presentan complicaciones que pongan en riesgo la vida —como falla cardiorrespiratoria secundaria a la ERGE—, condiciones crónicas con complicaciones asociadas a la ERGE —como alteraciones neurológicas o fibrosis quística— y aquellos que requieren terapia farmacológica a largo plazo para controlar los signos y síntomas. Es esencial exponer las posibles complicaciones y opciones disponibles para prevenirlas, así como definir el abordaje quirúrgico —abierto, laparoscópico o robótico—, el tipo de plicatura —total o parcial—, la disección de vasos cortos y las expectativas asociadas a cada uno de estos enfoques.[20,50,51]

Desconexión esofagogástrica total

La desconexión esofagogástrica total mediante la técnica de Bianchi es una alternativa para pacientes con síntomas persistentes. Originalmente, se describió en pacientes con condiciones neurológicas severas y ERGE refractario a la funduplicatura. Sin embargo, a lo largo del tiempo, se ha aplicado en otras condiciones como antecedentes de atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, hendidura laríngea severa y lesiones por cáusticos.[20,26]

El procedimiento por la técnica de Bianchi implica una separación completa del esófago del estómago. Esto se logra mediante la creación de una anastomosis esofagoyeyunal en forma de Y de Roux. Después de esta conexión, se realiza otra anastomosis entre un segmento del intestino delgado (asa biliopancreática) y una porción del intestino delgado más adelante (asa yeyunal), aproximadamente a 30 cm de la unión esofagoyeyunal. Esto se hace para permitir el drenaje del contenido gástrico hacia el intestino delgado. La alimentación se lleva a cabo a través de una gastrostomía que se conecta al remanente gástrico, lo que facilita la nutrición del paciente.[52]

La evidencia actual sobre la desconexión esofagogástrica total por la técnica de Bianchi se basa principalmente en series de casos y experiencias de algunos centros médicos. Aunque se ha investigado a fondo, se han identificado varias complicaciones relacionadas con el procedimiento.[26] Las complicaciones tempranas incluyen la reintervención debido a fugas de la anastomosis, perforación intestinal, obstrucción intestinal, necrosis e infección. Por otro lado, las complicaciones tardías abarcan la estenosis anastomótica, retraso en el vaciamiento gástrico, obstrucción intestinal y hernias paraesofágicas. Se ha observado una mortalidad que varía entre el 2,9 % y el 19 % de los pacientes debido a complicaciones quirúrgicas, independientemente de su condición neurológica de base.[52] Además, se han informado complicaciones metabólicas asociadas con el síndrome de asa ciega, como malabsorción y déficit de macro y micronutrientes, similares a

las observadas en cirugía bariátrica. Esto es especialmente relevante en pacientes neurológicamente competentes que pueden alimentarse por vía oral, lo que ha llevado a modificaciones en la técnica, como conservar un remanente gástrico en la anastomosis. Sin embargo, estas modificaciones aún están en estudio y requieren más investigación.[52]

Otros procedimientos quirúrgicos

Se han considerado otras técnicas quirúrgicas, como la ablación por radiofrecuencia del esfínter esofágico inferior. No obstante, actualmente no hay suficiente evidencia para respaldar su uso, ya que no se han realizado estudios posteriores a la intervención, como manometría o monitoreo de pH-impedancia durante 24 horas. Por lo tanto, no se recomienda su aplicación en la práctica clínica.[20,43,51]

Adicionalmente, se ha mencionado la plicatura endoscópica de espesor completo como una alternativa a la funduplicatura. Sin embargo, esta técnica aún no está disponible para lactantes ni preescolares debido al tamaño del equipo necesario. En adultos, los estudios han mostrado mejoría en los síntomas en hasta un 70 % de los casos, pero no se ha observado una normalización en los parámetros de pH-impedancia.[20,26] En el ámbito pediátrico se han registrado algunos casos de éxito con la plicatura endoscópica, en el que hasta un 90 % de los pacientes lograron suspender el tratamiento farmacológico. Sin embargo, algunos de ellos necesitaron reintervención entre los dos y veinticuatro meses después del procedimiento. A los tres años de seguimiento, más del 50 % de los pacientes aún no requerían manejo farmacológico.[20]

Enfermedad por reflujo gastroesofágico en condiciones especiales

Existen enfermedades que particularmente presentan mayor predisposición para ERGE, síntomas más severos o complicaciones muy importantes que por su condición particular no pueden ser abordadas de la misma forma como se han planteado las guías de manejo actuales. Sin embargo, la evidencia aún se encuentra en construcción y requiere un análisis por un grupo multidisciplinario que incluye un gastroenterólogo pediatra, un neumólogo pediatra, un cirujano de vía aérea, un otorrinolaringólogo, un nutricionista y un fonoaudiólogo.

Malformación laringotraqueal, laringomalacia, traqueomalacia, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica y ERGE

En pacientes con malformaciones de las vías aerodigestivas, se observa una mayor incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico debido a un desequilibrio significativo entre los factores protectores contra el reflujo y las complicaciones derivadas de las cirugías complejas que suelen requerir, así como al uso de dispositivos como cánulas y traqueostomías.[53] Además, estas condiciones pueden requerir terapias adicionales como el uso de inhaladores —particularmente los agonistas B2—, que pueden disminuir el tono del esfínter esofágico inferior, así como terapia respiratoria.[54] Las complicaciones tempranas asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en estos pacientes incluyen infección de las anastomosis, necrosis del tejido debido a la acción del ácido y la pepsina del reflujo, broncoaspiración con el consiguiente desarrollo de neumonía aspirativa, y, a largo plazo, estenosis de las anastomosis, dificultades en la alimentación, desnutrición, esofagitis y esófago de Barrett.[53]

Muchos de estos pacientes no necesariamente presentan síntomas esofágicos y el diagnóstico se realiza mediante estudios de fisiología. Por este motivo, y especialmente en el caso de la atresia esofágica —por ser una de las más frecuentes—, organizaciones como la ESPGHAN han propuesto el inicio sistemático de inhibidores de la bomba de protones durante al menos un año, con la realización de endoscopia y monitorización de pH-impedancia de 24 horas después de suspender el tratamiento.[55] Sin embargo, hay estudios que incluso sugieren una alta prevalencia de hasta el 50 % de ERGE ácida en estos pacientes, hasta la edad de seis años, y otro demostró hasta el 52 % de reflujo no ácido. Por lo tanto, el seguimiento y tratamiento de estos pacientes debe ser de forma multidisciplinaria y continua.[56]

Algunos de estos pacientes pueden presentar complicaciones que podrían atribuirse a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo, en la evaluación se deben descartar, así como en pacientes normales, otros diagnósticos diferenciales como los trastornos deglutorios, los trastornos de motilidad esofágica, trastornos del vaciamiento gástrico y los trastornos eosinofílicos.[53,57]

Fibrosis quística y ERGE

La incidencia de ERGE en fibrosis quística es notablemente alta y se debe a diversos mecanismos. En primer lugar, estos pacientes experimentan una mayor frecuencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y una disminución en el vaciamiento gástrico. Además, cuando presentan enfermedad pulmonar, factores como los episodios de tos, el aumento en el gradiente de presión gastroesofágica, la motilidad intestinal alterada, la terapia respiratoria y una disminución en el pH gástrico también se han relacionado con la génesis de la ERGE en este contexto.58 La mayoría de los pacientes con fibrosis quística no presentan síntomas clásicos de ERGE, pero muchos pue-

den experimentar una exacerbación de los síntomas pulmonares asociados con episodios de reflujo proximal. En estos casos, a diferencia de un niño sano, es razonable realizar un estudio y llevar tratamientos más agresivos, ya que se presume que el riesgo de no proporcionar un manejo adecuado a la enfermedad es mayor.[11] La introducción de la terapia con potenciadores del CFTR también ha tenido un impacto en el manejo de la ERGE. Algunos autores han observado que, además de mejorar la función pulmonar, estos tratamientos han llevado a una mejoría de los síntomas relacionados con el reflujo.[58]

Alteraciones neurológicas y ERGE

Los pacientes con alteraciones neurológicas presentan de forma más frecuente, más refractaria y más complicada la ERGE. Tienen múltiples factores de riesgo que aumentan el desequilibrio de los factores protectores contra el reflujo, y a menudo se subestima y normaliza la enfermedad en estos pacientes, haciendo que presenten complicaciones principalmente infecciosas, pulmonares y nutricionales muy severas.[11]Por eso, es crucial realizar un estudio completo en estos pacientes, ya que muchos presentan síntomas persistentes o refractarios al tratamiento sin abordar otros problemas como los trastornos deglutorios. Si no se controlan adecuadamente las secreciones altas, pueden ocurrir episodios de broncoaspiración anterógrada, lo que puede parecer un mal control de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.[11] La ESPGHAN recomienda realizar estudios exhaustivos en este grupo de pacientes debido a la alta prevalencia de la enfermedad, lo que incluye estudios endoscópicos y de fisiología en caso de ser necesario o si se presentan datos de alarma.

Además, la ESPGHAN recomienda el uso de IBP como primera línea de tratamiento para la ERGE ácida. En cuanto al abordaje nutricional, sugieren modificar la textura de los alimentos en caso de trastornos

deglutorios y considerar vías alternativas de nutrición enteral si la alimentación oral es insuficiente, demorada —más de tres horas al día— o insegura. Sin embargo, se debe tener precaución, ya que tanto los accesos vía nasal como gástrica pueden aumentar la ERGE. En estos casos, se propone la alimentación postpilórica antes de considerar la plicatura gástrica, aunque esta última se reserva para casos refractarios.[60]

Microbioma en enfermedad por reflujo gastroesofágico

La investigación del microbioma intestinal ha revolucionado gradualmente nuestra comprensión de las enfermedades esofágicas, en particular el reflujo gastroesofágico. La secuenciación del gen 16S rRNA se ha revelado como una herramienta invaluable para caracterizar y comparar los microbiomas de individuos sanos con aquellos que padecen ERGE.[60] Se ha observado que el esófago enfermo, en contraste con los controles sanos, está colonizado por una población bacteriana inusualmente rica en especies gramnegativas. Este descubrimiento plantea la necesidad de explorar más a fondo estos mecanismos para orientar futuras investigaciones hacia el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

En el contexto de la ERGE, se ha detectado un cambio significativo en la composición del microbioma, con un aumento notable de proteobacterias —como *Neisseria oralis* y *Moraxella* spp.— y Bacteroides —como *Bacteroides uniformis*, *Capnocytophaga* spp. y *Prevotella pallens*—, mientras que se observa una disminución en la presencia de fusobacterias —como *Leptotrichia*— y actinobacterias —como *Rothia* spp.—. Además, se ha registrado una mayor abundancia de *Dorea* spp.[60]

Varios factores influyen en la composición del microbioma gastrointestinal. Entre estos factores se incluyen la edad, la dieta, el uso de inhibidores de la bomba de protones y la higiene bucal.[60] La mi-

crobiota del esófago, la cavidad bucal y la orofaringe están influenciadas por la migración de bacterias orales y el reflujo de la microbiota gástrica, lo que puede variar significativamente de persona a persona, incluso en individuos aparentemente sanos. Durante los primeros años de vida, el microbioma experimenta cambios significativos que se ven afectados por el modo de parto —vaginal o cesárea—, el tipo de alimentación —lactancia materna o fórmula— y el momento de la introducción de alimentos sólidos. La dieta juega un papel crucial en el desarrollo del microbioma gastrointestinal, con diferencias significativas entre lactantes alimentados con fórmula y los amamantados.

Los IBP, utilizados para reducir la producción de ácido gástrico, también impactan en el microbioma. Aunque su alcance total aún no está claro, se sugiere que los IBP pueden promover la proliferación de bacterias al reducir la acidez estomacal.[36,61] En cuanto al papel del microbioma en la ERGE, se ha teorizado que ciertas bacterias patógenas gramnegativas pueden desencadenar respuestas inflamatorias al unirse a receptores específicos, lo que puede contribuir a la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) y a una disminución de la motilidad gástrica. Además, se ha planteado la posibilidad de que la biopelícula bacteriana esté implicada en la patogénesis de la ERGE, lo que sugiere una respuesta inflamatoria inducida por la dieta rica en grasas y otros factores dietéticos.[60]

En resumen, el microbioma intestinal desempeña un papel fundamental en la salud del esófago, y su comprensión puede ser clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la ERGE. La interacción entre la dieta, los medicamentos y la higiene bucal puede influir significativamente en la composición y función del microbioma gastrointestinal, lo que a su vez puede afectar la salud esofágica.

Referencias

1. Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal Reflux Disease in Children and Adolescents. Pediatric Drugs. 2012 Apr;14(2):79–89. doi: 10.2165/11594360-000000000-00000
2. Vandenplas Y, Kindt S, Salvatore S. Infant regurgitation and pediatric gastroesophageal reflux disease. En: Pediatric Neurogastroenterology. Cham: Springer; 2022. p. 439–56. doi:10.1007/978-3-031-15229-0_34
3. Carabaño Aguado I, Armas Ramos H, Ortigosa Castillo L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. Hospital Universitario 12 de octubre. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
4. Chaudhry SR, Bordoni B. Anatomy, thorax, esophagus. StatPearls. 2024 Jan 24.
5. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. J Clin Gastroenterol. 2008;42(6):610–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31816b444d
6. Gómez Ayala AE. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: clínica y tratamiento. Farm Prof. 2007;39.
7. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. Adv Exp Med Biol. 2014;817:39–71. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3
8. Brumbaugh D, Furuta GT, Hoffenberg EJ, Kobak GE, Kramer RE, Septer S, et al. Gastrointestinal tract. En: Bunik M, Hay WW, Levin MJ, Abzug MJ, editors. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 26e [Internet]. New York: McGraw-Hill Education; 2022. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190364735
9. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. Pediatr Clin North Am. 2017;64(3):487–505. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.003.

10. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. J Am Acad Physician Assist. 2021 feb 1;34(2):12–8. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39
11. Guandalini S, Dhawan A. Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition [Internet]. Cham: Springer; 2022. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-80068-0
12. Leung AKC, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. Drugs Context. 2019;8:1–12.
13. Vandenplas Y, Orsi M, Benninga M, Gatcheco F, Rosen R, Thomson M. Infant gastroesophageal reflux disease management consensus. Vol. 113, Acta Paediatr. 2024;113:403–10. doi: 10.1111/apa.17074
14. Nikaki K, Sifrim D. Pathophysiology of pediatric gastroesophageal reflux disease: similarities and differences with adults. J Clin Gastroenterol. 2022 feb 1;56(2):99–113. doi: 10.1097/MCG.0000000000001604
15. Yim M, Chiou EH, Ongkasuwan J. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. Curr Treat Options Pediatr. 2016 Sep 9;2(3):236–45.
16. Blanchet C, Mondain M. Manifestaciones otorrinolaringológicas del reflujo gastroesofágico. EMC Otorrinolaringol. 2017 feb;46(1):1–12. doi: 10.1016/S1632-3475(10)70265-4
17. Abdulkader ZM, Woodley F, Lu PL. Extra-esophageal manifestations of pediatric gastroesophageal reflux disease: updated review. Curr Treat Options Pediatr. 2021 Dec 18;7(4):217–28. doi:10.1007/s40746-021-00229-4
18. Li Y, Wang Z, Fang M, Tay FR, Chen X. Association between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion in children: a systematic review and meta-analysis. J Dent. 2022;125:104–175.

19. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May;4(5):588–96. doi: 10.1016/j.cgh.2006.02.016
20. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Dilorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:516–54. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889
21. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XII – Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. World Allergy Organ J. 2024 Apr 1;17(4). doi: 10.1016/j.waojou.2024.100888
22. Slater BJ, Rothenberg SS. Gastroesophageal reflux. Semin Pediatr Surg. 2017 Apr;26(2):56-60. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.02.007.
23. Ruiz C, Descargado H, David S, Arias R. Capítulo 11 - Dismotilidad intestinal en la disfagia orofaríngea. Abordaje de la disfagia pediátrico-neonatal. 2022.
24. Lopez RN, Lemberg DA. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines. Med J Aust. 2020;212:40–4. doi: 10.5694/mja2.50447
25. Chhabra P, Ingole N. Gastroesophageal reflux disease (GERD): highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. Cureus. 2022;14(8).

26. Bacarreza-Nogales DV, Ruiz-Castillo MA, Cázares-Méndez JM, Chávez-Barrera JA, Fernández-Ortiz SJ, Guillén-Chávez A, et al. The consensus of the Asociación Mexicana de Gastroenterología on the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. Rev Gastroenterol Mex. 2024. doi: 10.1016/j.rgmxen.2024.04.001
27. Sarma A, Grant FD, Kwatra NS. Esophageal transit scintigraphy in children: a user's guide and pictorial review. Pediatr Radiol. 2019 May 1;49(5):663–77. doi: 10.1007/s00247-018-4301-y
28. Vardar R, Keskin M. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? Turk J Gastroenterol. 2017;28:S16–21. doi: 10.5152/tjg.2017.06
29. Mohan N, Matthai J, Bolia R, Agarwal J, Shrivastava R. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in children: recommendations of pediatric gastroenterology chapter of Indian Academy of Pediatrics, Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ISPGHAN). Indian Pediatr. 2021 Dec 15;58(12):1163-1170.
30. Battafarano RJ. Esófago 1. Pruebas de la función esofágica. 2021.
31. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. Paediatr Int Child Health. 2019;39:7–12. doi: 10.1080/20469047.2018.1489649
32. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Pediatrics. 2008;122(6):e1268–77. doi: 10.1542/peds.2008-1900.
33. Tighe MP, Andrews E, Liddicoat I, Afzal NA, Hayen A, Beattie RM. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal re-

flux in children. Cochrane Database Syst Rev. 2023;2023. doi: 10.1002/14651858.CD008550.pub3

34. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Pellegatta G, Coppo C, Brunacci M, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: ¿Where are we now and where are we going? Ann Gastroenterol. 2017;30:585–91. doi: 10.20524/aog.2017.0187.
35. Barfield E, Parker MW. Management of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA Pediatr. 2019 May 1;173(5):485-486. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0170.
36. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton pump inhibitor use and risk of serious infections in young children. JAMA Pediatr. 2023 oct 2;177(10):1028–38. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2900
37. Brinkworth MD, Aouthmany M, Sheehan M. Histamine 2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. Dermatitis. 2016;27:100–9. doi: 10.1097/DER.0000000000000172.
38. Akhouri R, Imdad A, Patel L. Diagnosis and Management of Pediatric Gastroesophageal Reflux in the Emergency Department [Internet]. 2023. Disponible en: www.pec-online.com
39. Strople J, Kaul A. Pediatric gastroesophageal reflux disease--current perspectives. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Dec;11(6):447-51. doi: 10.1097/00020840-200312000-00007.
40. Tan J, Jeffries S, Carr R. A Review of Histamine-2 Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants. Pediatric Drugs [Internet]. 2023 [cited 2024 May 7];25:557–76. doi: 10.1007/s40272-023-00580-z
41. Sawyer C, Sanghavi R, Ortigoza EB. Neonatal gastroesophageal reflux. Early Hum Dev. 2022 Aug 1;171. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105600

42. Mallah N, Turner JM, González-Barcala FJ, Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Jan 1;33(1). doi: 10.1111/pai.13655
43. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. J Med Econ. 2009;12(4):348-55. doi: 10.3111/13696990903378680
44. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2007;102:2036–45.
45. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Metoclopramide. 2020 feb 3.
46. Quigley EM. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? J Dig Dis. 2011 jun;12(3):147–56. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00491.x
47. Nuño-álvarez JE. Use of erythromycin as a prokinetic for cesarean section with four hours of fasting. Revi Mex Anestesiol. 2021 jul 1;44(3):225–8.
48. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, Coldiron L, Udipi A, Nohrn L, et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: a narrative review. SAGE Open Med. 2021;9.
49. Faccioli N, Sierra A, Mosca A, Bellaïche M, Lengliné H, Bonnard A, et al. Jejunal Feeding by Gastrojejunal Tube in Pediatric Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Aug 1;77(2):267–73.
50. Akhparov N, Boranbayeva R, Suleimanova S, Temirkhanova M. Current issues of gastro-oesophageal reflux disease surgi-

cal treatment in children. Afr J Paediatr Surg. 2021;18:127–32. doi: 10.4103/ajps.AJPS_104_20 .

51. Slater BJ, Dirks RC, McKinley SK, Ansari MT, Kohn GP, Thosani N, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). Surg Endosc. 2021 Sep 1;35(9):4903–17. doi: 10.1007/s00464-021-08625-5
52. Tanaka Y, Tainaka T, Uchida H. Indications for total esophagogastric dissociation in children with gastroesophageal reflux disease. Surg Today. 2018;48:971–7. doi: 10.1007/s00595-018-1636-9 .
53. Pentiuk S, Putnam PE. 78 - Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica en niños con enfermedades complejas de la vía aérea. Kendig. Enfermedades respiratorias en niños. 2019.
54. Maqbool A, Ryan MJ. Gastroesophageal Reflux Disease and Aerodigestive Disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2018 Mar 1;48(3):85–98. doi: 10.1016/j.cppeds.2018.01.005
55. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(5):550–70. doi: 10.1097/MPG.0000000000001401
56. Flatrès C, Aumar M, Ley D, Sfeir R, Nicolas A, Bonnevalle M, et al. Prevalence of acid gastroesophageal reflux disease in infants with esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. Pediatr Res. 2022 Mar 1;91(4):977–83. doi: 10.1038/s41390-021-01510-w
57. Wyllie T, Folaranmi E, Sekaran P, Watkins WJ, Chakraborty M. Prophylactic Acid-suppression Medication to Prevent Anastomotic Strictures After Oesophageal Atresia Surgery:

A Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Surg. 2023;58:1954–62. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.05.024

58. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, et al. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. World J Gastroenterol. 2020;26:6322–34. doi: 10.3748/wjg.v26.i41.6322 .
59. Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Aug 1;65(2):242–64. doi: 10.1097/MPG.0000000000001646
60. D'Souza SM, Houston K, Keenan L, Yoo BS, Parekh PJ, Johnson DA. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: ¿A paradigm shift from acid to bacteria? World J Gastroenterol. 2021 May 14;27(18):2054–72. doi: 10.3748/wjg.v27.i18.2054
61. Ye X, Yu F, Zhou J, Zhao C, Wu J, Ni X. Analysis of the gut microbiota in children with gastroesophageal reflux disease using metagenomics and metabolomics. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13. doi: 10.3389/fcimb.2023.1267192

Parte II

6.
Enfermedad ácido-péptica

Ana María Acevedo
María Claudia Sánchez
María Angélica Wilches Cuadros

Introducción y definiciones

La *enfermedad ácido-péptica* (EAP) es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gastrointestinal —que se clasifica según su localización gástrica o duodenal—, generado por un desbalance entre los factores protectores y agresores de la mucosa.[1,2] El término EAP abarca entidades como la gastritis, la gastropatía, la úlcera péptica y la duodenitis, que a menudo se describen como un espectro de la misma enfermedad. Su manifestación es variable. Aunque estas afecciones son más comunes en adultos, su incidencia en la población pediátrica es significativa: es una de las causas más importantes de dolor abdominal.[3,4]

El término *gastritis* hace referencia a la inflamación asociada a la lesión de la mucosa gástrica y alude a un concepto histológico. Se puede clasificar en aguda y crónica, según el tiempo de evolución. La *gastritis aguda* se caracteriza por un infiltrado inflamatorio que es predominantemente neutrofílico y transitorio, y puede acompañarse de hemorragia de la mucosa y erosiones.[2] Por otra parte, la *gastritis crónica* se caracteriza por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas o ambas. Si además presenta leucocitos polimorfonucleares, toma la denominación de gastritis crónica activa. Adicionalmente, esta puede progresar a *gastritis atrófica* por la pérdida de las glándulas de la mucosa en el antro, el cuerpo y el fondo gástricos, o a todos los niveles.

La *metaplasia intestinal* se produce cuando las glándulas que han desaparecido se sustituyen por epitelio inmaduro con glándulas de tipo intestinal.[3,5] La *duodenitis* se caracteriza por la presencia de neutrófilos en la lámina propia, en las criptas o en el epitelio de superficie, además de un aumento en el número de células mononucleares. Se clasifica de leve a grave, de acuerdo con la cantidad de neutrófilos presentes.[5]

La *úlcera péptica* se define como una lesión profunda de la mucosa gástrica o duodenal que se extiende hasta la muscularis mucosa.[6] La gran mayoría de estas lesiones se encuentra en la curvatura menor,

mientras que el 90 % de las duodenales se localiza en el bulbo. Dentro de los factores de riesgos asociados están el tabaco, el alcohol, los factores genéticos, los factores psicológicos o los factores dietéticos.[4]

Al no recibir un tratamiento oportuno, cualquiera de estas entidades mencionadas puede progresar y provocar complicaciones graves como perforación, sangrado, estenosis y obstrucción. Dentro de su etiopatogenia se describe el papel del *Helicobacter pylori*, el estrés, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.[1] La visualización directa y la posibilidad de realizar biopsias a través de la endoscopia de vías digestivas altas han revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de estas entidades.[5]

Epidemiología

La enfermedad ácido-péptica es una patología infrecuente en la infancia en comparación con los adultos. Tiene una incidencia del 2 al 8 %. Se han reportado tasas desde 4,4 por 10 000 niños, y se ha informado aumento de esta en mayores de diez años.[3] Aún más, la incidencia de sangrado por úlceras gastrointestinales es de 0,5 a 4,4 por cada 100 000 niños.[3] Estas tasas aumentan con el uso de AINES, corticosteroides y otros medicamentos; sin embargo, en la actualidad, con el aumento en las tasas de infección por *H. pylori,* su prevalencia viene en ascenso. El *H. pylori* tiene una prevalencia de 80 % en países en vía de desarrollo y de menos del 40 % en países desarrollados.[7] Se estima que la mitad de la población mundial ha estado infectada.

La seroprevalencia en niños se estima del 30 %, tan alta como 60 % en países en desarrollo. Su infección se asocia a un estado socioeconómico bajo, mala higiene, hacinamiento, bajo nivel educativo, edad y zona geográfica.[7] En Colombia, un estudio que evaluó a niños sometidos a endoscopia reportó una frecuencia de *H. pylori* del 59 %, la cual se encontró en el 96,6 % de los casos con inflamación crónica

severa.[8] La incidencia es dos veces mayor en el género masculino; sin embargo, en lactantes y preescolares las diferencias son mínimas. La edad promedio es de nueve años, con límites entre cuatro a quince años, y el 52 % de los casos se reportan en edad preescolar y escolar.[4]

Fisiopatología

La enfermedad ácido-péptica es el resultado del desequilibrio homeostático de los factores protectores de la mucosa gástrica y duodenal, y la acción del ácido y la pepsina sobre la mucosa.[9] Los factores protectores son la capa de moco continua que sirve como barrera de difusión de los iones de hidrógeno y sobrepone una zona de pH neutro con bicarbonato producido por las células epiteliales.[3,9] Debajo se encuentra la *mucosa intestinal*, compuesta por tres capas: una capa epitelial, lámina propia y muscular de la mucosa.[3] El tejido submucoso, la microcirculación y las uniones intercelulares favorecen su protección, al igual que las glicoproteínas que protegen a las células epiteliales del ácido clorhídrico y de la pepsina, el bicarbonato que produce una disminución de la acidez bajo la capa de moco, y las prostaglandinas que defienden la mucosa al inhibir la secreción ácida a nivel de las células parietales, lo que aumenta la producción de bicarbonato y mejora la circulación de la mucosa. Las úlceras se producen cuando el daño llega hasta la muscular de la mucosa.[3]

Sin embargo, no solo existen factores protectores que, al presentarse un desequilibrio, generan inflamación de la mucosa gástrica y duodenal; también existen factores precipitantes o agresores, entre ellos el ácido gástrico. Este se produce en las células parietales u oxínticas del cuerpo y el fondo gástrico, de manera secundaria a diferentes estímulos. Durante la fase cefálica de la deglución, se estimula el nervio vago, se libera acetilcolina, que a su vez estimula la producción de ácido. En la fase gástrica, el estómago se distiende, aumenta el pH (> 3) y

se libera gastrina. Por último, en la fase intestinal, la digestión de proteínas libera más gastrina.[10,11] También, hay factores externos como el estrés, los antibióticos, el alcohol, los medicamentos, los AINE, el cigarrillo, las infecciones como CMV o *H. pylori*, etc., los cuales alteran la vasculatura gastrointestinal y duodenal, y perpetúan la inflamación crónica.[10]

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica varía dependiendo el grupo etario. Los lactantes presentan usualmente anorexia, regurgitación, vómito, irritabilidad, pobre ganancia de peso y hemorragias de vías digestivas. Incluso, los recién nacidos pueden presentar perforación.[3,9] En escolares y adolescentes, como en los adultos, el síntoma principal es el dolor epigástrico que característicamente mejora con los antiácidos o con la ingesta de comida.[9] También pueden presentar dolor abdominal sordo, difuso, dispepsia, gases, distensión, náuseas o plenitud.[3]

Los síntomas son cíclicos, con periodos de remisión de semanas o meses y con recaídas del mismo tiempo de duración. Ante la presencia de signos de alarma asociados como pérdida de peso, sangrado digestivo, emesis recurrente, dolor que interrumpe el sueño, talla baja, retraso puberal, urticaria, anemia y púrpura trombocitopénica, es necesario realizar estudios endoscópicos prioritarios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con dolor abdominal difuso o periumbilical no tiene enfermedad ácido-péptica.[9,11] El dolor abdominal recurrente en niños es una condición común de la infancia, que afecta al 15 % de ellos entre cuatro y dieciséis años. Sin embargo, no se ha encontrado asociación con la infección por *H. pylori*.[5]

El dolor secundario a una úlcera gástrica se produce durante la ingesta o en el periodo posprandial inmediato, mientras que el relacionado con las úlceras duodenales suele presentarse en un periodo de

dos a tres horas. Como síntomas asociados se encuentran la sensación de saciedad precoz, plenitud gástrica, eructos e intolerancia a alimentos grasos. No es infrecuente que la sospecha diagnóstica se establezca al producirse alguna complicación, como sangrado o perforación. La obstrucción del tracto de salida gástrico se asocia a localización antral o duodenal de la úlcera.[4]

Etiología

La enfermedad ácido-péptica es etiológicamente multifactorial. En un solo paciente pueden intervenir múltiples factores tanto exógenos como endógenos. Estos se pueden dividir en dos grandes categorías, primaria y secundaria, en función de la etiología subyacente. La primaria es debida a los cambios inflamatorios de la mucosa, que llevan a pérdida circunscrita de tejido en las regiones del tracto gastrointestinal que se encuentran expuestas al ácido y la pepsina. La mayoría está asociada a la infección por *H. pylori*, aunque hasta el 20 % puede ser idiopática.[5,9]

Por otro lado, las causas secundarias se asocian al uso frecuente de medicamentos como la aspirina, los AINE, los anticonvulsivantes, los esteroides, entre otros. La disminución en la secreción de bicarbonato genera un retraso en la cicatrización del epitelio o la producción excesiva de ácidos, como en condiciones de estrés, choque, infecciones, autoinmunidad, alergias o politrauma o lesión intracraneal.[9] Otras causas menos frecuentes incluyen la ingesta de sustancias corrosivas, exposición a radiación, estados hipersecretores como el síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, mastocitosis sistémica, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo, entre otros.[9,12]

Tabla 1.

Clasificación etiológica de la gastritis

Gastritis infecciosas • Helicobacter pylori • Otras bacterias (*Helicobacter helmainii, Enterococcus* spp., *Mycobacterium* spp., *Treponema pallidum, Actinomyces* spp., *Bartonella* spp.) • Infecciones virales (CMV, HSV, EBV, VVZ, Influenza) • Hongos (*Candida* spp., mucormicosis, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp.) • Parásitos (*Cryptosporidium*, *Strongyloides stercoralis*, *Anisakis, Leishmania, Toxoplasma* spp., *Giardia* spp.)
Gastritis inmunológica/alérgica • Gastritis colágena • Gastritis linfocítica • Gastritis eosinofílica • Reacción injerto-huésped • Enfermedad celiaca • Gastritis autoinmune
Gastritis relacionada con otras enfermedades • Estado hipersecretor: síndrome Zollinger-Ellison, Hiperplasia Células G, mastocitosis sistémica, fibrosis quística, hiperparatiroidismo, síndrome de intestino corto, falla renal. • Granulomatosas: sarcoidosis, reacción a cuerpo extraño, histiocitosis X, tuberculosis, enfermedad de Crohn. • Vasculitis. • Enfermedad inflamatoria intestinal. • Estrés: trauma, cirugías, etc.
Gastropatía reactiva (química) • Reflujo biliar • AINE, ácido valproico, corticosteroides • Corrosivos • Radiación • Comprimidos de sales de hierro • Doxiciclina • Alcohol
Gastropatía vascular • Hipertensión portal • Ectasia vascular antral
Gastropatía isquémica • Sepsis • Quemaduras • Hipovolemia • Prolapso traumático de la mucosa • Cocaína

Adaptado de Poblet et al.[4] y Kleinman[5]

Infecciosas

La principal causa es la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, existen otros agentes: virales como el citomegalovirus y el virus del Epstein Barr; hongos, como *Candida albicans*, *Histoplasma* spp. o *Cryptosporidium* spp.; y algunos parásitos como *Giardia* spp. y *Ascaris lumbricoides*.[3]

Helicobacter pylori

Es una bacteria que causa gastritis crónica en los pacientes infectados.[13] Es una bacteria gramnegativa helicoidal microaerofílica de crecimiento lento y con un flagelo.[7] Produce ureasa en su superficie como factor de colonización. La ureasa hidroliza la urea en amoníaco y dióxido de carbono, lo que causa el aumento en el pH gástrico y así permite su supervivencia.[7] Los factores de virulencia son la citotoxina vacuolizante (VacA) que induce la vacuolización de las células, forma poros en las endosomas y lleva a edema osmótico y respuesta proinflamatoria. La citotoxina asociada a antígenos (CagA) es el factor de virulencia más importante, responsable de la activación de citocinas y del factor nuclear kappa B (FN-KB). *H. pylori* también produce una catalasa que previene la formación de especies reactivas de oxígeno y lipopolisacáridos que permiten la colonización.[7] Una vez colonizada la mucosa gástrica, se monta una respuesta inmune en la mucosa gástrica mediada por TLR (receptor *toll-like*) y señalización NF-KB, que aumenta las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo, lo que causa daño celular, daño en el ADN y favorece la carcinogénesis.[7]

La mayoría de las infecciones son adquiridas en la infancia y persisten en la vida adulta. La identificación de *H. pylori* en el tracto gastrointestinal no necesariamente significa que este sea el causal de algunos síntomas gastrointestinales. Es por esto por lo que no se

considera evaluar la presencia de la bacteria en todo paciente con síntomas.[13]

El 85 % de las infecciones son asintomáticas. Solo el 10 % presenta síntomas y 1 % cáncer gástrico. Se indica evaluar la presencia de *H. pylori* en presencia de síntomas gastrointestinales y ante el hallazgo de úlcera gástrica o duodenal, o erosiones en la endoscopia de vías digestivas altas.[13] Estos solo representan el 5 % de los casos. La presencia de inflamación nodular antral en la mucosa gástrica es otro hallazgo asociado al *H. pylori*.[13]

Además de esto, se recomienda realizar la prueba de identificación o tratamiento empírico frente a enfermedades indirectamente asociadas, como la anemia ferropénica refractaria al manejo, la trombocitopenia inmune primaria crónica y el linfoma asociado a mucosas (MALT).[13] En personas con cáncer gástrico, la NASPGHAN y la ESPGHAN sugieren tamizar a familiares en primer grado.[14] También se ha descrito la asociación de *H. pylori* con la falla en el medro, así como una relación inversa con la presencia de asma y alergias, como rinitis y dermatitis atópica. No se recomienda evaluar la presencia de *H. pylori* en pacientes con dolor abdominal funcional ni como abordaje inicial de la anemia ferropénica. [13,14]

Los métodos diagnósticos para el *H. pylori* se clasifican en no invasivos e invasivos. Los no invasivos son la prueba de urea en aliento, la prueba de antígeno en materia fecal y la reacción en cadena polimerasa (PCR), que puede ser invasiva o no invasiva, según el origen de la muestra.[7]

Tabla 2.

Rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas diagnósticas de H. pylori

Test	**Rendimiento diagnóstico en niños**	**Ventajas**	**Limitaciones**
Ureasa en aliento	Sensibilidad 95 – 97 % Especificidad 97 – 98 %	Confiable No invasivo Evita la endoscopia Sirve como seguimiento con el tratamiento	Menor exactitud en niños menores de 6 años. La presencia de bacterias que producen ureasa en la cavidad oral puede causar falsos positivos (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.). El uso previo de IBP y sales de bismuto puede tener falsos negativos.
Antígeno en materia fecal	Inmunocromatográfica Sensibilidad 65 % Especificidad 92,3 % Inmunoensayo Sensibilidad 96 % Especificidad 95 %	No invasivo Costo-efectivo Fácil recolección y transporte No depende de la edad También sirve para seguimiento	Requiere preparación. Adecuado transporte por congelación.
Serología IgM en fases iniciales IgA e IgG en crónicos	Sensibilidad 63 – 86 % Especificidad 66 – 74 %		Alta tasa de falsos positivos. No es fiable para confirmar la presencia. No sirve para seguimiento.
Histología en biopsia	Sensibilidad 66 – 100 % Especificidad 96 %	Observación directa de los cambios patológicos por *H. pylori* como la atrofia, inflamación, metaplasia y malignidad	Más costoso. Requiere patólogo entrenado. Se compromete su rendimiento con el uso de antibióticos e IBP.
Ureasa en biopsia	Sensibilidad 80 % Especificidad 100 %	Fácil de realizar una vez se obtiene la biopsia	Alterado por microbiota de la orofaringe que produce ureasa *(Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Staphylococcus aureus*)
Cultivo	*Gold standard*. Especificidad del 100 %. Sensibilidad varía con la calidad de la muestra, laboratorio y medio de cultivo 55 – 96 %.		Costoso Toma tiempo Difícil de cultivar
PCR en biopsia	Sensibilidad 63 – 96 % Especificidad 100 %	Acertado Confiable Rápido	La presencia de bacterias muertas puede causar falsos positivos

Adaptado de Sabbagh et al.[7], Westblom et al.[15] y Guarner et al.[17]

La estrategia *Test and treat* consiste en identificar y tratar el *H. pylori* con un examen no invasivo. Dicha estrategia no tiene evidencia adecuada en los niños, y en adultos se relaciona con mayor prevalencia de *H. pylori* resistente.[13] La NASPGHAN/ESPGHAN no recomiendan el uso de esta estrategia en niños.[14]

Los métodos invasivos son la endoscopia de vías digestivas altas con biopsias, con las cuales se puede realizar la prueba rápida de ureasa en tejido, la histología en la biopsia y el cultivo.[7] Estos métodos son el *gold standard* diagnóstico; sin embargo, se debe tener en cuenta la adecuada preparación que incluye no administrar antibióticos en las últimas cuatro semanas ni inhibidores de bomba de protones (IBP) en dos semanas.[13]

Otras causas

Gastropatía reactiva

La exposición a diferentes sustancias exógenas y endógenas puede producir irritación aguda o crónica de la mucosa gástrica tras su contacto.[4] Parte de estas exposiciones incluye el reflujo biliar duodenogástrico, el uso de fármacos como esteroides a dosis altas, sulfato ferroso y AINE, que alteran la producción normal de prostaglandinas, lo que conlleva una menor producción de bicarbonato y mucina.[3] Además, la exposición accidental a cáusticos, secundaria a la ingesta de ácidos o álcalis, también puede generar lesiones gástricas.[4]

Estrés

En general, la respuesta fisiológica al estrés secundario a un trauma o a una condición crítica de gravedad conlleva una redistribución del

flujo esplácnico, lo que ocasiona isquemia local en la mucosa. Esta isquemia altera la producción de protones, aumenta el medio ácido y favorece la aparición de úlceras.[3] En casos de trauma craneal, puede haber estímulo vagal directo que genera estados hipersecretores de ácido por parte de las células parietales.[10]

Gastritis eosinofílica

Los trastornos eosinofílicos gastrointestinales se caracterizan por una infiltración eosinofílica anormal que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia intestinal. El diagnóstico diferencial incluye infestación por parásitos, reacciones a medicamentos, deficiencias inmunitarias, afecciones inflamatorias, mastocitosis sistémica, enfermedades neoplásicas y síndromes hipereosinofílicos.[12]

A excepción del esófago, los eosinófilos son un hallazgo normal en el tracto gastrointestinal y desempeñan un papel en la respuesta inmune de la mucosa. Los eosinófilos activados se infiltran en los tejidos, liberan gránulos citotóxicos e inducen una respuesta inflamatoria que lesiona la capa intestinal afectada. La presentación clínica depende del sitio, la extensión y la profundidad de la enfermedad en el tracto gastrointestinal.[12] Existen tres variantes: mucosa, muscular y subserosa. La variante mucosa es la más común. El dolor abdominal es el síntoma más habitual, seguido de vómito. Otros síntomas incluyen anemia, melenas, aversión a los alimentos, retraso en el crecimiento, edema y ascitis.[12]

El diagnóstico se basa tanto en los síntomas clínicos como en la evidencia histológica de eosinofilia gástrica (> 30 eosinófilos/5 campos de alto aumento, HPF) en el antro o el cuerpo gástrico. Sin embargo, se han propuesto umbrales más bajos o más altos.[12] Los hallazgos endoscópicos pueden variar, desde apariencia normal hasta nodularidad,

eritema, erosiones y úlceras. Se sugiere la toma de múltiples biopsias aleatorias, al menos cinco o seis. Los hallazgos histológicos incluyen eosinófilos agrupados en lámina propia superficial, eosinófilos en muscular propia, destrucción glandular, presencia de eosinófilos intraepiteliales y criptitis eosinofílica o abscesos.[12]

El tratamiento se basa en terapias dietéticas y corticosteroides. Puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de corticosteroides en pacientes con recaída de la enfermedad. La terapia de mantenimiento ahorradora de corticosteroides, como mesalazina, azatioprina y agentes antitumorales se ha informado de manera inconsistente, con una eficacia variable. Otras opciones incluyen estabilizadores de mastocitos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, agentes bloqueadores de la interleucina 5, entre otros.[12]

Gastritis autoinmune

Es poco frecuente en los niños. La edad media de presentación es a los doce años. Se presentan síntomas gastrointestinales inespecíficos y anemia ferropénica refractaria o recurrente.[4,12] Se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico que afecta principalmente el cuerpo y el fondo gástrico, con infiltrado linfoplasmocitario en lámina propia y pérdida de las células parietales, que son reemplazadas por mucosa atrófica.[4,12] Se genera disminución de la secreción ácida y pérdida del factor intrínseco, lo que conlleva un déficit de la absorción de hierro y vitamina B12.

Como respuesta al aumento del pH del estómago, se producen hipoclorhidria e hipergastrinemia que favorecen la proliferación de las células *cromafín-like*, con riesgo de aparición de tumores neuroendocrinos tipo 1. La toma de biopsias de antro, cuerpo e incisura son el estándar de oro para el diagnóstico, pues se puede observar la mucosa gástrica de apariencia pálida, pérdida de los pliegues y mayor visibilidad

de los vasos sanguíneos submucosos debido al adelgazamiento de la mucosa gástrica.[12]

Los anticuerpos anticélulas parietales son un marcador más sensible que los anticuerpos antifactor intrínseco, y puede observarse elevación de la gastrina. El tratamiento es la reposición de hierro y vitamina B12. Requiere control endoscópico con el fin de realizar seguimiento a los cambios metaplásicos y displásicos. No existen recomendaciones de tratamiento para pacientes pediátricos.[4,12]

Gastritis colágena

Es infrecuente y de causa no clara. La prevalencia se ha descrito como 2,1/100 000 en niños menores de dieciocho años. Se caracteriza por el depósito subepitelial de bandas de colágeno e infiltrado inflamatorio en lámina propia, de predominio en cuerpo y fondo. Se ha visto asociado a anomalías autoinmunes, efectos de medicamentos e infecciones.[12]

Dentro de las manifestaciones clínicas se presenta forma de anemia ferropénica, dolor abdominal y bandas de colágeno de localización exclusiva en estómago. El hallazgo endoscópico más frecuente es la nodularidad del cuerpo gástrico con un aspecto empedrado, además de erosiones, úlceras y aspecto aplanado de la mucosa cuando evoluciona a atrofia.[4,12] Histológicamente, se evidencian depósitos de bandas de colágeno de grosor superior a 10 μm a nivel subepitelial, sobre todo en la lámina propia, e infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. El tratamiento se basa principalmente en el uso de IBP, sucralfato y budesónida, pero el daño histológico generalmente permanece. Requiere además suplementación con hierro oral.[4]

Gastritis linfocítica

Es poco frecuente en pediatría y se ha asociado a linfoma gástrico, infección por VIH, enfermedad de Crohn, colonización por *Propionibacterium acnes*, infección por *Campylobacter* y *Helicobacter pylori,* y enfermedad celíaca (en un 42 %).[4,12] Los síntomas son inespecíficos, principalmente dispepsia. En la mucosa puede observarse nodularidad o erosiones de predominio en cuerpo y antro, aunque también puede verse un aspecto normal.[12] La gastritis linfocítica se caracteriza por la acumulación de linfocitos en el epitelio gástrico en número mayor a 25 linfocitos/100 células epiteliales, de perfil citotóxico (TCD8+), asociado a un patrón inflamatorio crónico variable en la lámina propia.[4,12]

Estados hipersecretores

El síndrome de Zollinger-Ellison y la hiperplasia de células G antrales son poco frecuentes en niños. Deben sospecharse en casos graves o recurrentes de úlceras duodenales y gástricas, resistencia al tratamiento o múltiples ubicaciones de las úlceras.[4,12]

El Zollinger-Ellison se trata de un tumor neuroendocrino productor de gastrina.[3] Suele ser una enfermedad ulcerosa grave, con presentación de úlceras recidivantes, múltiples o de localización atípica. Su presentación, además de los síntomas típicos, se acompaña de diarrea.[9] Se caracteriza por un alto nivel basal de gastrinemia. Otros marcadores biológicos incluyen un alto nivel plasmático de cromogranina A. Los niveles de calcio, hormona paratiroidea y prolactina deben medirse en plasma para detectar otros tumores neuroendocrinos. La ubicación de estos gastrinomas es típicamente en el páncreas, pero también pueden ocurrir en el estómago y el duodeno.[5]

La hiperplasia de células G antrales se caracteriza por hiperclorhidria y una respuesta exagerada a la gastrina posprandial, pero nin-

guna respuesta a la estimulación de la secretina. Puede responder a la antrectomía quirúrgica o a IBP a dosis altas y a largo plazo. Otras condiciones asociadas con hipersecreción de ácido incluyen mastocitosis sistémica, síndrome de intestino corto durante el primer año después de la resección quirúrgica, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal y fibrosis quística.[5]

Diagnóstico

La endoscopia de vías digestivas altas es el método diagnóstico de elección. Sin embargo, es importante mencionar que no todos los pacientes con dolor abdominal la requieren y debe realizarse si el resultado cambia la opción terapéutica, después de evaluar los riesgos y beneficios con el paciente y su familia. La endoscopia permite la observación directa de las lesiones, la toma de biopsias para su diagnóstico y la opción terapéutica directa en caso de ser posible. Las úlceras, cuando son gástricas, en su mayoría se localizan en la curvatura menor, y cuando son duodenales, en el bulbo.[9] La endoscopia es la prueba diagnóstica de elección ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.[3] Las indicaciones de realización de endoscopia digestiva alta se describen en la tabla [3].

Tabla 3.

Indicación de realización endoscopia de vías digestivas altas

Indicaciones endoscopia de vías digestivas altas
Anemia refractaria
Hemorragia digestiva alta (HDA)
Rechazo a alimentos
Disfagia u odinofagia
Síntomas constitucionales
Dolor abdominal persistente a pesar de tratamiento / Dolor abdominal nocturno
Vómito intratable

Adaptado de Sierra et al.[3] y Kleinman[5]

Las guías NASPGHAN/ESPGHAN recomiendan obtener al menos seis biopsias gástricas en la endoscopia de vías digestivas altas: dos del antro, una del cuerpo para el análisis histopatológico; al menos una del antro y una del cuerpo para cultivo —si está disponible—; y al menos una biopsia adicional del antro para cualquier prueba de diagnóstico agregada, como prueba rápida de ureasa o pruebas moleculares.[14] Para el análisis histológico de las muestras de biopsia gástrica, desde 1994 se utiliza la clasificación de Sydney, actualizada como el método más apropiado. Esta clasificación permite una mejor estandarización de las lesiones observadas y la reproducibilidad entre patólogos, pues especifica la presencia de *H. pylori*, la localización de la gastritis, su tipo crónico —aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia— o agudo —presencia de actividad reflectante de neutrófilos—, y otros aspectos como atrofia de la mucosa gástrica, metaplasia intestinal y presencia de folículos linfoides.[18] Los motivos para realizar control endoscópico son: persistencia de los síntomas una vez finalizado el tratamiento, etiología incierta, úlcera > 2 cm, necesidad de repetir toma de biopsias por invalidez del estudio inicial, úlceras de aspecto no benigno o úlcera sangrante en la endoscopia inicial.[4]

Tratamiento

El tratamiento inicial de la EAP incluye la interrupción de los agentes agresores y el manejo de la causa subyacente. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y promover la cicatrización de la úlcera,[3] además de potenciar los mecanismos protectores de la mucosa gástrica. Es posible tanto el manejo farmacológico como no farmacológico, aunque no todos los pacientes requieren tratamiento.[6] Entre las estrategias no farmacológicas se incluye una dieta balanceada, abundante ingesta de agua, evitar comidas copiosas, evitar las siestas después de las comidas principales y evitar alimentos ricos en grasas saturadas o

en azúcar. Se recomienda evitar alimentos irritantes como la cafeína, los picantes y los fritos para favorecer la cicatrización de la mucosa duodenal.[3]

La supresión del ácido es una estrategia eficaz para aliviar los síntomas y promover la curación de las úlceras.[3] En primer lugar, se encuentran los IBP, que son profármacos que se activan en medio ácido.[3] Estos inhiben selectivamente la enzima H^+/K^+ATPasa en la célula parietal gástrica, la cual está involucrada en el último paso de la secreción de ácido.[5,6,19] Son altamente selectivos y efectivos en su acción y tienen pocos efectos adversos a corto y largo plazo. El omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol son los cuatro que han sido más ampliamente estudiados para su uso en la infancia. El uso principal de los IBP en pediatría ha sido en el tratamiento de esofagitis péptica y enfermedad de úlcera péptica, y para la erradicación de *H. pylori* en regímenes de triple terapia.[5,6,19]

Los IBP son bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Los principales efectos secundarios a corto plazo son leves a moderados, dentro de los que se encuentran cefalea, dolor abdominal, vómito y diarrea. Existen pocos datos disponibles en población pediátrica con respecto al uso a largo plazo (más de seis meses). Se ha descrito que los periodos prolongados de hipoclorhidria pueden provocar sobrecrecimiento bacteriano, como se observa en adultos y neonatos, pues aumentan el riesgo de translocación bacteriana y alteran varios efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Se evidencia mayor incidencia de enteritis aguda y neumonía adquirida en la comunidad.[5,6,20]

La supresión de la secreción ácida puede conducir a malabsorción de vitamina B12 e hipomagnesemia. Sin embargo, en niños, el tratamiento a largo plazo con un IBP no se considera un factor causal de deficiencia de vitamina B12. Se debe considerar que el uso a largo plazo de IBP en niños es seguro, pero requiere una indicación clínica clara, el uso de la dosis efectiva más baja posible y la consideración de méritos de un periodo de prueba de la terapia.[5]

Aunque la mayoría de los IBP interactúan con el citocromo P-450, rara vez se han observado interacciones clínicamente importantes entre los IBP y otros medicamentos, aunque se ha descrito que el omeprazol puede aumentar concentración plasmática de diazepam, fenitoína, carbamazepina y warfarina.[5] Los IBP están disponibles para uso oral en cápsulas o sobres que contienen gránulos con recubrimiento entérico o como una tableta con recubrimiento entérico. Los gránulos y tabletas no deben triturarse, masticarse ni disolverse porque la secreción de ácido gástrico puede alterar la acción del fármaco. Además, existen presentaciones endovenosas en algunos países para esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol, aunque solo esomeprazol y omeprazol están aprobados para niños.[5] La dosis inicial recomendada habitual es 1 mg/kg una vez al día. De omeprazol endovenoso debe administrarse 40 mg/1,73 m^2 (aproximadamente 1 mg/kg/d) al día. Se sugiere un periodo de cuatro a ocho semanas de tratamiento con IBP.[5]

En segundo lugar, los antagonistas del receptor H2 son inhibidores competitivos de la secreción de ácido estimulada por histamina.[5] Dicha inhibición es reversible.[3] Los agentes más utilizados son la famotidina y la ranitidina. La cimetidina no se recomienda con la misma frecuencia, ya que inhibe el citocromo P-450 y puede alterar el metabolismo de otros medicamentos.[3] No se debe considerar el uso de antagonistas del receptor H2 como terapia de mantenimiento crónica, debido a la taquifilaxia y los síntomas de rebote.[3] Pueden ser utilizados de forma intermitente u ocasional, pues bloquean la producción de ácido y controlan rápidamente los síntomas. Ranitidina, famotidina y nizatidina son preferibles a la cimetidina, pues esta interfiere con la enzima citocromo P-450 y se describen más efectos en el sistema nervioso central, el intestino y el sistema endocrino. La dosis de ranitidina es de 5 – 10 mg/kg administrada por vía oral, dividida en dos o tres dosis. Se ha demostrado que produce mejora tanto sintomática como endoscópica en esofagitis erosiva en niños.[3,5,6,10]

Los antiácidos incluyen sales de carbonato y bicarbonato, complejos alcalinos de aluminio o magnesio, fosfatos de aluminio y magnesio, trisilicato de magnesio y preparaciones a base de alginatos. Son utilizados para un alivio rápido de los síntomas. La experiencia es limitada en población pediátrica. Su eficacia para amortiguar la acidez gástrica es fuertemente influenciada por el tiempo de administración y requiere múltiples administraciones.[5]

Las preparaciones a base de alginato tienen un modo bastante diferente de acción. En presencia de ácido gástrico, los alginatos se precipitan para formar un gel. Las preparaciones a base de alginato generalmente contienen sodio o bicarbonato de potasio. En presencia de ácido gástrico, el bicarbonato se convierte en dióxido de carbono, que queda atrapado dentro del gel precipitante y se vuelve una espuma que flota en la superficie gástrica, lo que proporciona una barrera de pH neutro relativo.[5]

Dado que la absorción de los antiácidos que contienen aluminio puede elevar sus concentraciones hasta niveles asociados con osteopenia y neurotoxicidad, no se recomienda la terapia antiácida crónica. Otros contienen una cantidad considerable de carbonato de sodio, por lo que su administración puede aumentar la ingesta de sodio a un nivel no deseado. Además, existe el riesgo de formación de grandes masas de material intragástrico aglutinado, como *bezoar-like*. El beneficio óptimo se obtiene cuando las preparaciones se toman después de una comida, pues su vaciamiento es mucho más lento.[5]

La presencia de aluminio y magnesio en la mayoría de los antiácidos significa que estos productos tienen el potencial de quelar medicamentos en el tracto gastrointestinal. Los medicamentos más frecuentemente afectados incluyen agentes antibacterianos de quinolona, didanosina, azitromicina y tetraciclina, cuya biodisponibilidad puede reducirse hasta en un 85 %. Por lo anterior, resulta importante separar la administración de los antiácidos y otros medicamentos por al menos dos horas.[5]

Por otra parte, los agentes citoprotectores o agentes de recubrimiento ayudan a mejorar la barrera protectora gastrointestinal; entre ellos están el sucralfato y el bismuto. El sucralfato es una sal de sulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio que, en un pH ácido, forma un gel sobre la superficie de la mucosa que la protege del daño causado por el ácido. Esta se adhiere a erosiones y úlceras, inhibe directamente la unión de pepsina a las proteínas de la úlcera y absorbe sales biliares libres. Además, protege la mucosa gástrica contra el daño inducido por etanol, ácidos biliares y AINE, y previene las úlceras por estrés en pacientes críticos.[3,6] También es efectivo en el tratamiento de reflujo duodenogástrico,[5] tiene poca absorción sistémica y es relativamente libre de efectos adversos; el único importante es el estreñimiento, reportado entre el 2 y el 3 % de los pacientes. Adicionalmente se han descrito náuseas, cefalea y formación de *bezoares-like* cuando se administra a pacientes en unidades de cuidados intensivos —prematuros y neonatos—. Sin embargo, debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de toxicidad por aluminio.[3,5] Este debe administrarse después de las comidas.

Otro agente de recubrimiento es el bismuto, que se utiliza con frecuencia como parte de la terapia de erradicación de la infección por *H. pylori*.[5] Otros medicamentos de menor uso en pediatría son los análogos de prostaglandina E1, como el misoprostol, que tienen un rol sobre la prevención de úlceras asociadas al uso de AINE. Sin embargo, su eficacia es limitada, por lo que se encuentra en desuso.[3,5]

Tratamiento *Helicobacter pylori*

En 2019 se describió una tasa de resistencia primaria en niños del 12 % al metronidazol, 23 % a la claritromicina y 6 % a levofloxacina. Según datos de la ESPGHAN, el 60 % de las cepas de *H. pylori* son multisensi-

bles, mientras que la resistencia primaria a la claritromicina es hasta de 25 % y al metronidazol, un 21 %, entre 2013 y 2016.[21]

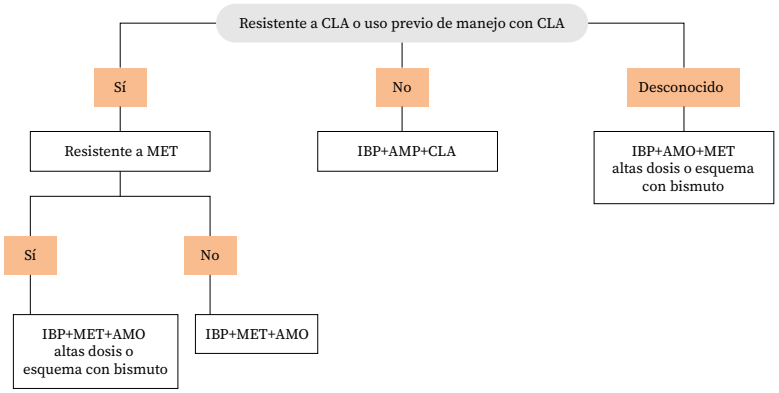
Se considera indicado tratar la infección por *H. pylori* en caso de metaplasia intestinal, linfoma MALT, atrofia gástrica, cáncer gástrico o úlcera péptica.[22] La primera línea de tratamiento es la terapia triconjugada con IBP y dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina o metronidazol).[13] La elección del segundo antibiótico debe basarse en el perfil de sensibilidad reportado en el cultivo[21] (ver tablas 4 y 5, y figura 1). Esta combinación tiene una eficacia descrita del 90 % en la erradicación.[22] Es fundamental combinar la terapia con un IBP, ya que se requiere aumentar el pH gástrico para permitir el efecto bactericida de los antibióticos.[22] Se recomienda la terapia combinada, ya que en monoterapia se ha observado resistencia con rapidez.[22]

La terapia cuádruple incluye el uso de tres antibióticos (amoxicilina, claritromicina y metronidazol) en conjunto con IBP. Dicho esquema describe 90 % de erradicación.[22] Algunos autores proponen la terapia triple en conjunto con el uso de sales de bismuto.[13] Todas estas terapias se encuentran avaladas por la ESPGHAN como primera línea de tratamiento.[14] El que no responde a la primera línea de tratamiento requiere nueva endoscopia con biopsias para evaluar su resistencia.[13]

Se considera *H. pylori* doble resistente cuando es resistente a claritromicina y al metronidazol.[14] La tabla 6 describe los regímenes indicados de rescate. En estos se describe una tasa de éxito en la erradicación de 66 % del uso de amoxicilina a dosis altas con IBP y metronidazol, mientras que la terapia con sales de bismuto tiene una tasa de éxito del 95 %.[14] El control de la erradicación debe hacerse en todos los pacientes después de cuatro a seis semanas de finalizado el tratamiento antibiótico, y al menos dos semanas de finalizado el IBP.[14,21] La resolución de los síntomas no es indicativa de la erradicación exitosa de *H. pylori*. Se consideran pruebas adecuadas para el control de la erradicación la prueba de ureasa o el antígeno en materia fecal.[14]

Figura 1.

Algoritmo de selección del manejo de erradicación para H. pylori *basado en el conocimiento de la susceptibilidad antibiótica*



CLA: claritromicina, AMO: amoxicilina, MET: metronidazol, IBP: inhibidor de bomba de protones. Traducido de Jones et al.[14]

Tabla 4.

Recomendaciones de primera línea del tratamiento de la infección por H. pylori

Sensibilidad del *H. pylori*	Tratamiento recomendado *todos los esquemas son por 14 días
Conocida	
Sensible a CLA y a MET	IBP + AMO** + CLA dosis estándar o esquema secuencial de 10 días*
Resistente a CLA, sensible a MET	IBP + AMO + MET o esquema con bismuto***
Sensible a CLA, resistente a MET	IBP + AMO + CLA o esquema concomitante IBP + AMO + MET + CLA
Resistente a CLA y MET	IBP + AMO + MET con dosis altas de AMO, esquema con bismuto*** o esquema concomitante con IBP + AMO + CLA + MET
No conocida	Dosis altas IBP + AMO + MET o esquema con bismuto***

CLA: claritromicina, AMO: amoxicilina, MET: metronidazol, IBP: inhibidor de bomba de protones

*Esquema secuencial cinco días AMO + IBP y cinco días de MET + CLA + IBP

**En caso de alergia a penicilinas, se emplea triple terapia y se sustituye amoxicilina por metronidazol.

***El esquema con bismuto se aplica en menores de ocho años, con uso de bismuto + IBP + AMO + MET, y en mayores de ocho años con uso de tetraciclina en lugar de amoxicilina.

Adaptado de Galicia Poblet et al.[13] y Jones et al.[14]

Tabla 5.

Dosis estándar de los medicamentos de primera línea

Medicamento	**Rango de peso (kg)**	**Dosis de la mañana (mg)**	**Dosis de la tarde (mg)**
Inhibidor de bomba de protones (dosis referidas omeprazol y esomeprazol)	15 – 24 25 – 34 > 35	20 30 40	20 30 40
Amoxicilina	15 – 24 25 – 34 > 35	500 750 1000	500 750 1000
Claritromicina	15 – 24 25 – 34 > 35	250 500 500	250 250 500
Metronidazol	15 – 24 25 – 34 > 35	250 500 500	250 250* 500
Bismuto	< 10 años > 10 años	262 cada 6 horas 524 cada 6 horas	
Amoxicilina dosis altas	15 – 24 25 – 34 > 35	750 1000 1500	750 1000 1500

*Se usa una suspensión oral y se puede dividir la dosis de metronidazol en cantidades iguales cada 12 horas (375 mg).

Adaptado de Jones et al.[14]

Tabla 6.

Terapia de rescate en fracaso terapéutico

Susceptibilidad inicial	Régimen utilizado	Régimen de rescate
Sensible a CLA y MET	Terapia triple con AMO y CLA	Terapia triple con AMO y MET
	Terapia triple con AMO y MET	Terapia triple con AMO y CLA
	Terapia secuencial	Considerar una segunda endoscopia para usar tratamiento dirigido o tratar como doble resistente*
Resistente a CLA	Terapia triple con MET	Tratar como doble resistente*
Resistente a MET	Terapia triple con CLA	Considerar una segunda endoscopia para usar tratamiento dirigido o tratar como doble resistente*
Sensibilidad primaria desconocida	Terapia triple o secuencial	Considerar una segunda endoscopia para usar tratamiento dirigido o tratar como doble resistente*

*Considerar levofloxacina o tetraciclinas en adolescentes. Adaptado de Jones et al.[14]

Referencias

1. Cilleruelo Ml, Rivero MJ. Gastritis. Ulcus gástrico y duodenal. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2011;11:111-8.
2. Buriticá VJ, Becerra LF, Salazar A. Enfermedad ácido -péptica. Arch Med Col. 2005;(11):46-55.
3. Sierra D, Wood M, Kolli S, Felipez LM. Pediatric gastritis, gastropathy, and peptic ulcer disease. Pediatr Rev. 2018 Nov 1;39(11):542-9. doi: 10.1542/pir.2017-0234
4. Poblet GG, Tellería PU, Pascual MlC. Gastritis y enfermedad ulcerosa péptica. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2023;1:53:63.

5. Kleinman RE, editor. Walker's pediatric gastrointestinal disease. vol 2. Raleigh, NC: People's Medical Publishing House-USA; 2018. 1103 p.
6. Vera Carrasco O. Manejo y tratamiento de la úlcera péptica. Rev Med Paz. 2023;29(1):104-12.
7. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jun;38(6):1035-45.
8. Archila P, Tovar L, Ruiz M. Características histológicas de la gastritis crónica reportadas en las biopsias gástricas de niños de 1 a 16 años de edad en el Hospital Infantil de San José, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2008 a septiembre de 2010. 2008.
9. Blanchard SS, Czinn S. Enfermedad ulcerosa péptica en niños. En: Nelson Tratado de pediatría. 21a ed. Elsevier Health Sciences, 2020; p. 4336.
10. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A narrative review on efficacy and safety of proton pump inhibitors in children. Front Pharmacol. 2022;13:839972. doi: 10.3389/fphar.2022.839972
11. Bandy-Nacif Y, Tovar-Calderón S, Cáceres-Mendoza C, Zelaya-Lozano E, Zelaya-Mendoza R, Palma-Redondo F. Aspectos epidemiológicos en niños con enfermedad ácido-péptica por Helicobacter pylori. Rev Med Post Unah. 1999;4(2):99-105.
12. Assa A, Borrelli O, Broekaert I, Saccomani MD, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, et al. Helicobacter pylori-negative chronic gastritis in children: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. mayo de 2022;74(5):956-67. doi: 10.1097/MPG.0000000000003414
13. Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual Ml, et al. Man-

agement of Helicobacter pylori infection in the pediatric age. An Pediatría Engl Ed. noviembre de 2021;95(5):383.e1-383.e9. doi: 10.1016/j.anpede.2021.05.004

14. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. junio de 2017;64(6):991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594
15. Westblom TU, Madan E, Gudipati S, Midkiff BR, Czinn SJ. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in adult and pediatric patients by using Pyloriset, a rapid latex agglutination test. J Clin Microbiol. enero de 1992;30(1):96-8. doi: 10.1128/jcm.30.1.96-98.1992
16. Daugule I, Rowland M. Helicobacter pylori Infection in Children. Helicobacter. 2008 Oct;13(s1):41-6.
17. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. Eur J Pediatr. enero de 2010;169(1):15-25. doi: 10.1007/s00431-009-1033-x
18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated sydney system. Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161–81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001
19. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, Traxler B, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of erosive esophagitis in children: an international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind (for dose) study. BMC Pediatr. 2010 Jun 11;10:41.
20. Pasman EA, Ong B, Witmer CP, Nylund CM. Proton Pump Inhibitors in Children: the Good, the Bad, and the Ugly. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Aug;20(8):39.

21. Kalach N, Raymond J. Infección por Helicobacter pylori en el niño. EMC Pediatría. 2022 Dec;57(4):1-9.
22. Marginean CM, Cioboata R, Olteanu M, Vasile CM, Popescu M, Popescu AIS, et al. The Importance of Accurate Early Diagnosis and Eradication in Helicobacter pylori Infection: Pictorial Summary Review in Children and Adults. Antibiotics. 2022 Dec 29;12(1):60.

Parte II

7.

Hemorragia de vía digestiva alta y baja en pediatría

César Augusto Moreno
Juanita Nathalie Higuera Carrillo
Dayana Andrea Pulgarín
María Alejandra Alfonso
Alejandro Acosta

Definición

Se conoce como *hemorragia digestiva* (HD) a la pérdida de sangre dentro de cualquier segmento del tubo digestivo, la cual puede ser manifiesta u oculta. La hemorragia digestiva alta (HDA) en niños es poco frecuente, pero alarmante tanto para la familia como para el personal médico.[1,2] A pesar de ello, en más del 80 % de los casos suele autolimitarse sin complicaciones o tratamiento alguno.[1] Un abordaje multidisciplinario en la HD puede disminuir la morbimortalidad, por lo que es imprescindible identificar el origen y la causa del sangrado para así instaurar un manejo oportuno. Este podría incluir medidas generales de estabilización, manejo farmacológico y técnicas invasivas vía endoscópica o quirúrgica.[3,4]

Generalidades

Los mecanismos de compensación en el niño son menos eficaces que en el adulto, lo que hace al menor vulnerable ante una HD importante, por lo cual es fundamental un abordaje clínico temprano e integral.[5] Dado lo anterior, se mantiene en vigencia el enfoque clásico ABCDE, que consiste en: A) asegurar y proteger la vía respiratoria, B) suministrar oxígeno y considerar la ventilación mecánica, manteniendo protegida la vía aérea, C) colocar dos vías intravenosas de gran calibre y reanimación con cristaloides o hemocomponentes, D) administrar medicamentos como inhibidores de bomba de protones (IBP), vasoactivos como terlipresina u octreótido en sangrado por várices, entre otros, y E) realización de endoscopia, de ser necesario con fines diagnósticos y terapéuticos.[6]

En la práctica, a menudo se emplean tratamientos médicos tradicionales para controlar la HD; sin embargo, su eficacia para controlar el sangrado activo agudo suele ser insatisfactorio. Con la introducción de me-

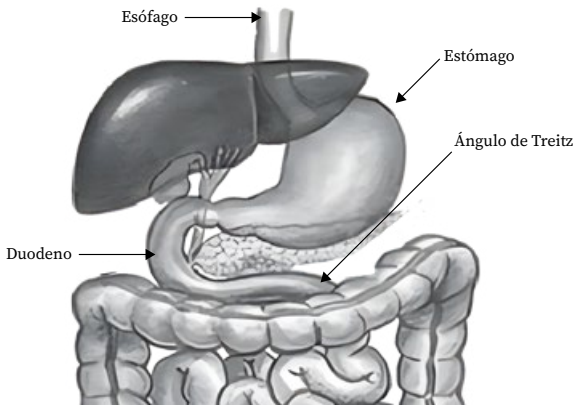
dicamentos supresores de ácido, el reconocimiento de *Helicobacter pylori* como un factor etiológico clave en las úlceras pépticas que conducen a una terapia de erradicación dirigida y los avances en la endoscopia tanto diagnóstica como terapéutica se ha logrado disminuir el riesgo de morbimortalidad en HD.[3]

Clasificación

La HD se puede clasificar en alta o baja de acuerdo con la localización del sangrado, determinada por un reparo anatómico como el ligamento de Treitz (figura 1).[7] En primer lugar, la hemorragia alta se localiza antes del ángulo de Treitz y se manifiesta como hematemesis, melenas y hematoquecia en un paciente con tránsito digestivo rápido, cuyo origen puede o no ser variceal. En segundo lugar, el sangrado bajo inicia desde el ángulo de Treitz hasta el ano, y se puede manifestar como hematoquecia, rectorragia y melenas en un paciente con tránsito digestivo lento.[7]

Figura 1.

Anatomía del Tracto Gastrointestinal (TGI)



Tomado de Castro et al.[8]

Otra manera de clasificar la HD es de acuerdo con la magnitud de las pérdidas sanguíneas. De este modo, se encuentran tres grados de severidad según el algoritmo PALS (*Pediatric Advanced Life Support*): A) grave, caracterizada por una pérdida de volumen sanguíneo mayor del 45 % y que puede cursar con signos de inestabilidad hemodinámica; B) moderada, caracterizada por una pérdida aproximada del 30 a 45 % del volumen sanguíneo; y C) leve, donde ocurre una pérdida menor del 30 % del volumen sanguíneo, por lo general sin inestabilidad hemodinámica (tabla 1).[9]

Tabla 1.

Clasificación de pérdida de volumen sanguíneo

Indicador	**Grave**	**Moderado**	**Leve**
Pérdida de volumen sanguíneo	> 45 %	30 – 45 %	< 30 %
Cardiovascular	Taquicardia seguida de bradicardia; pulso periférico muy débil o ausente; hipotensión (< 70 + 2 x edad en años); presión arterial diastólica indetectable (o presión diferencial aumentada).	Frecuencia cardiaca considerablemente alta; pulso central filiforme débil, ausencia de pulso periférico, presión arterial sistólica baja o normal (70 – 80 + 2 x edad en años), acortamiento de la presión diferencial.	Incremento de frecuencia cardiaca, pulso periférico filiforme débil, presión arterial sistólica normal (80 – 90 + 2 x edad en años), presión diferencial normal.
Sistema nervioso central	Comatoso	Somnoliento; respuesta sorda al dolor	Ansioso, irritable o confuso
Piel	Pálida y fría	Cianótico; llenado capilar marcadamente prolongado	Fría, moteada, llenado capilar prolongado
Diuresis	Niega	Mínima	Baja a muy baja

Tomado de Association AH[9]

Hemorragia digestiva alta (HDA)

Epidemiología

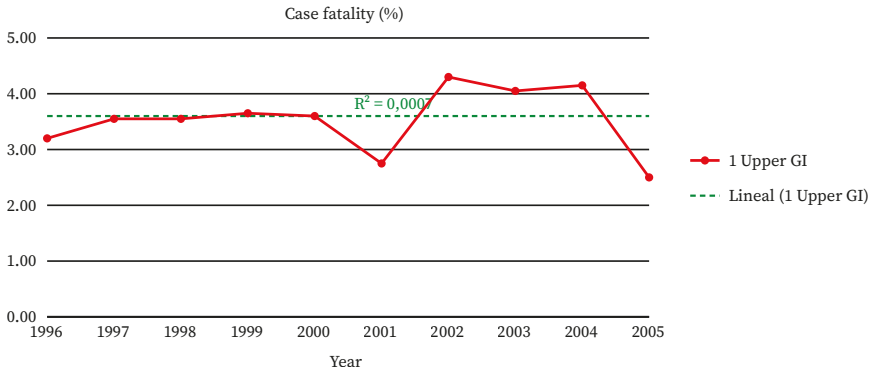
La HDA es una patología poco común en los niños. Los resultados clínicos endoscópicos han encontrado que la hematemesis representa solo el 5 % de las indicaciones de endoscopia superior en niños.[10,11] En un estudio retrospectivo realizado en Toronto durante 2000 y 2007, se tuvieron en cuenta los pacientes pediátricos que acudieron al departamento de urgencias con sospecha diagnóstica de HD. Allí, 613 niños fueron reportados, de los cuales el 4 % (27) cursaron con HD significativa, y requirieron transfusión sanguínea o cirugía/endoscopia de emergencia. Dentro de los síntomas asociados se encontró hematemesis, melenas y una frecuencia cardiaca fuera de los rangos normales.[12]

Asimismo, una cohorte analizó bases de datos de 49 hospitales pediátricos en Estados Unidos, con una población de entre uno y veintiún años, con 19 528 pacientes admitidos en el servicio de urgencias entre 2007 y 2009 con sospecha diagnóstica de HD. Allí se observó una mortalidad del 2,07 % en pacientes con diagnóstico principal de HDA.[13]

En contraste con la edad adulta, estudios han mostrado una disminución en su incidencia en todo el mundo. En el año 2011 se reportaron tasas de incidencia de 19,4 casos y 57 casos por 100 000 habitantes.[14] Un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados por complicaciones gastrointestinales entre 1998 y 2006 en España mostró una disminución en la tasa de mortalidad estandarizada por sexo y edad (figura 2).[15] Sin embargo, a pesar de su incidencia baja, un estudio publicado en 2012 registra que la mortalidad sigue siendo alta: de 3 a 14 % en el adulto.[16] Existen factores de riesgo y condiciones médicas en el adulto que explican la mortalidad a pesar de los avances terapéuticos en el manejo de HDA, como la edad y las comorbilidades preexistentes.[17]

Figura 2.

Tasa de mortalidad en hemorragia digestiva (HD)



Tomado de Lanas et al.[16]

Etiología

En la población adulta, las causas comunes de HDA incluyen úlceras pépticas en un 28 a 59 % —úlcera duodenal 17 a 37 % y úlcera gástrica 11 a 24 %— y enfermedad erosiva de la mucosa del esófago/estómago/duodeno de un 1 a 47 %. Otras incluyen Mallory-Weiss en un 4 – 7 %, neoplasia maligna del TGI superior en un 2 – 4 %, otro diagnóstico en 2 – 7 %, incluidas patologías infecciosas, síndrome de Ehlers Danlos y sarcoma de Kaposi. También ocurre que no hay causa identificada en 7 – 25 % y que en un 16 a 20 % de los casos agudos de HDA se puede identificar más de un diagnóstico endoscópico como causa del sangrado.[18]

En el paciente pediátrico, de acuerdo con el grupo etario, deben considerarse aquellas causas que son más frecuentes, dado que existen algunos trastornos propios del recién nacido como la deglución de sangre materna, la enfermedad hemorrágica del recién nacido y la enterocolitis necrosante, así como otras que se presentan en la edad

escolar o adolescente como la ingesta de cuerpos extraños, entre otras descritas en la figura 3.[4]

Figura 3.

Causas de HDA de acuerdo con la edad del niño

Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar y adolescente
• Alteraciones de la coagulación (déficit de vitamina K) • Sangre materna deglutida • Traumatismo secundario al paso de sonda nasogástrica • Gastritis / duodenitis • Esofagitis • Anomalías vasculares • Duplicación esofágica o gástrica	• Gastritis erosiva • Desgarro de Mallory-Weiss • Úlcera por estrés (sepsis, quemaduras, cirugía mayor, traumatismos) • Esofagitis péptica (por reflujo gastroesofágico grave) • Fístula aorto-esofágica • Duplicación gastrointestinal • Anomalías o lesiones vasculares • Varices esofágicas	• Gastritis • Gastropatía por prolapso • Desgarro de Mallory-Weiss • Esofagitis • Varices • Anomalías vasculares • Ingesta de tóxicos • Úlcera por estrés • Cuerpo extraño • Lesiones vasculares	• Gastritis • Úlcera péptica o duodenal • Gastropatía por prolapso • Varices esofágicas o gástricas por hipertensión portal • Gastropatía congestiva por hipertensión portal • Desgarro de Mallory-Weiss • Ingesta de tóxicos • Úlcera por estrés • Trombocitopenia • Lesiones vasculares

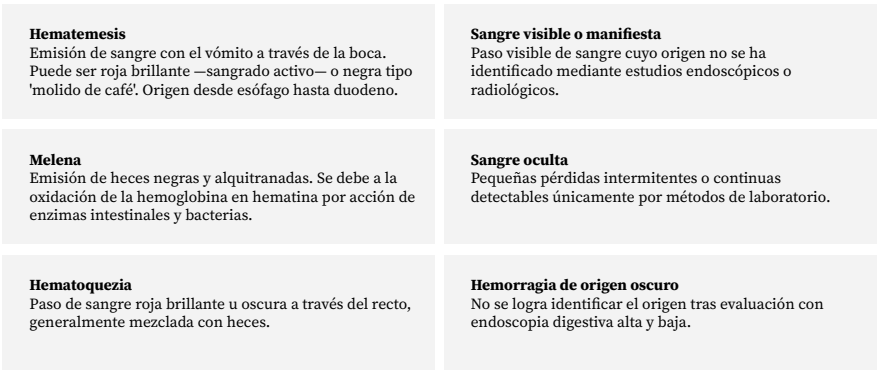
Tomado y modificado de Hurtado y Li.[19]

Diagnóstico

El diagnóstico de la HD puede variar en función del lugar de origen, la rapidez de la pérdida y el volumen de pérdida sanguínea.[5] Sin embargo, previo a su abordaje es importante recordar algunas definiciones descritas en la figura 4.[20]

Figura 4.

Definiciones en hemorragia digestiva (HD)



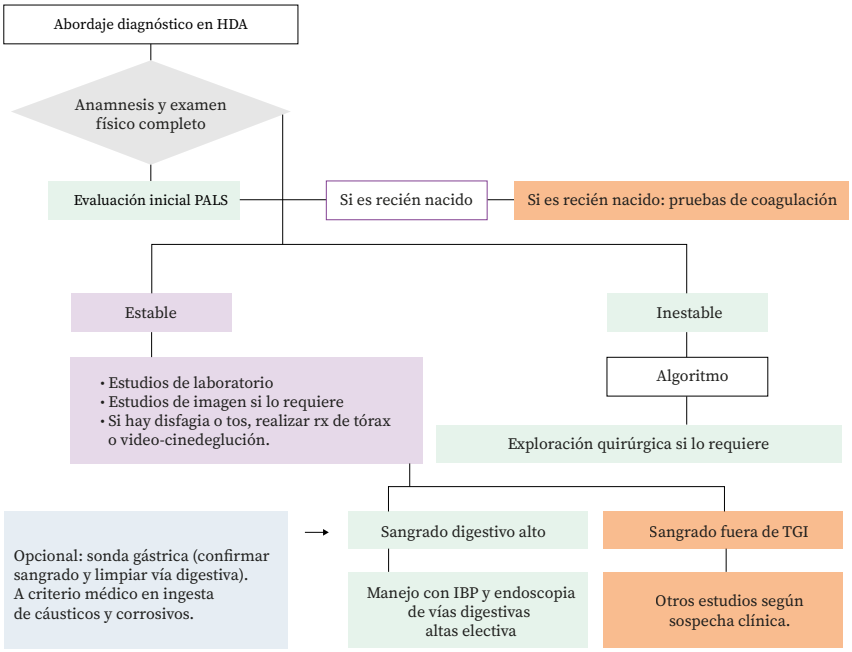
Tomado y adaptado de Martínez-González et al.[20] y Kleinman et al.[21]

Anamnesis completa

En la HDA es importante realizar una historia clínica y un examen físico completo (figura 5).[21] Se debe indagar acerca del inicio, la ubicación, el aspecto y la duración del sangrado, así como los antecedentes patológicos, el uso de medicamentos como AINE o antibióticos, noxas de contagio en personas cercanas, viajes recientes, exposición a toxinas o animales, e ingesta de algún cuerpo extraño o alimentos o sustancias modificadoras de la coloración de las heces como los arándanos, remolacha, bebidas rojas, etc. (ver tabla 2 y figura 6).[22]

Figura 5.

Abordaje diagnóstico en HDA



Adaptado de Kleinman et al.[21]

Tabla 2.

Anamnesis en HDA

Interrogatorio	Antecedentes	Revisión por sistemas	Historia familiar
• Evaluar inicio, localización, duración, cantidad, apariencia y recurrencia del sangrado • Otros síntomas asociados • ¿Cuál es la apariencia física y los signos vitales del paciente?	• ¿Qué condiciones médicas previas tiene el niño? • Ingesta de medicamentos o alimentos específicos • Exposición a viajes o toxinas • Ingesta de cuerpos extraños • Noxa de contagio	• Síntomas gastrointestinales recurrentes • Signos de sangrado en otros lugares	• Patología gastrointestinal • Historia de trastornos hemorrágicos

Adaptado de Sahn et al.[22]

Figura 6.

Sustancias modificadoras de coloración de las heces

Características	**Descripción**
Rojo	Dulces, ponche de frutas, remolacha, laxantes, fenitoína, rifampicina, etc.
Negro	Bismuto, carbón activado, hierro, espinacas, arándanos, etc.

Adaptado de Sahn et al.[22]

Asimismo, se han usado escalas en el paciente pediátrico con evidencia clínica de HDA. La puntuación de Sheffield se diseñó como una ayuda adicional para decidir si se debe realizar una evaluación o una intervención endoscópica. Aquí, una puntuación total de ocho puntos indica la necesidad de endoscopia (tabla 3).[23]

Tabla 3.

Puntuación de Sheffield

Variables	Puntajes
Historia • Condición preexistente: enfermedad hepática, enfermedad variceal, coagulopatía, cirugía intestinal, enfermedad ulcero-péptica, HD previa. • Presencia de melena • Historia de hematemesis abundante	1 1 1
Evaluación clínica • FC > 20 de la FC media para la edad. • Llenado capilar prolongado	1 4
Hallazgos en laboratorios • Caída de HGB de 2 g/dl	3
Manejo de reanimación • Necesidad de bolo de líquidos • Necesidad de trasfusión de sangre Hgb < 8 g/dl • Necesidad de otra transfusión sanguínea	3 6 4

HD: Hemorragia digestive; FC: Frecuencia cardiaca. Adaptada de Thomson et al.[23]

Exploración física

Tras haber realizado una anamnesis completa, se procederá a realizar un examen físico con énfasis en las posibles causas del sangrado, según los signos clínicos por sistemas (figura 7). Por ejemplo, la esplenomegalia en caso de hipertensión portal, o la distensión abdominal y mal aspecto en intususcepción, entre otros.

Figura 7.

Exploración física en HDA +

Características	Descripción
Valoración inicial	Evaluar signos vitales y estabilidad hemodinámica, presión de pulso, gasto urinario, etc.
Estado general	Evaluar apariencia, presencia de fiebre y estado mental.
Cabeza y cuello	Evaluar traumatismos, valorar conjuntivas y escleras, pigmentación de labios, presencia o no de epistaxis y otros sangrados, quemaduras en la parte posterior de la faringe.
Sistema cardiovascular	Identificar presencia de taquicardia, llenado capilar.
Abdomen	Evaluar dolor a la palpación abdominal, esplenomegalia, hepatomegalia, signo de medusa, distensión abdominal o ascitis.
Genitourinario	Evaluar presencia de fístulas o anormalidades genitourinarias.
Rectal	Evaluar fisuras, fístulas, cambios inflamatorios locales o anormalidades rectales.
Piel	Evaluar palidez, ictericia, rash, malformaciones arteriovenosas, petequias o hematomas.

Adaptado de Sahn et al.[22]

Modalidades de diagnóstico

Existen estudios en suero, materia fecal, imagenológicos y endoscópicos. Se debe evaluar cuidadosamente su utilización con un enfoque individualizado y descartar causas de sangrado fuera del TGI, infecciones y patologías autoinmunes, para evitar la realización de estudios innecesarios (figura 8).[22]

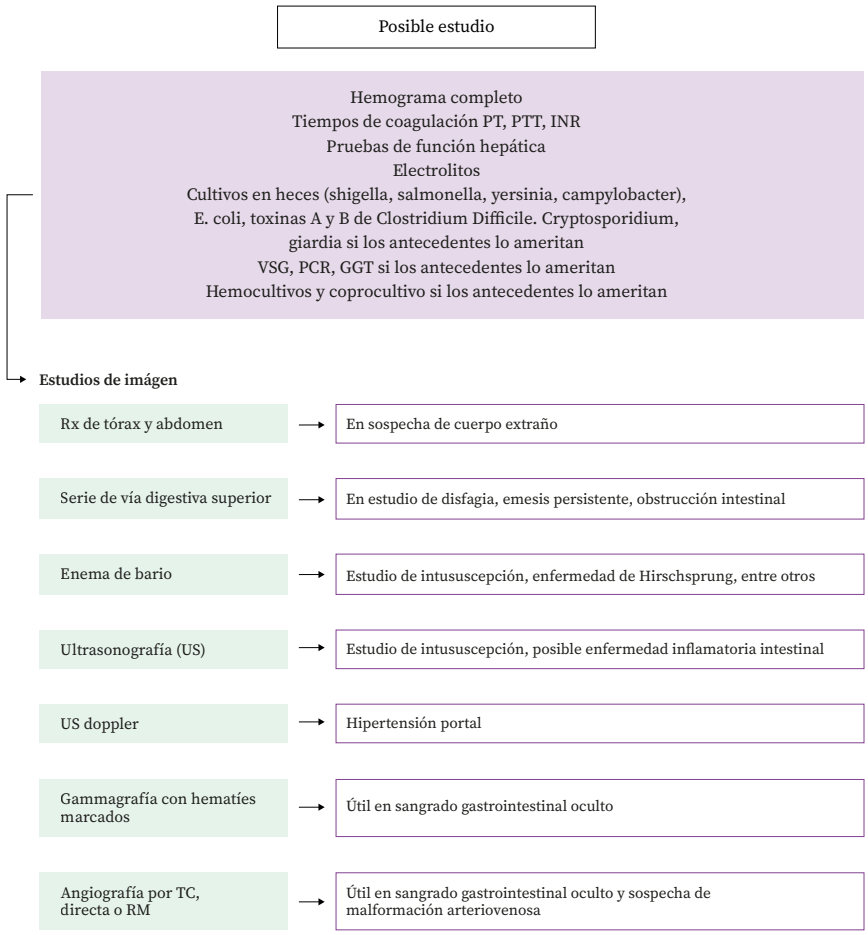
Estudios de radiología

Son de utilidad limitada en el diagnóstico de HDA. Sin embargo, una radiografía simple AP y lateral puede ser de utilidad ante la sospecha de ingesta de cuerpo extraño (figura 9) o de una obstrucción intestinal. Otros estudios incluyen una serie de vía digestiva superior que podría ser útil en el estudio de disfagia, emesis persistente u obstrucción intestinal.[22,24]

Por otra parte, el enema de bario, aunque no permite visualizar la mucosa digestiva, sí facilita la sospecha diagnóstica en enfermedad de Hirschsprung o intususcepción intestinal, que deriven a la realización de otros exámenes.[22,24]

Figura 8.

Modalidades de diagnóstico en HDA Y HDB



Adaptado de Sahn et al.[22]

Figura 9.

Cuerpo extraño en radiografía simple AP y L

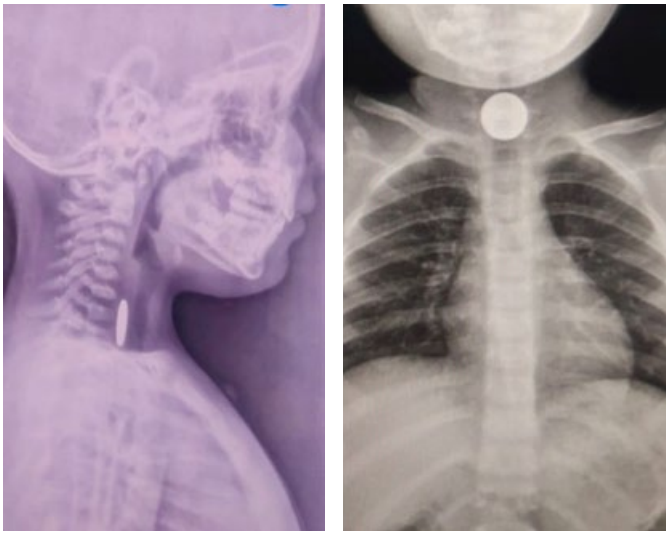


Foto cortesía del doctor César Moreno.

Ultrasonografía de abdomen

Este estudio podría ser útil en la evaluación de enfermedad hepática y esplénica o sospecha de grandes anomalías vasculares. Asimismo, el Doppler podría ser útil en el estudio de hipertensión portal.[24]

Medicina nuclear

La gammagrafía con hematíes marcados con pertecnetato de tecnecio-99m podría ser de utilidad en las hemorragias intermitentes, ya que puede prolongarse hasta 24 horas tras la administración de los hematíes marcados. Sin embargo, requiere de un sangrado activo que mantenga un flujo mínimo de 0,1 ml/min para identificar el origen del

sangrado. Cuando detecta mucosa gástrica ectópica, es útil en la hemorragia digestiva baja (HDB) por divertículo de Meckel.[25]

Angiografía por tomografía computarizada (ATC) o RMN

La ATC se puede utilizar durante un episodio activo de HD cuando el volumen de pérdida es superior a 0,5 ml/min. Esta herramienta tiene una sensibilidad del 91 al 92 %, mientras que su sensibilidad para el sangrado oscuro es del 45 al 47 %. Otras ventajas son la capacidad para evaluar la ubicación del sangrado y proporcionar información sobre la anatomía vascular circundante antes de la intervención.[25] Una ventaja de la ATC sobre la endoscopia es la capacidad para evaluar la vasculatura extra luminal asociada con el vaso sangrante. Sin embargo, cuenta con algunas limitaciones en hemorragias intermitentes, la necesidad de contraste intravenoso y altas dosis de radiación.[26]

Esofagogastroduodenoscopia (EGD)

La EGD es una herramienta diagnóstica y terapéutica que tiene un buen rendimiento para la visualización del TGI, pues localiza el origen del sangrado hasta en el 90 a 95 % de los casos. Permite la toma de biopsias en la superficie del esófago, estómago y duodeno, y proporciona además la posibilidad de realizar una técnica terapéutica para el control del sangrado. En el 5 a 10 % de los casos de HDA no se identifica el origen del sangrado mediante endoscopia, lo cual se conoce como *hemorragia digestiva oculta*.[27]

A pesar de ser invasivo, es un método seguro en todas las edades. Diferentes cohortes pediátricas han demostrado efectos adversos en tan solo el 5,8 % de los casos. Dichos efectos incluyen hemorragias

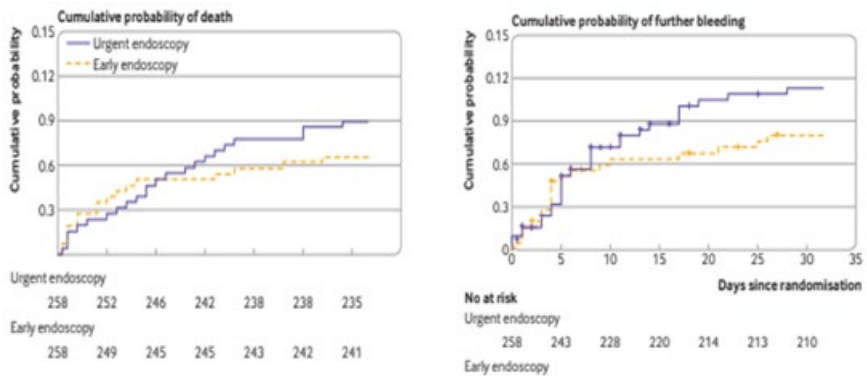
secundarias posterior a ligadura de varices y otras relacionadas con la anestesia.[5,20]

Es particularmente útil en el diagnóstico de lesiones de la mucosa como gastritis, esofagitis, úlceras pépticas y desgarros de Mallory Weiss. Estudios en adultos indican que su realización antes de las 24 horas del ingreso se ha asociado a una disminución en los requerimientos transfusionales, resangrado y necesidad de cirugía en comparación con la endoscopia tardía.[27] Sin embargo, en edad pediátrica se ha descrito que la mayoría de los sangrados gastrointestinales se resuelven de forma espontánea. Por esta razón, la endoscopia de emergencia solo estaría indicada cuando los hallazgos influyen en la necesidad de algún manejo médico adicional.[28] Por tanto, se recomienda realizar la endoscopia en las primeras 12 horas en HDA que tengan varices esofágicas conocidas. De lo contrario, puede realizarse dentro de las primeras 24 horas con previa estabilización del paciente inestable, para disminuir el riesgo de mortalidad y de sangrados futuros.[27,28] Es importante resalta que está contraindicada en los pacientes que requieran estabilización hemodinámica.[29,30]

En una cohorte de población adulta realizada en Dinamarca, con una muestra de 516 pacientes con alto riesgo de sangrado, no se encontraron diferencias en mortalidad a los 30 días o resangrado en aquellos sometidos a endoscopia urgente (menos de seis horas) y los que recibieron una endoscopia temprana (entre seis y veinticuatro horas), siempre que se tratara de pacientes hemodinamicamente estables. Sin embargo, en pacientes inestables, la endoscopia realizada antes de las seis horas se asoció con mayor riesgo de mortalidad y resangrado posintervención (figura 10).[29]

Figura 10.

Comparación de mortalidad y hemorragia adicional entre endoscopia urgente (< 6 h*) vs. temprana (6 – 24 h) en HD de alto riesgo (Glasgow Blatchford Score* ≥ 12)



Tomado de Orpen-Palmer y Stanley[29]

Enteroscopia de doble balón

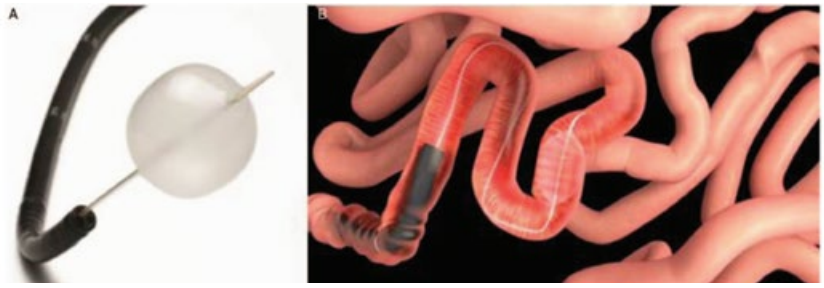
El desarrollo de la enteroscopia de doble balón, si bien es más utilizado en la población adulta, también es factible en la población pediátrica. Estudios previos han demostrado un rendimiento diagnóstico para identificar la causa del sangrado del intestino delgado hasta del 78,9 %.[31,32,33] Cuando el TGI superior y el íleon distal no están afectados y no es posible identificar la causa de HD, se encuentra disponible la enteroscopia de balón único (SBE) y la enteroscopia de doble balón (DBE), la cual no solo es un procedimiento diagnóstico, sino también terapéutico, teniendo en cuenta que una de las enfermedades involucradas en HD en pediatría es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).[34,35] Sin embargo, existen limitaciones en población pediátrica, como la no disponibilidad de enteroscopia, la necesidad de configurar los balones sobretubo y la curva de aprendizaje de los endoscopistas.[36]

La DBE, disponible desde 2003, tiene una alta sensibilidad y una especificidad adecuada para los hallazgos histológicamente significativos, pues supera las principales limitaciones de la VCE al permitir la insuflación de aire, el lavado de mucosas, el muestreo de biopsias y las intervenciones endoscópicas.[37] Así se evidencia en un estudio prospectivo en el cual se realizaron 113 procedimientos en 58 niños menores de dieciocho años, con edad media de doce años. Todos habían sido sometidos a endoscopia superior e ileocolonoscopia; 19 de ellos habían sido sometidos a estudios radiológicos y 54 pacientes a VCE. El tiempo de exploración tuvo una media de 92,5 minutos. La longitud de inserción estimada distal al píloro fue de 230 cm (80 – 450 cm) y proximal a la válvula ileocecal fue de 80 cm (52 – 75 cm). Se encontraron pólipos en 19 pacientes; úlceras y erosiones en 8; lesiones submucosas en 4 pacientes y angiodisplasia en 2 pacientes. El rendimiento diagnóstico general fue del 77,7 %. La intervención terapéutica se utilizó con éxito en el 46,5 %. Hubo complicaciones del 5 %; uno de ellos, un niño de cuatro años con perforación debido a una anatomía difícil.[38]

En otro estudio retrospectivo entre septiembre de 2000 y septiembre de 2013, en menores de dieciocho años, se realizaron 257 EDB en 117 pacientes pediátricos, con una tasa de complicaciones del 5,4 %, sin ser ninguna de gravedad Con ello se demostró que es un procedimiento seguro y factible para la evaluación diagnóstica de trastornos del intestino delgado en pediatría, incluso en menores de 10 años.[39]

Recientemente se ha planteado la opción de enteroscopia asistida por balón a través del endoscopio (TTS-BAE), NaviAid AB (Smart Medical Systems Ltd, Ra'anana, Israel), mediante el cual, utilizando un endoscopio estándar con un canal de trabajo de al menos 3,7 mm y una técnica de empujar y tirar, es posible un avance profundo hacia el intestino delgado (figura 11). Cabe mencionar que no todos los colonoscopios pediátricos de todos los proveedores son compatibles. En tales casos, es posible que se requiera un colonoscopio para adultos según el peso del paciente lo permita.

Figura 11.
a) *NavidAid AB.* b) *Avance del balón NaviAid AB inflado*



Tomado de Broide et al.[40]

Se realizó un estudio prospectivo en Israel, con 39 pacientes, entre junio de 2016 y enero de 2018, en edades entre ocho y dieciocho años que se sometieron a una enteroscopia retrógrada y enteroscopia anterógrada mediante método NavidAid. Se encontraron tres pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (CU), tres con enfermedad de Crohn, seis con diagnóstico previo de CU presentaron colitis indeterminada de nueve con enfermedad de Crohn previamente diagnosticada, ocho tenían una enfermedad activa y uno presentó curación de la mucosa.[40]

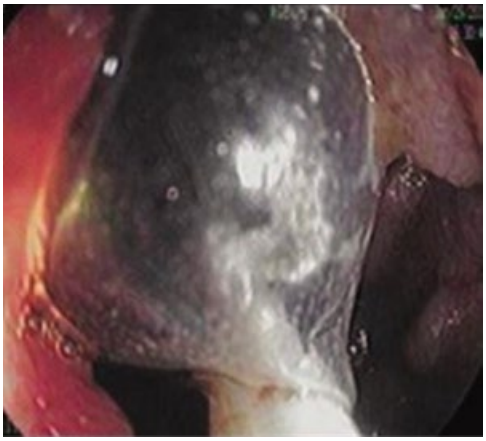
La facilidad de uso del dispositivo NaviAid AB se informó como muy fácil (13 %), fácil (57 %) o moderada (27 %). En un procedimiento se informó como difícil (3 %) debido a la anatomía del paciente. No se reportaron dificultades significativas de aprendizaje ni eventos adversos graves relacionados con el dispositivo.[40]

Asimismo, NaviAid AB es un catéter con balón de un solo uso, respaldado por un aparato de inflado y desinflado (NaviAid SPARK) basado en software (figura 11). El globo se infla hasta un nivel de presión establecido que permite el anclaje del globo en el intestino delgado. El nivel de presión es fijo y el médico no puede modificarlo, lo que evita la opción de inflado excesivo. En las imágenes se observa cómo el catéter

con balón se avanzó por delante del endoscopio (figura 12) y se avanzó por delante del colonoscopio (figura 13).

Figura 12.

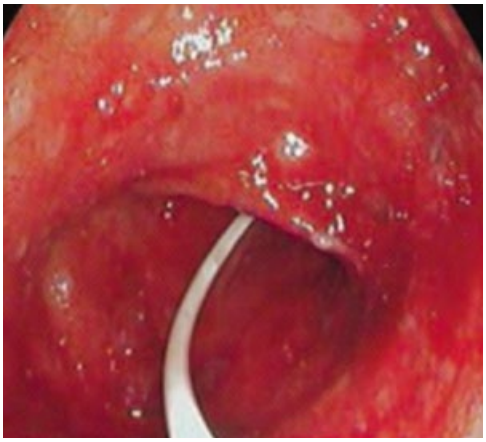
El catéter con balón se avanzó por delante del endoscopio



Tomado de Broide et al.[40]

Figura 13.

El catéter con balón se avanzó por delante del colonoscopio



Tomado de Broide et al.[40]

Videocápsula endoscópica (VCE)

La *videocápsula endoscópica* (VCE) inalámbrica permite la evaluación de todo el trayecto gastrointestinal, principalmente el segmento referente a intestino delgado. Es mínimamente invasiva y ofrece la capacidad de visualizar particularmente la parte del intestino que no puede observarse totalmente mediante endoscopia alta o baja, con un alto rendimiento diagnóstico.[42,43]

La cápsula es un pequeño dispositivo con dos proveedores: *Endocapsule de Olympus* (figura 14) y *Pillcam de Given* (figura 15). En promedio, estos miden 11 mm × 26 mm y pesan 3,7 g. Una vez ingerida, la cápsula se mueve por peristaltismo y se excreta en las heces. Las imágenes de vídeo se capturan de 2 a 35 por segundo y ofrecen una vista de 336 grados por medio de dos cabezales de cámara de 168 grados por cabeza. Estas imágenes son grabadas y descargadas posteriormente para su análisis en manos expertas (figura 16).[42-43]

Figura 14.
Endo cápsula Olympus



Tomado de OLYMPUS[44]

Figura 15.
Pillcam de Given



Tomado de Medtronic[45]

Figura 16.
Intestino delgado. Imagen sin burbujas



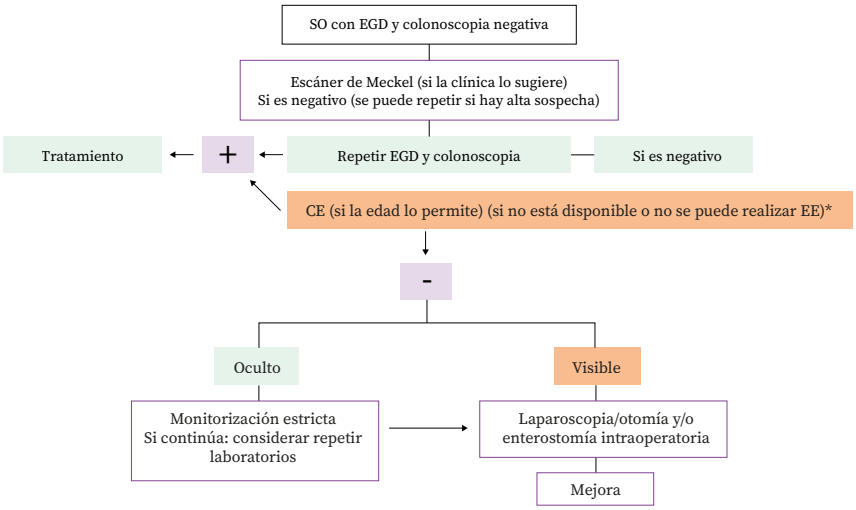
Tomado de Rey et al[46]

Aunque la VCE puede tener varias indicaciones —como en tumores intestinales, lesiones de la mucosa (por ejemplo, en púrpura de Schönlein-Henoch), causas de enteropatía perdedora de proteínas como la linfangiectasia intestinal, el divertículo de Meckel o la enfermedad de injerto contra huésped—, la hemorragia digestiva oculta

(HDO) por sospecha de enfermedad es la más común en niños. Varios estudios en población pediátrica y adulta han evaluado el papel diagnóstico de la VCE en la HDO (figura 17).[47-51]

Figura 17.

Enfoque de sangrado intestinal oculto con EGD y colonoscopia negativa



SO: sangrado oculto. EGD: esofagogastroduodenoscopia. CE: cápsula endoscópica. EE: enteroscopia de empuje. GR: glóbulos rojos. *Si EE y CE no están disponibles y el sangrado es activo, considerar escáner con radioisótopos de GR o angiografía mesentérica. Adaptado de Gurudu y Leighton.[52]

El rendimiento diagnóstico de VCE en HDO varía del 55 al 81 %. Un metaanálisis incluyó 14 estudios (número total de pacientes: 396) que compararon el rendimiento diagnóstico entre VCE y enteroscopia. El rendimiento de VCE fue del 63 % frente al 28 % de enteroscopia. También se evaluó el rendimiento respecto a estudios baritados: mientras que en la VCE fue de 67 %, en estudios baritados fue solo del 8 %.[52-54]

Otro estudio clínico aleatorio en pacientes con HDO comparó el uso de enteroscopia o VCE como técnica exploratoria de primera línea.

Aquí se identificó el origen de sangrado oculto en 20 de 40 pacientes con el uso de VCE, y con la enteroscopia se identificó en solo 9 de 38.[55]

Un estudio reciente analizó el valor predictivo de la VCE durante un seguimiento a largo plazo. El valor predictivo positivo general de la VCE aumentó del 51 al 72 % cuando solo se consideraron las lesiones clínicamente relevantes, con un valor predictivo negativo del 93 %. Se demostró que el rendimiento diagnóstico de la VCE era mayor en aquellos con sangrado evidentemente oscuro, en comparación con aquellos con sangrado oculto. El rendimiento diagnóstico depende del momento en que se realice la VCE después del sangrado.[56]

En un estudio canadiense, prospectivo, controlado, evaluaron a 30 niños (de diez a dieciocho años) con sospecha de diferentes patologías del intestino delgado. Cuatro de ellos presentaron sangrado oculto y la VCE identificó malformaciones vasculares en tres de ellos. La VCE también identificó con mayor precisión la fuente del sangrado en comparación con la angiografía.[57]

Si bien es un estudio seguro, se ha generado cierta preocupación ante complicaciones inherentes al procedimiento como el atasco o impactación de la VCE en una estenosis, con una incidencia del 1,4 al 2 %. En caso de no evacuación de la cápsula en las heces, se deberá realizar un radiografía de abdomen a los siete días de ingesta, con el fin de verificar si esta está retenida. Por tal motivo, una de las sugerencias antes de su administración es un estudio de contraste de intestino delgado para prevenir esta complicación. Sin embargo, la tecnología *Given* ha desarrollado una cápsula de permeabilidad que permite detectar posibles estenosis mediante un escáner. Esta cápsula está diseñada para desintegrarse en un plazo de 40 horas, y se fragmenta en pequeños al entrar en contacto con el líquido intestinal en caso de impactación.[50, 58-62]

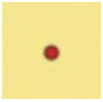
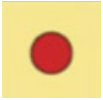
Una de las limitaciones es cuando al paciente se le dificulta tragar y la impactación cricofaríngea, especialmente en niños más pequeños o incluso en niños mayores. En este escenario, se debe realizar la co-

locación endoscópica de la cápsula en el duodeno.[50,63] Otra limitación importante de la VCE es la imposibilidad de tomar biopsias o realizar cualquier procedimiento terapéutico, como también su alto costo.[64]

Por otro lado, existe la clasificación de Yano-Yamamoto, que evalúa las lesiones vasculares del intestino delgado en seis grupos, según los hallazgos endoscópicos. Esta clasificación es de gran utilidad para la decisión del tratamiento hemostático endoscópico y sangrado oculto (tabla 4).

Tabla 4.

Clasificación de Yano-Yamamoto, cápsula endoscópica sangrado oculto

	Tipo 1a: Eritema punteado menor de 1 mm Lesiones venosas o capilares: angioectasias
	Tipo 1b: Eritema en parches Lesiones venosas o capilares: angioectasias
	Tipo 2a: Lesiones puntiformes –1 mm con sangrado pulsátil Lesiones arteriales: lesiones de Dieulafoy
	Tipo 2b: Protrusión roja pulsátil sin dilatación venosa circundante Lesiones arteriales: lesiones de Dieulafoy
	Tipo 3: Protrusión roja pulsátil con dilatación venosa circundante MAV
	Tipo 4: Lesiones vasculares con morfología inusual Inclasificables

Tomado de Yano et al.[31]

Otros laboratorios

Lactato

El nivel de lactato es un marcador confiable de hipoxia tisular temprana y un predictor preciso de efectos adversos, mortalidad, recurrencia de sangrado, ingreso a UCI y necesidad de transfusión. Adicionalmente, es útil en la reanimación hídrica, ya que niveles elevados se asocian con mayor riesgo de requerimiento de transfusión de glóbulos rojos (GR). Es un laboratorio costo-efectivo y de fácil acceso.[4]

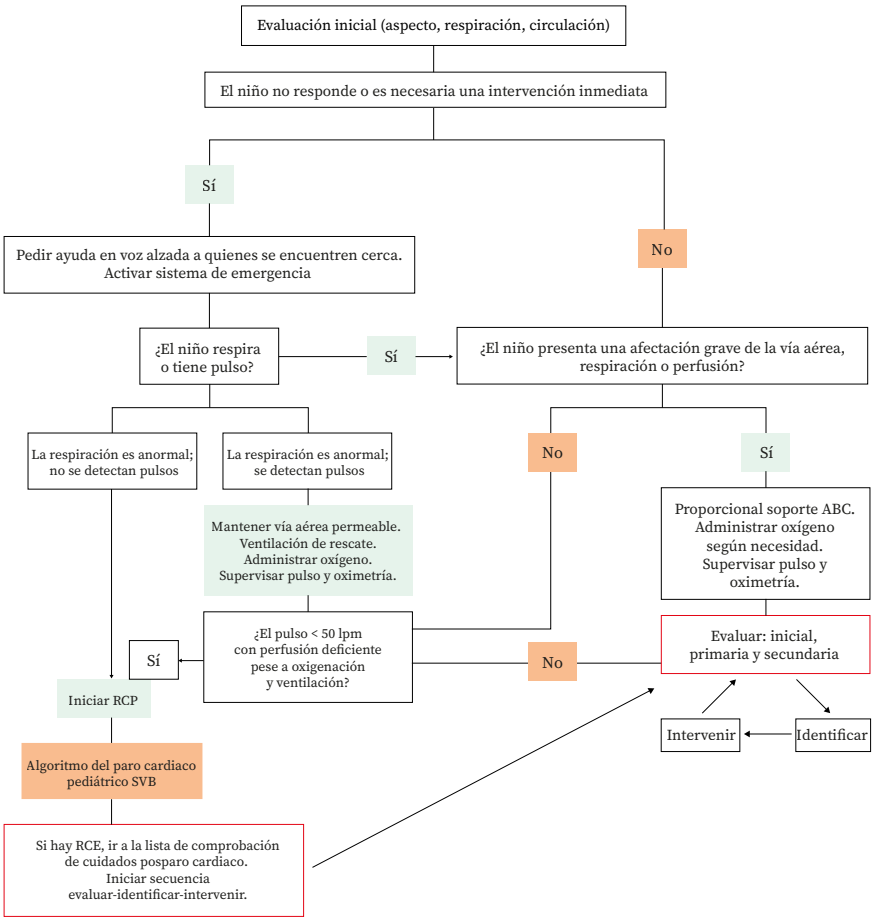
Manejo de la hemorragia digestiva alta (HDA)

Manejo inicial

En todo paciente con HDA se debe realizar un enfoque sistemático como lo indica el soporte vital avanzado pediátrico (PALS)[9] (figura 18). Dentro de las metas en el manejo inicial de la HDA se incluye corregir la hipovolemia intravascular, restaurar la perfusión tisular y prevenir la falla multiorgánica, lo que ha demostrado un descenso significativo en la mortalidad.[4]

Figura 18.

Algoritmo de enfoque sistemático en SVAP/PALS



Adaptado de Association AH[9]

Respecto a la intubación profiláctica para la protección de la vía respiratoria en la HDA, algunos metaanálisis han demostrado que esta técnica no reduce la incidencia de neumonía, la duración de la estancia hospitalaria o el riesgo de mortalidad, e incluso en algunos estudios el riesgo de aspiración aumenta.[65-67]

Un metaanálisis realizado a 10 estudios observacionales no mostró ningún efecto sobre la mortalidad (OR 1,92; IC del 95 %: 0,71 a 05,23; P = 0,20), pero sí un aumento significativo en la aspiración (3,85, 1,46 a 10,25; P = 0,01) y neumonía (4,17; 1,82 a 9,57; P < 0,001). Es por esto por lo que las recomendaciones europeas actuales para la HDA mencionan que la intubación profiláctica se debería utilizar solo en el contexto de hematemesis grave, agitación o incapacidad para proteger la vía respiratoria, antes de la endoscopia digestiva.[68]

La reanimación hídrica temprana permite mantener una perfusión tisular adecuada, lo cual tiene beneficios en el paciente. Así se mostró en un estudio realizado a 72 adultos con HDA, en el cual hubo una reducción en la mortalidad (P = 0,04) y en infarto de miocardio (P = 0,04), con una reanimación hídrica temprana intensiva.[69] Para esto se requiere un acceso venoso periférico y toma de laboratorios de analítica básica. En el caso de que los accesos periféricos sean difíciles o exista infusión de fármacos de alta osmolaridad, puede ser necesario un acceso central.[69]

La transfusión sanguínea en HDA es una medida que estaría indicada en pacientes con sangrado activo, inestabilidad hemodinámica y con valores de hemoglobina menores o iguales a 8 g/dl.[4] En caso de sangrado activo y coagulopatía se puede considerar la transfusión con plasma fresco congelado, y en trombocitopenia menor a 30 000, transfusión de plaquetas. La reposición de la volemia debe hacerse cuidadosamente con el fin de evitar el riesgo de sangrado en caso de hipertensión portal.[5] Seguido de esto, la colocación de una sonda nasogástrica puede ayudar a vaciar y limpiar la cavidad gástrica para mejorar la visualización durante la endoscopia, y a confirmar el diagnóstico. No se recomienda el lavado gástrico con suero/agua fría ante el riesgo de hipotermia y porque no tiene eficacia para detener el sangrado.[5]

Terapias farmacológicas previo al manejo endoscópico

Agentes procinéticos

En un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, realizado en un hospital de Francia, se encontró que el uso de eritromicina intravenosa a dosis de 5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 250 mg durante 30 a 120 minutos antes de la endoscopia, mejoraba la visualización de la mucosa gástrica y disminuía el número de unidades de sangre transfundidas. Esto reducía la duración de la estancia hospitalaria.[70-72] Un metaanálisis informó que este mismo método podría reducir los requisitos de transfusión, la necesidad de una segunda endoscopia e incluso la duración de la estancia hospitalaria. A pesar de estos hallazgos, la eritromicina no se ha adoptado ampliamente en población pediátrica y adultos, aunque su uso sería individualizado.[70-72]

Ácido tranexámico

Este agente antifibrinolítico inhibe la interacción del plasminógeno con la plasmina y la fibrina. Se usa ampliamente en el tratamiento de sangrados graves. Sin embargo, los resultados de estudios son contradictorios acerca de la eficacia de su uso en HDA y por eso recomiendan que no se utilice en la HDA fuera de los ensayos clínicos.[68,73]

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Se recomienda iniciar dosis altas de IBP endovenosos —máximo 80 mg como dosis inicial y luego 2 mg/kg/dosis IV cada 8 a 12 horas— en pacientes que presentan HDA en espera de una endoscopia superior. Sin embargo, la infusión de IBP no debería retrasar la realización de la endoscopia temprana. Su administración después de la exploración endoscópica ha demostrado disminuir el riesgo de resangrado.[5]

Vasoconstrictores esplácnicos

El aumento de la presión en el territorio venoso portal presente en distintas patologías hepáticas puede ocasionar hemorragia digestiva por lesiones como várices esofágicas. Para esta, parte del tratamiento farmacológico son los vasoconstrictores esplácnicos,[5] tema que no se tratará en este capítulo.

Manejo endoscópico

La mayoría de los estudios en sangrado no varicoso se han centrado en pacientes con úlceras pépticas. Dentro de las opciones disponibles para la hemostasia en la HDA por úlceras se incluyen cuatro categorías: técnicas de inyección, hemostasia mecánica, termocoagulación y tratamiento tópico.[74] Previo a la descripción de cada terapia, se deben tener en cuenta algunos aspectos generales al momento de la endoscopia: inicialmente, limpiar el estómago con el endoscopio o, en caso de sangrado abundante, hacer uso de una sonda nasogástrica gruesa adherida al endoscopio (figura 19). En caso de que haya abundantes coágulos sueltos, se deberá usar un cap largo, posicionarlo junto al coágulo y aspirar fuertemente para extraer el coágulo de la cavidad gástrica.[18]

Figura 19.
Sonda adosada a endoscopio



Foto cortesía del doctor César Moreno.

Aunque en la mayoría de los casos el sangrado es autolimitado, hasta en un 20 % restante puede ser recurrente o persistente, con una

mortalidad de hasta el 30 % en adultos. Por ello, la evaluación endoscópica no solo permite realizar un diagnóstico y planear un manejo terapéutico, sino también observar las características de las lesiones sangrantes y determinar aquellas de alto riesgo de resangrado que requieren tratamiento, sobre todo en el caso de úlceras pépticas gastroduodenales, mediante la clasificación de Forrest (tabla 5 y figura 20).[74]

Tabla 5.

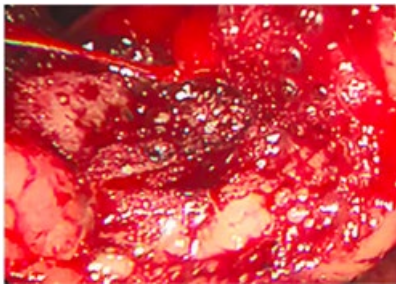
Clasificación de Forrest

Grupo	**Hallazgos endoscópicos**	**% de riesgo de resangrado (Sin tratamiento)**	**% de mortalidad (Sin tratamiento)**
IA	Sangrado pulsátil	55 (17-100)	11 (0-23)
IB	Hemorragia babeante	55 (17-100)	11 (0-23)
IIB	Vaso visible no sangrante	43 (0-81)	11 (0-21)
IIC	Coágulo adherido	22 (14-36)	7(0-10)
III	Cubierto de fibrina	5 (0-10)	2 (0-3)

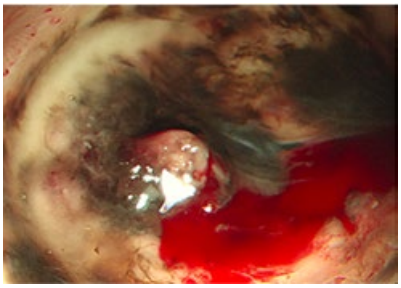
Tomado de Cortés[75]

Figura 20.

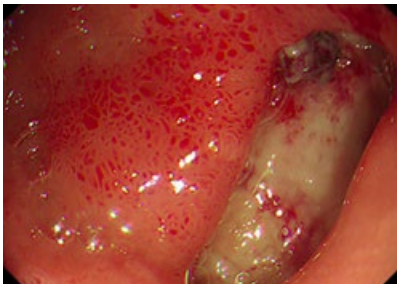
Ilustraciones clasificación Forrest



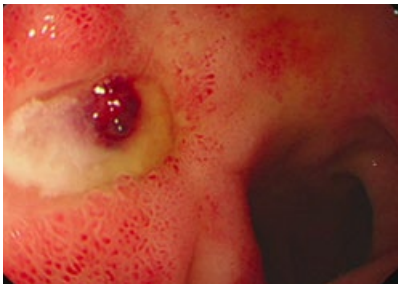
Forrest Ia: úlcera gástrica con espolón activo



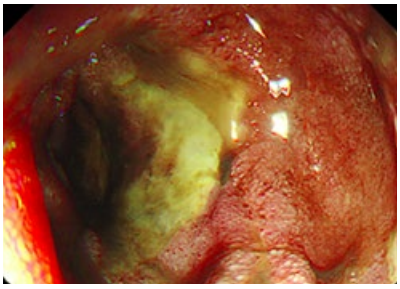
Forrest Ib: úlcera gástrica con supuración activa



Forrest IIa: úlcera con vaso visible



Forrest IIb: úlcera con un coágulo adherido



Forrest IIc: úlcera con mancha pigmentada



Forrest III: úlcera en el antro con base limpia

Tomado de Cortés[75]

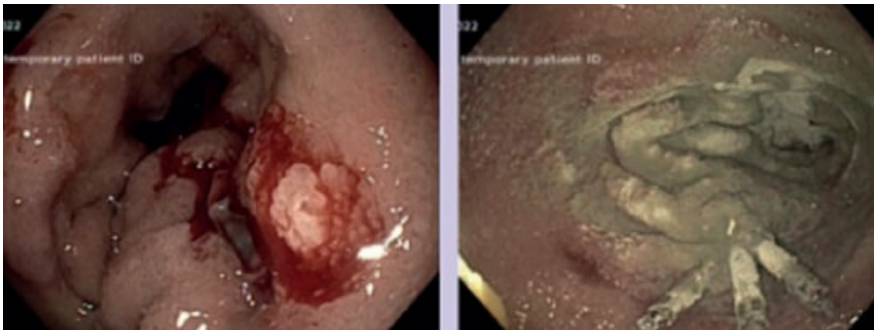
De esta forma, se ha definido que los vasos que brotan y supuran (Forrest Ia y Ib) son factores de riesgo independientes de hemorragia persistente o recurrente y deben recibir hemostasia endoscópica, al igual que las lesiones con vasos visibles (Forrest IIa).[29] Respecto a la cirugía, las úlceras mayores a 2 cm o las localizadas en el estómago o en la pared posterior del duodeno son las que con frecuencia requerirán cirugía.[4]

Endoterapia

La adrenalina es la sustancia más usada (en dilución de 1:10 000), que ejerce su efecto mediante vasoconstricción local, agregación plaquetaria y taponamiento mecánico (figura 21).[4,5] En un metaanálisis se comparó la inyección de adrenalina sola y la inyección de adrenalina seguida de una segunda modalidad. Allí se demostró que la terapia combinada redujo significativamente la tasa de recurrencia de sangrado, cirugía y mortalidad.[76]

Figura 21.

Úlcera péptica con supuración persistente de sangre (izquierda), tratada con inyección de epinefrina y clips, y luego polvo hemostático (imagen de la derecha)[76]



Tomado de Orpen-Palmer y Stanley[29]

Agentes esclerosantes como el etanol absoluto, la etanolamina y el polidocanol producen hemostasia al causar lesión directa tisular y trombosis. En HDA no variceal, el volumen inyectado debe limitarse, pues existe riesgo de necrosis tisular o pancreatitis.[4] Estudios recomiendan evitar agentes esclerosantes, ya que se asocian con un mayor riesgo de perforación de la pared gastrointestinal.[77]

Hemostasia mecánica (endoclips)

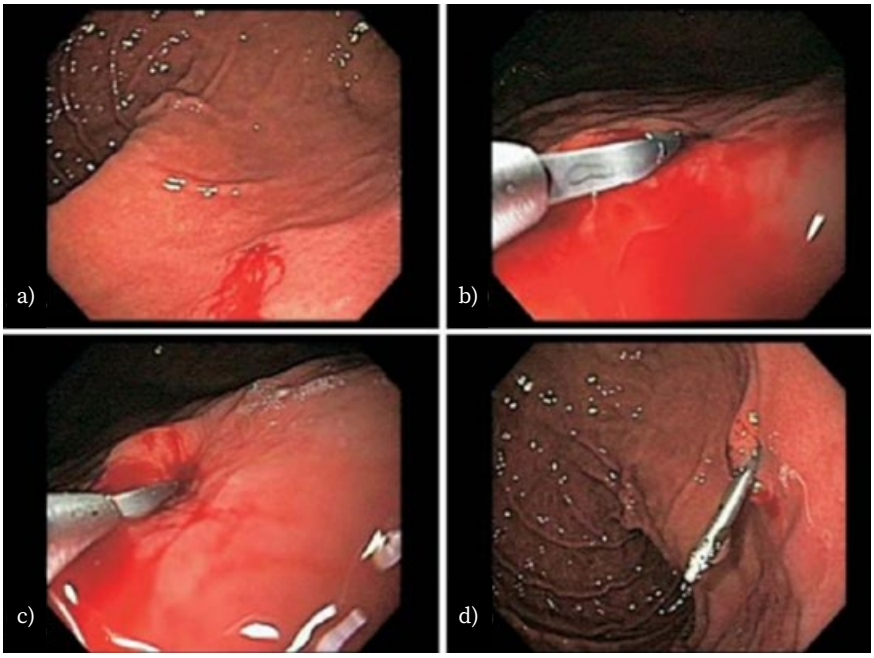
Los dispositivos de clip metálico están diseñados para aproximar tejidos durante la endoscopia gastrointestinal y lograr así la hemostasia. Comercialmente, se encuentran varios dispositivos de clipaje endoscópico, los cuales pueden tener doble o triple punta metálica. Algunos emplean catéteres de despliegue reutilizables, mientras que otros aplican un solo clip. Estos dispositivos tienen un ángulo de apertura de 90 a 135 grados, y diferentes longitudes en la punta (5, 7 o 9 mm). En algunos de ellos se puede ajustar la orientación axial del clip; otros no lo permiten. El clip se aplica generando presión sobre el tejido y se cierra manualmente apretando el catéter montado en el mango.[78-81]

Sus indicaciones se basan principalmente en el control de la hemostasia, como en defectos mucosos o submucosos, úlceras sangrantes, arterias sangrantes de 2 mm de diámetro, sangrados pospolipectomía, lesiones de Dieulafoy, desgarros de Mallory-Weiss y divertículos en el colon. Sin embargo, también puede utilizarse en otras situaciones clínicas como en el anclaje de sondas de alimentación, manejo de fístulas gastrointestinales y cierre de perforaciones esofágicas, etc.[78-81]

Estudios han demostrado efectividad en la hemostasia del 84 hasta 100 % en hemorragias gastrointestinales secundarias a desgarro de Mallory-Weiss, lesión de Dieulafoy y úlceras pospolipectomía. Suele ser un procedimiento seguro, con pocas complicaciones, que pueden estar más asociadas a la orientación del clip en su postura por parte del endoscopista. Por eso, la familiaridad con el equipo mejora la implementación de estos dispositivos (figura 22).[82-86]

Figura 22.

Despliegue del clip endoscópico en un caso de sangrado posbiopsia en el estómago



a) Identificación de punto de sangrado. b) clip abierto a su máximo alcance. c) Clip presionado hacia abajo sobre el tejido y cerrado. d) Clip colocado de forma segura en la pared con resolución completa del sangrado. Modificado de Yeh et al.[87]

Algunas de sus limitaciones son vasos mayores a 2 mm de diámetro, defectos mucosos o submucosos mayores de 3 cm, pólipos mayores de 1,5 cm de diámetro y perforaciones mayores de 2 cm. La terapia con endoclip parece ser hasta un 100 % efectiva en el control de la hemostasia, igual que la inyección de epinefrina. En sangrados por lesión de Dieulafoy se ha demostrado un rendimiento similar en el control de hemorragia primaria respecto a la inyección de epinefrina y ligadura con bandas; sin embargo, ha sido significativamente mejor en la prevención de hemorragias recurrentes.[78,88,89]

Clips sobre el endoscopio Ovesco (OTSC, por sus siglas en inglés Over the Scope Clips)

Es útil en el tratamiento de HD en úlceras no varicosas y no anastomóticas. Estos dispositivos se aplican vía endoscópica y generan un tapón mecánico. Es de uso en gran medida en población adulta. En comparación con los clips hemostáticos estándar, los OTSC brindan mayor resistencia y captura de tejido para detener eficazmente el sangrado gastrointestinal activo (figura 23).[90,91]

Figura 23.
Clips sobre el endoscopio Ovesco (OTSC)

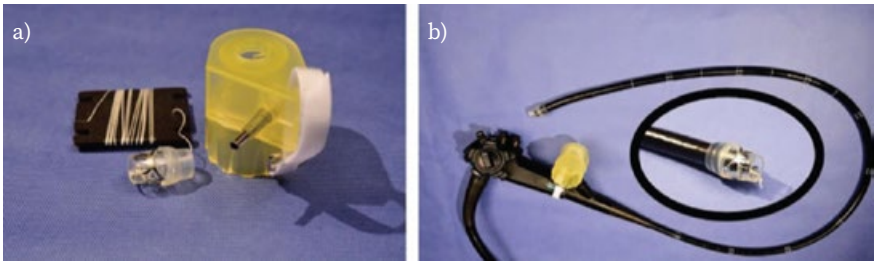


Adaptado de Wright et al.[92]

El sistema Ovesco utiliza una aleación de nitinol superelástica que se puede aplicar mediante un endoscopio o colonoscopio. Se suministra precargado en tapas de varios diámetros, lo que permite su adaptación a endoscopios con un diámetro exterior de punta que oscila entre 8,5 y 14 mm. La tapa se fija en la punta del endoscopio después de que la cuerda de despliegue se vuelve a cargar a través del canal de trabajo y se fija al mango de despliegue, similar a los dispositivos de bandas para varices (figura 24).[93]

Figura 24.

Sistema de clip para colocar sobre el endoscopio (OTSC) de Ovesco

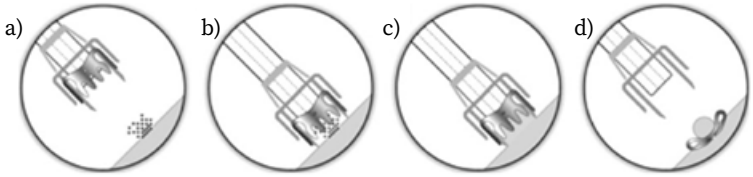


a) antes y b) después de fijarlo al endoscopio. Adaptado de Tran et al.[93]

Una vez que el OTSC esté conectado a la punta del endoscopio, el diámetro exterior oscila entre 16,5 y 21,0 mm. Según el clip seleccionado, el sistema OTSC está disponible con varios diseños de "dientes" diferentes y dos profundidades de tapa (3 y 6 mm). Su colocación consiste en localizar la lesión, la cual es succionada dentro del capuchón montado en la punta del endoscopio. Posteriormente, se despliega el metal elástico que encierra y comprime el tejido cuando se cierra, similar a una trampa para osos figuras 25 y 26.[92]

Figura 25.

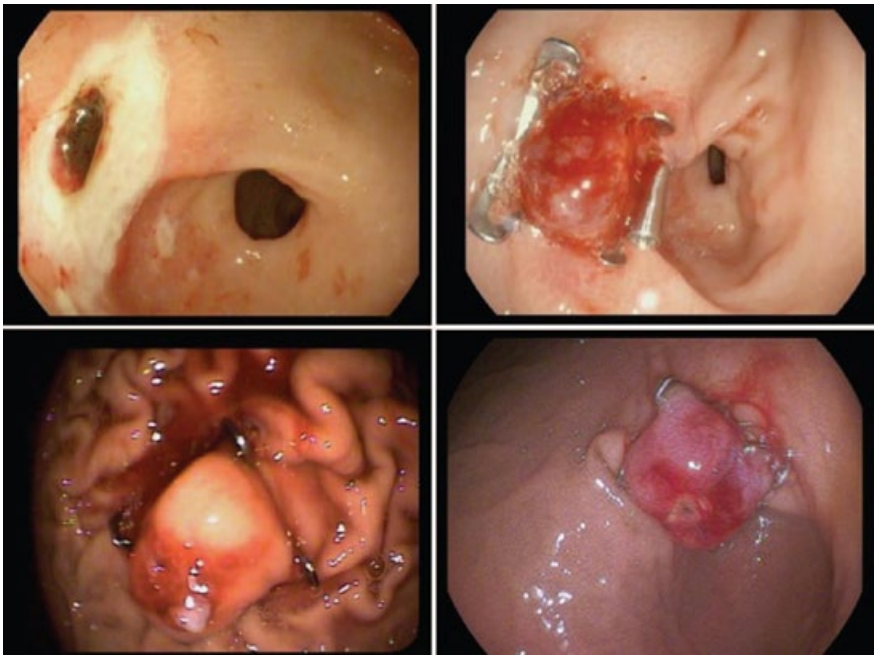
Uso del sistema de clip sobre el endoscopio para el cierre de fístulas gastrocutáneas y úlceras no varicosas



a) identificación de la fístula o úlcera, b) control de la fístula o úlcera mediante una pinza endoscópica o succión, c) despliegue del endoscopio clip y d) el trayecto de la fístula o úlcera sellado. Modificado de Wright et al.[92]

Figura 26.

Implementación de clips



Una úlcera gástrica a) antes y b) después de la aplicación del dispositivo de clip sobre el endoscopio (OTSC). También se ve en (B) un clip a través del endoscopio que se aplicó primero, pero no logró apuntar adecuadamente a la lesión y causó un nuevo sangrado. c) Ejemplo de clip sobre el endoscopio desplegado en un sitio de polipectomía gástrica con sangrado activo, en el que se ve claramente el vaso capturado dentro del clip. d) Clip sobre el endoscopio aplicado a una úlcera gástrica sangrante con una lesión claramente visible en el clip. Adaptado de Tran et al.[93]

Algunas publicaciones en la población adulta han demostrado la efectividad y utilidad de los OTSC en el contexto de la hemostasia, especialmente como terapia de primera línea. Los OTSC se pueden implementar con una tasa de éxito reportada del 85 % al 100 % en estudios revisados en niños y adultos.[94-96]

Un estudio retrospectivo evaluó pacientes pediátricos sometidos a OTSC desde noviembre de 2014 hasta octubre 2016. En total, fueron diez pacientes con una edad media de 14,7 años y un rango de 3,9 a 16,8 años, en quienes se observaron pacientes con úlceras Forrest I y Forrest II; otros con sangrado pospolipectomía, hemorragia posesfinterotomía biliar y úlcera en sigmoide. La colocación del OTSC fue técnicamente exitosa en todos, lo que resultó en una hemostasia inmediata en el momento de la intervención en sangrado activo.[93]

Termocoagulación

Consiste en la coagulación tisular mediante la aplicación de calor. El método preferible es la coagulación bipolar (penetración en el tejido menos profundo, con menor riesgo de perforación) (figura 27).[74,97]

Figura 27.
Dormía electrificada[74]



Tomado de Navarrete García[74]

Coagulación con plasma argón (APC)

Se considera el tratamiento de elección para la angiectasia en el tubo digestivo superior e inferior. Se asocia a menos tasa de complicaciones y menor requerimiento de transfusión sanguínea (figuras 28 y 29).[98,99]

Figura 28.

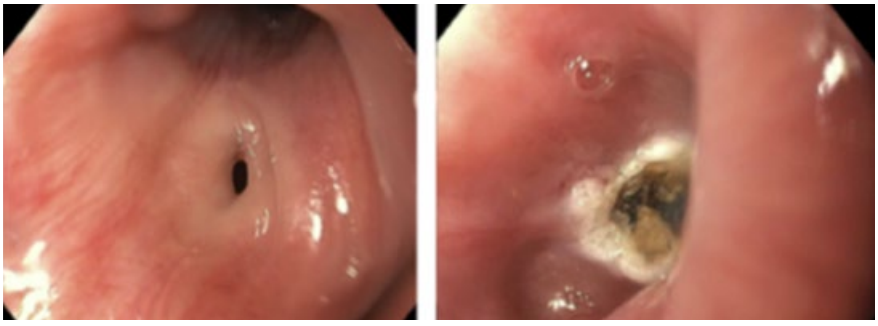
Argón plasma



Tomado de Mönkemüller et al.[99]

Figura 29.

Fístula esofagotraqueal de larga data difícil de cerrar mediante técnica convencional endoscópica. Se aplica coagulación con plasma argón que activa el procolágeno y la fibrosis.



Tomado de Monkemuller et al.[99]

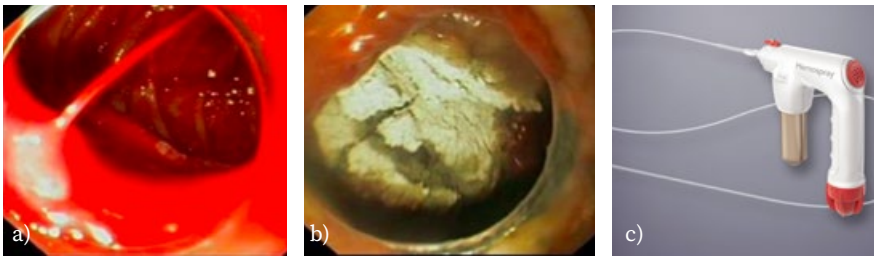
Hemospray

Es un polvo mineral hemostático altamente absorbente, que funciona como un taponamiento mecánico, pues activa la cascada de la coagulación y proporciona un coágulo como barrera en el sitio de sangrado.

Una de sus ventajas es su aplicación en zonas anatómicamente difíciles. Estudios han demostrado que ofrece una mejor hemostasia primaria en comparación con la terapia endoscópica convencional, y además la tasa de resangrado y la necesidad de nueva intervención no son estadísticamente significativas con estas dos técnicas (figura 30).[100,101]

Figura 30.

a-b) *sangrado gastrointestinal importante y posterior uso de hemospray.* c) *Hemospray*



a-b) tomadas de Schluckebier et al;[101] c) *Cook Medical.*[102]

Histoacryl

La inyección de "pegamento" (histoacryl o cianoacrilato) es una técnica exitosa y útil en neonatos o lactantes menores, en quienes el diámetro del esófago puede impedir la introducción de dispositivos de bandas en el tratamiento de sangrado variceal. Un estudio piloto demostró una tasa de resangrado de 3/8 pacientes (menores de dos años) en doce semanas. Algunas de las complicaciones que se pueden presentar son extrusión del pegamento, fiebre, infección, úlcera gástrica, perforación, peritonitis, daño del endoscopio, entre otras.[100]

Otras terapias endoscópicas emergentes

Un creciente espectro de terapias se encuentra en plan de estudio para demostrar su eficacia frente a las terapias clásicas ya descritas. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios realizados para comprobar su rendimiento frente a HD son subóptimos; estos tratan principalmente series de casos con grupos poblacionales pequeños e insuficientes para generar recomendaciones en su uso. Entre estos destacan la angiografía guiada por ecografía endoscópica, la ablación por radiofrecuencia, el EndoClot, la ligadura endoscópica con banda, la crioterapia, los agentes hemostáticos quirúrgicos —como Ankaferd y celulosa oxidada—, y dispositivos de sutura endoscópica.[6] A continuación, se resumen los tratamientos endoscópicos en HDA (tabla 6):

Tabla 6.

Resumen de tratamiento endoscópico en HDA

Tratamientos tradicionales	
Administración	Epinefrina, polidocanol, fibrina, pegamento de cianoacrilato, Histoacryl
Terapia termal	Coagulación con argón plasma, sonda de calor, monopolar, bipolar (oro, plata, BICAP)
Mecánico	Clips de alcance, ligadura endoscópica con banda
Tratamientos emergentes	
Administración	Angioterapia guiada por ultrasonido endoscópico
Terapia termal	Pinza de coagulación, ablación con radiofrecuencia, crioterapia
Mecánico	OTSC (Ovesco OTSC, Padlock), sistema de sutura (Apollo), sistema Anchor (prototipo), grapadora lineal flexible (experimental)
Tópico	Hemospray, EndoClot, Pure-Stat, Ankaferd blood stopper, celulosa oxidada

Adaptado de Martínez-Alcalá y Mönkemüller[6]

Inteligencia artificial (IA)

A nivel clínico, contribuye a la predicción y tratamiento de la HD mediante el análisis de datos que podrían ayudar al médico en la toma de decisiones. Sin embargo, se recomienda utilizar la IA para respaldar una decisión clínica que ya se ha tomado. Los pacientes deben ser informados sobre el uso de los datos y deben dar su consentimiento antes de que se utilicen sus datos.[102]

Hemorragia digestiva baja (HDB)

Epidemiología

El sangrado por vía rectal es una patología alarmante para los padres y cuidadores, y es un motivo frecuente de consulta en el servicio de urgencias y hospitalización.[103,104] Sin embargo, en la mayoría de los casos, las pérdidas sanguíneas son leves a moderadas y autolimitadas.[15,103] En un estudio observacional y retrospectivo realizado en un Hospital de Boston, se evaluaron 109 pacientes pediátricos que consultaron a urgencias. La HDB representó la queja principal de 0,3 % de los niños que consultaron, pero solo el 4,2 % de estos pacientes tuvo una HDB considerada potencialmente fatal.[105]

En países occidentalizados, la incidencia anual de HDB es de 20 – 30 casos por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad estimada entre 2 y 4 %.[16] El riesgo de mortalidad se puede elevar después del alta hospitalaria.[106] Aproximadamente, en el 25 % de los pacientes con HDB que se someten a colonoscopia no se logra identificar la fuente del sangrado, por lo que se necesitan procedimientos diagnósticos adicionales.[104]

En un estudio descriptivo transversal realizado en el Hospital Pediátrico Universitario en Cuba, consultaron 152 pacientes pediátricos

y la principal forma de presentación de HDB fue la rectorragia (117 pacientes, 80,43 %), seguida por la hematoquecia (31 pacientes; 18,47 %) y la sangre oculta en heces fecales (4 pacientes; 1,08 %). Endoscópicamente no se hallaron alteraciones en 44 pacientes (9,21 %). Las lesiones polipoideas más frecuentes estaban en el recto y en los hallazgos histológicos se encontraron principalmente pólipos hamartomatosos (juvenil) (49 pacientes; 32,23 %), hiperplasia linfoide (13 pacientes; 8,55 %) y pólipos inflamatorios (10 pacientes; 6,57%)[107].

Etiología

Existen múltiples causas de HDB y dependen en la mayoría de los casos de la edad del niño (figura 31).[108] A continuación, se presenta una clasificación.

Figura 31.

Causas de HDB según la edad

Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar y adolescente
• Enterocolitis necrosante • Malrotación con vólvulo • Proctocolitis alérgica • Enfermedad de Hirschsprung • Enfermedad hemorrágica del recién nacido • EII neonatal	• Fisuras anales • Colitis infecciosa • Proctocolitis alérgica • Intususcepción • Divertículo de Meckel • Hiperplasia nodular linfoide • EII inicio infantil	• Fisuras anales • Colitis infecciosa • Pólipo • Divertículo de Meckel • Púrpura de Henoch Schönlein • Síndrome hemolítico urémico • EII inicio muy temprano (VEO-EBD)	• Fisuras anales • Colitis infecciosa • Pólipo • Enfermedad inflamatoria intestinal • Hiperplasia nodular linfoide • Púrpura de Henoch Schönlein

Modificada de Kleinman et al.[21]

Neonatos

Enterocolitis necrosante

Es la patología adquirida más frecuente y grave del sistema digestivo en la edad neonatal. Afecta principalmente a prematuros de muy bajo

peso al nacer. Se caracteriza por un proceso isquémico, que posteriormente avanza a necrosis de la pared intestinal y, en los casos más severos, puede producir perforación del órgano.[109]

Malrotación intestinal con vólvulo

Se observa con mayor frecuencia en el periodo neonatal con una incidencia de 1 caso por 6000 nacidos vivos. Por lo general, los síntomas sugieren obstrucción intestinal y se caracterizan por vómitos biliosos, distensión y dolor abdominal.[129] Respecto al vólvulo intestinal, se define como una torsión de un segmento del intestino alrededor de su eje mesentérico.[110]

Proctocolitis alérgica

Generalmente se presenta en neonatos y lactantes hasta las ocho semanas de edad y con menor frecuencia hasta los seis meses de alimentados con lactancia materna exclusiva, fórmula o con alimentación mixta. La manifestación más frecuente es la sangre roja y fresca en las heces, con moco, que puede ser en forma de estrías o pequeños puntos rojos, asociada en ocasiones a cólicos, llanto, vómito, dolor abdominal e irritabilidad.[111]

Enfermedad de Hirschsprung

El patrón usual de presentación se caracteriza por ausencia de meconio, estreñimiento crónico, vómitos, distensión abdominal e intolerancia a la alimentación, por lo general en los primeros meses de vida. Los pacientes con esta patología presentan HDB asociado a enterocolitis por Hirschsprung.[21]

Enfermedad hemorrágica del recién nacido

Las melenas o la hematoquecia pueden ser manifestaciones de una enfermedad hemorrágica del recién nacido, que por lo general inicia entre las 48 horas y los siete días de vida. Se pueden observar tiempos

de coagulación prolongados en relación con la deficiencia de vitamina K. Por otra parte, la sepsis bacteriana grave puede desencadenar hemólisis intravascular diseminada y causar hemorragia del tubo digestivo alto o bajo, existen causas de muy baja prevalencia como la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano.[21]

Lactantes

Fisuras anales

Son la causa más común de sangrado tras la defecación. Se caracteriza por lesiones como laceraciones o ulceraciones de la dermis (< 1 cm) entre el orificio anal y la línea dentada. Tiene una incidencia similar entre ambos sexos. Incluye dolor intenso durante la defecación que posteriormente resuelve de manera pasajera.[112]

Colitis infecciosa

La integridad de la mucosa se puede ver afectada por cualquier infección enteroinvasiva y provocar HDB. Los agentes bacterianos que causan principalmente enterocolitis infecciosa son *Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica* y *Escherichia coli*.[21]

La colitis pseudomembranosa que se da secundaria a la infección por *Clostridioides difficile* se produce principalmente durante el uso de antibióticos o hasta tres o cuatro semanas después de finalizar el tratamiento. La presentación de sangrado por lo general no está asociada a cambios hemodinámicos significativos. De lo contrario, se debería sospechar en una coagulopatía subyacente o un estado de inmunosupresión.[21]

Intususcepción

Se presenta principalmente en pacientes de cuatro a diez meses de nacidos. Por lo general, es idiopática o está relacionada con hiperplasia linfoide del íleon terminal. La mayoría de los casos ocurren a nivel de

la válvula ileocecal. También puede ser una complicación de la púrpura de Henoch-Schönlein, fibrosis quística, enfermedad celíaca y el síndrome de Peutz-Jeghers.

La presencia de HD indica congestión venosa con isquemia en el área del intestino que se encuentra afectada. Este compromiso se puede observar de 6 a 12 horas después del inicio de la sintomatología, con posterior evacuación de heces de características normales. El diagnóstico se confirma mediante la realización de ecografía abdominal.[21]

Divertículo de Meckel

Es un remanente anómalo del conducto vitelino presente en los 100 cm terminales del íleon que resulta de la obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico. Es la anomalía congénita más frecuente del TGI con una incidencia del 4 %. Alrededor del 50 % de los divertículos contienen tejido heterotópico. Por lo general, la mayoría son asintomáticos y se encuentran incidentalmente al momento de una cirugía o autopsia. La presentación típica de HDB se da como resultado de la ulceración de la mucosa ileal adyacente por acción del ácido excretado por mucosa gástrica ectópica.[21]

Sangre materna deglutida

Los neonatos pueden ingerir sangre materna en el momento del parto, lo que provoca *heces melénicas*. Sin embargo, clínicamente lucirán sanos. Es importante recopilar la historia clínica del parto del paciente, indagar por la cantidad de sangrado vaginal materno y, al examen físico, examinar los pezones de la madre para descartar fisuras o sangrados asociados. Existe la prueba de *Apt-Downey* que ayuda a diferenciar la hemoglobina materna de la fetal.[113]

Prescolares

Pólipos

Por lo general, esta entidad no tiene implicaciones graves, a excepción de la *poliposis adenomatosa familiar*, con la que existe un riesgo muy alto de cambios malignos antes de los 20 años. Los pólipos intestinales son la causa más frecuente de HDB y se presenta de forma aislada e indolora. Se pueden clasificar, según sus características histológicas, en inflamatorios, hamartomatosos, adenomatosos y de morfología incierta (figura 32).

La gran mayoría de los pólipos juveniles son solitarios (cinco pólipos o menos en todo el intestino grueso) y ocurren principalmente en el lado izquierdo del colon, con predominio en el área rectosigmoidea. Otros tienen base genética, como el síndrome de Peutz Jeghers, por lo que es importante, además de la anamnesis, un adecuado examen físico.

Figura 32.
Clasificación histológica de pólipos en la infancia

Inflamatorios y hamartomatosos	Adenomatosos	Síndrome de etiología familiar
• Pólipos linfoides • Pólipos inflamatorios • Pólipos juveniles • Síndrome de poliposis juvenil • Síndrome Bannayan-Riley-Ruvulcaba • Síndrome de Peuzt-Jeghers	• Poliposis adenomatosa familiar • Poliposis adenomatosa familiar atenuada • Poliposis asociada a gen MYH • Síndrome de Gardner • Síndrome de Turcot tipo 2	• Síndrome de Cronkhite-Canada • Síndrome de poliposis hiperplásica

Tomado de Jass et al.[114]

Los nuevos equipos de colonoscopia permiten una mejor visualización de la mucosa mediante técnicas de cromoendoscopia como el NBI (Narrow Band Imaging, Olympus) y el I-Scan (Pentax), lo que facilita la observación detallada de la mucosa colónica y de las morfo-

logías de las criptas. Basado en estas técnicas, se diseñó la clasificación de Kudo, que clasifica los pólipos colorrectales según su apariencia, la morfología de las criptas, el tamaño del orificio, la estructura y los patrones de tinción. Esta clasificación diferencia los pólipos entre neoplásicos y no neoplásicos, empleando el sistema de IBA o la cromoendoscopia (tabla 7 y figura 33).[98]

Tabla 7.

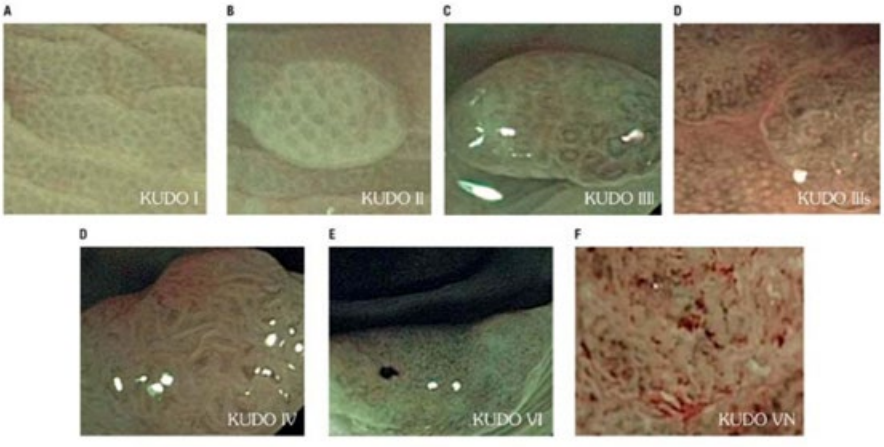
Clasificación del patrón de las criptas de Kudo

Kudo I: mucosa normal
Kudo II: Pólipo hiperplásico
Kudo III: Adenoma tubular
Kudo IV: Adenoma tubular con displasia de alto grado
Kudo V: Adenoma velloso
Kudo VI: Irregular. Desorganizacion e irregularidad en el diámetro de las criptas, coexisten III, IIIS, IV
Kudo VN: no estructural: pérdida completa del patrón y estructura de las criptas

Tomado de Candelario Carlos[115]

Figura 33.

Clasificación del patrón de las criptas de Kudo, según su morfología



Tomado de Candelario Carlos[115]

Púrpura de Henoch-Schönlein

Es la vasculitis más frecuente en la infancia. Afecta principalmente al TGI, la piel, las articulaciones y los riñones. El cuadro clínico se manifiesta con la aparición de lesiones eritematosas, maculares o urticariformes, con tendencia a coalescer y evolucionar hacia las típicas equimosis, petequias y púrpura palpable, que inician principalmente en miembros inferiores y nalgas. Adicionalmente, se asocian con artralgias en grandes articulaciones y manifestaciones gastrointestinales que ocurren en un 50 – 75 % e incluyen vómito, dolor abdominal, melenas y heces con sangre como resultado de hemorragia difusa de la mucosa.[21]

Síndrome urémico hemolítico

Principalmente, se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El 50 % de los casos puede presentar dolor abdominal, vómito, fiebre, diarrea con sangre y colitis hemorrágica aguda, la cual se presenta por la oclusión de vasos de pequeño calibre que provocan isquemia de la mucosa intestinal.[21]

Escolares

Enfermedad inflamatoria intestinal

Si bien la mencionamos en este grupo de edad, puede estar presente en todas las edades desde el periodo neonatal. El sangrado rectal o la diarrea con sangre están presentes en el momento del diagnóstico en 90 a 95 % de los pacientes con colitis ulcerosa, y en 25 % de los pacientes con enfermedad de Crohn.

El sangrado rectal, como manifestación aislada, es muy inusual en la enfermedad de Crohn, a diferencia de la colitis ulcerosa. En la mayoría de los pacientes, las fuentes de sangrado corresponden a áreas difusas de inflamación activa.

La clasificación endoscópica de Mayo comprende una escala de cuatro puntos que evalúa la desaparición del patrón vascular, la presencia de eritema, erosiones, úlceras y sangrado espontáneo, secundario a colitis ulcerosa (tabla 8 y figura 34).

Tabla 8.

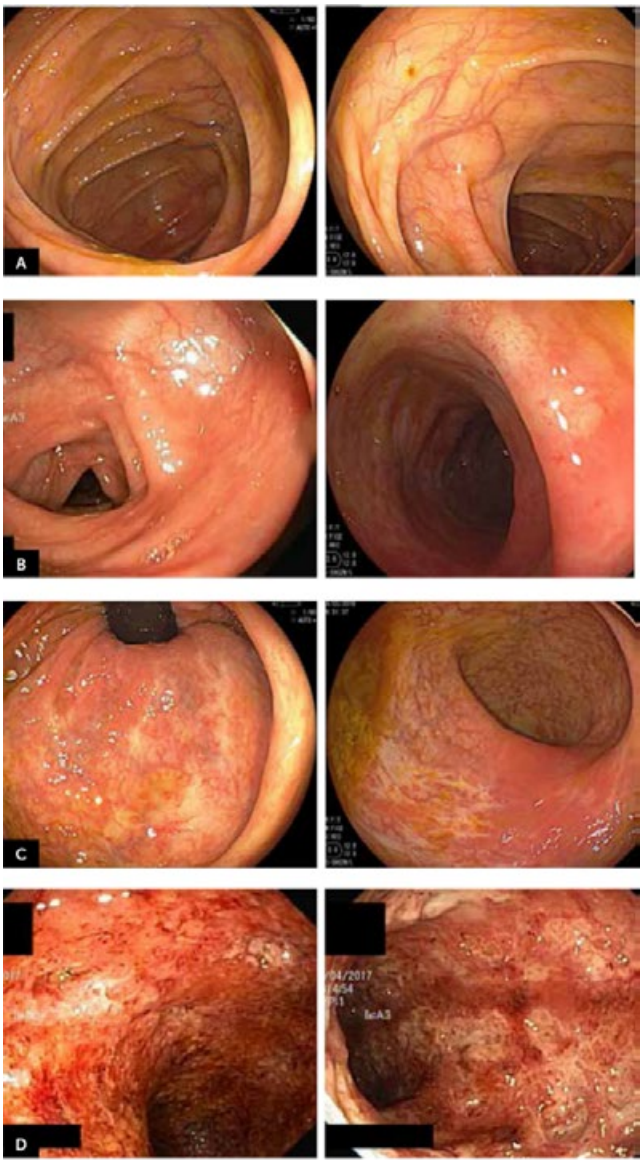
Puntaje endoscópico de Mayo

Puntaje endoscópico de Mayo	
Mayo 0	Normal o inactivo
Mayo 1	Disminuido del patrón vascular, leve friabilidad, eritema de la mucosa
Mayo 2	Ausencia del patrón vascular, friabilidad marcada, erosiones
Mayo 3	Úlceras, sangrado espontáneo

Tomado de Gompertz y Sedano[117]

Figura 34.

Imágenes endoscópicas de colon con diferentes grados de compromiso mucoso clasificados según subscore endoscópico de Mayo



A:Mayo 0. B:Mayo 1. C:Mayo 2. D:Mayo 3. Tomado de Gompertz y Sedano[117]

Otras causas

Se puede presentar pseudosangrado digestivo bajo (HDB) secundario a la presencia de sangre exógena en el TGI, como sangre deglutida posterior a una adenoidectomía, epistaxis, lesiones traumáticas nasofaríngeas, o por confusión con la menarquia o la hematuria.[25] Dentro las causas más comunes y susceptibles de intervención endoscópica se encuentran el sangrado diverticular, las angioectasias y el sangrado pospolipectomía. Otras incluyen colitis isquémica o infecciosa, hemorroides, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis por AINE, pólipos, proctitis por radiación, neoplasias colorrectales, y en un 6 – 23 % son por causa desconocida.[103] Además, existen algunos factores de riesgo para desarrollar HDB como insuficiencia renal, cirrosis hepática, hemoglobina < 7 g/dl, AINE, colonoscopia reciente con polipectomía, proctocolitis/colitis por radiación, cirugías previas, entre otras.[105]

Diagnóstico

Una adecuada anamnesis y un examen físico completo ayudarán a diferenciar los posibles diagnósticos del sangrado. La presentación clínica dependerá de la velocidad y la cantidad de pérdida sanguínea. Así como en HDA, en HDB es igual de importante realizar un abordaje sistemático, reanimación guiada según PALS, estudios de laboratorios, de imágenes o endoscópicos, según sea necesario.[19,20] (ver sección de *Diagnóstico* en HDA).

Anamnesis completa

Se puede manifestar en forma de hematoquecia, melena, sangrado gastrointestinal oculto o una pérdida sanguínea grave. Se debe indagar también por síntomas asociados a HDB, de acuerdo con la posible causa del sangrado[22] (tabla 9 y 10).

Tabla 9.

Anamnesis en HDB

Interrogatorio	Interrogatorio	Revisión por sistemas
*Historia familiar: • HDB, enfermedad inflamatoria Intestinal, poliposis familiar, Sx. Peutz-Jeghers, telangiectasia, divertículo de Meckel	*Historia del niño • Onfalitis • Sepsis neonatal • Onfaloclisis • Cirugía abdominal en el periodo neonatal • Enfermedad hepática o de la coagulación • Uso reciente de antibióticos	• Episodios previos de sangrado del TGI • Noxas de contagio • Exposición a alimentos contaminados (pollo, huevos, leche no pasteurizada) • Previa ingesta de derivados lácteos

Adaptado de Kay[22]

Tabla 10.

Síntomas asociados con HDB

Cantidad de sangre perdida	Apariencia del sangrado	Características de las heces	Dolor	Patología
Leve	Rojo	Duras	Sí (anorrectal)	Fístula anal
Leve - moderado	Rojo	Blandas	Variable (abdominal)	APLV, colitis, infecciones, síndrome hemolítico urémico
Leve - moderado	Rojo	Normales, cubiertas con sangre	No	Pólipos
Moderado	Rojo - melena	Normales	Sí (abdominal)	Púrpura de Henoch-Schönlein
Moderado	Rojo - melena, "gelatina de grosella"	Normales	Sí (abdominal)	Invaginación
Moderado	Rojo - melena	Blandas	Sí (abdominal)	Enterocolitis por enfermedad de Hirschsprung
Severo	Rojo - melena	Normales	No	Divertículo de Meckel

Modificado de Kleinman et a.[21]

De igual forma, se debe indagar por alimentos o medicamentos que pueden generar un aspecto en las heces de tipo sanguinolento, melenas o hematoquecia, como colorantes artificiales, tomate, remo-

lacha, espinaca, chocolate oscuro, uvas, moradas y arándanos, o el uso de medicamentos como el hierro y el salicilato de bismuto.[128,137]

En caso de dudas, un estudio en heces podría esclarecer el origen de la coloración. Sin embargo, estos estudios pueden tener poca sensibilidad y especificidad, por lo que no se deben utilizar de forma rutinaria. Las carnes rojas, el tomate, la cereza, el brócoli, el coliflor, entre otros vegetales, tienen peroxidasa que pueden dar falsos positivos. Así mismo, las dosis elevadas de vitamina C, las muestras de heces secas o el uso reactivos obsoletos pueden dar falsos negativos.[119]

Exploración física

Los hallazgos en el examen físico son fundamentales para orientar la causa del sangrado. Se debe hacer énfasis en el examen físico abdominal, la región perianal, la piel y las membranas mucosas. La presencia de fiebre sugiere enfermedad infecciosa o inflamatoria, mientras que el retraso en el crecimiento o el retraso puberal sugieren enfermedad crónica como la enfermedad inflamatoria intestinal (tabla 11).[21]

Tabla 11.

Hallazgos principales de causas HVDB

Características	**Descripción**
Valoración Inicial	Evaluar signos vitales y estabilidad hemodinámica, presión de pulso, gasto urinario, etc.
Estado general	Evaluar apariencia, presencia de fiebre y estado mental
Cabeza y cuello	Evaluar presencia de iritis/uveítis anterior
Abdomen	Evaluar hepatoesplenomegalia, ascitis, dilatación venosa colateral, signo de medusa, masa abdominal
Perineal/rectal	Evaluar fisuras, fístulas, anormalidades rectales, hemorroides, masa rectal en el tacto rectal, abscesos, plicomas
Piel	Evaluar eczema, púrpura, ictericia, eritema palmar, telangiectasia, eritema nodoso, hiperpigmentación, hiperqueratosis
Articulaciones	Artritis
Crecimiento	Fallo de medro

Modificado de Kleinman et al.[21]

Modalidades de diagnóstico

Laboratorios

Van dirigidos a completar la historia clínica y el examen físico del paciente. Se podrá realizar hemograma completo para descartar anemia (deficiencia de hierro, patología crónica) e hipereosinofilia (alergia/parasitosis), pruebas de coagulación, transaminasas, bilirrubinas, proteínas totales y diferenciales, función renal y uroanálisis si se sospecha enfermedad renal subyacente. En caso de hematoquecia o melenas es recomendable realizar cultivo de heces.[21]

La prueba de Apt-Downey se creó con el objetivo de diferenciar la hemoglobina materna de la fetal (HbF). Su principio se basa en que la HbF, a diferencia de la hemoglobina adulta (HbA), es resistente a la desnaturalización alcalina cuando se expone al hidróxido de sodio (NaOH). Los criterios para tener en cuenta en la prueba son el color resultante de la desnaturalización alcalina y el tiempo necesario para obtener este cambio. El hemolizado de HbA cambia de forma muy rápida de rosado a negro al añadir el NaOH; en cambio, el de HbF hace un cambio más lento a marrón claro.[113]

Radiológicos

Si la historia clínica del paciente y los hallazgos positivos al examen físico sugieren proceso obstructivo o isquémico, se debe realizar radiografía simple de abdomen en decúbito supino y en posición vertical, para descartar niveles hidroaéreos, dilatación de asas intestinales o neumoperitoneo.[21]

Ultrasonografía

La ecografía abdominal se realiza cuando se sospecha un trastorno abdominal agudo con obstrucción o isquemia, masa abdominal o invaginación intestinal. También se indica junto con el Doppler portal, ante la sospecha de hipertensión portal.[120]

Tomografía axial computarizada (TAC), angiografía y resonancia magnética
La TAC y la resonancia magnética deben reservarse para los casos en los que se sospechen lesiones ocupantes de espacio relacionadas con hemorragias ocultas o complejas malformaciones vasculares. La tomografía computarizada de abdomen y pelvis podría ser útil en casos de hematoquecia secundaria a divertículo de Meckel. La angiografía, por su parte, podría identificar otras fuente de HD.[121]

Anoscopia
Es el examen de elección en pacientes pediátricos con hematoquecia sugestiva de origen anal o rectal, ya que permite un rápido diagnóstico de fisura anal.[21]

Proctosigmoidoscopia
Es un procedimiento inicial en niños con hematoquecia y sospecha de origen rectosigmoideo. Ayuda a detectar fisuras anales, pólipos y colitis. Se puede realizar bajo sedación y permite realizar biopsias durante el procedimiento, lo cual es importante para el análisis de microbiología y patología.[2]

Colonoscopia
Es la intervención temprana más común realizada en pacientes con HDB. Consiste en la introducción de manera retrógrada del colonoscopio desde el recto hasta el ciego, lo que facilita el clipaje, la ligadura con banda, el uso de polvos hemostáticos y la terapia térmica en caso de identificar la causa del sangrado. Sin embargo, más del 50 % de las colonoscopias tempranas (primeras 24 horas) no redujeron el sangrado ni disminuyeron la mortalidad entre pacientes.[103,106]

Enteroscopia
Es el procedimiento indicado en sangrados localizados en intestino delgado y complicaciones de síndromes polipoides. Puede tener uno o

dos balones. Es un procedimiento seguro; sin embargo, se debe realizar por médicos con formación especial.[21]

Videocápsula endoscópica
Mencionado previamente en la sección *Diagnóstico* de HDA.

Manejo de la hemorragia digestiva baja (HDB)

El tratamiento, dada la diversidad del origen, dependerá de la causa que es la que determina la actitud a tomar.

Manejo inicial

Como se mencionó previamente, en todo paciente con HD se debe realizar un enfoque sistemático, como lo indica el soporte vital avanzado pediátrico[9] (remítase a la sección de *Manejo* de HDA). Respecto a la transfusión de hemoderivados en el paciente que cursa HDB, en caso de Hg menor a 8 mg/dl o descenso agudo de 2 g, requerirá transfusión de glóbulos rojos. En caso de sangrado activo y coagulopatía asociada, se debe considerar transfusión de plasma fresco congelado; en pacientes con trombocitopenias menor a 30 000 se requerirá transfusión de plaquetas.[9]

Manejo quirúrgico

La laparotomía exploratoria debe considerarse como una medida de manejo excepcional, indicada únicamente después de haber agotado todas las estrategias y esfuerzos posibles para localizar el sitio de sangrado. Siempre que la condición médica del paciente lo permita, las

medidas diagnósticas iniciales deben ser radiológicas o endoscópicas. En general, las medidas quirúrgicas deben indicarse en aquellos pacientes con patologías que no se beneficien del manejo endoscópico.[98]

Enfoque del paciente estable

A diferencia del paciente inestable, aquí no se requiere de una intervención de emergencia. Sin embargo, también será necesario evaluar los requerimientos de transfusión de hemocomponentes previamente mencionado. El tratamiento es amplio y debe ser dirigido hacia la patología específica que esté causando la hemorragia.

Endoterapia, hemostasia mecánica (clips y ligaduras) y agentes hemostáticos tópicos

Mencionado previamente en la sección de *Manejo* de HDA.

Angiectasias

El plasma argón está recomendado como primera línea para la angiectasia, tanto en la HDA como en la HDB. Esta terapéutica se relaciona con tasas más bajas de complicaciones y menor requerimiento de hemotransfusión en comparación con otras intervenciones.[4,98]

Sangrado tardío pospolipectomía

Se recomienda el uso de terapia mecánica, ya sea como monoterapia o en combinación con coagulación térmica de contacto, como primera línea de manejo al tratarse de sangrado tardío pospolipectomía.[98]

Referencias

1. Riga DC, Villarruel J, Vinuesa F, González L, Rubin J, Ninomiya I, et al. Consenso Nacional de Urgencias Endoscópicas en Pediatría 2016. Guía de diagnóstico y tratamiento. doi: 10.5546/aap.2017.S1
2. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. Am J Gastroenterol [Internet]. 2021 May;116(5):899–917. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2021/05000/acg_clinical_guideline__upper_gastrointestinal_and.14.aspx
3. Wang XJ, Shi YP, Wang L, Li YN, Xu LJ, Zhang Y, et al. Clinical characteristics of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding and the effect of endoscopic hemostasis. World J Clin Cases [Internet]. 2024 Mar 3;12(9):1597. Disponible en: /pmc/articles/PMC10989432/
4. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(10):a1–46. doi: 10.1055/s-0034-1393172
5. Rubio MN, Calderón VV, Casasnovas AB. Hemorragia digestiva alta y baja en edad pediátrica. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ergon; 2021. p. 95–114.
6. Martínez-Alcalá A, Mönkemüller K. Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. 2018 Jul;28(3):307–20. doi: 10.1016/j.giec.2018.02.004
7. Calabuig Sánchez M, Ramos Espada JM a. Hemorragia digestiva alta: protocolo diagnóstico-terapéutico. An Pediatr (Engl

Ed) [Internet]. 2002 Jan;57(5):466–71. doi: 10.1016/S1695-4033(02)77966-6

8. Castro AMM, Gorozabel MSS, Cedillo SRQ, López LMP. VEDA terapéutica en hemorragia digestiva alta. RECIMUNDO [Internet]. 2020 Feb 12;4(1):142–51. doi: 10.26820/recimundo/4.(1).enero.2020.152-161
9. Association AH. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual (Spanish) [Internet]. American Heart Association, Incorporated; 2021. Disponible en: https://books.google.com.co/books?id=xsGbzgEACAAJ
10. Cañamares-Orbís P, Chan FKL. Endoscopic management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2019 Oct;42–43. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.001
11. Bancroft J, Dietrich C, Gilger M, Integlia M. Upper endoscopic findings in children with hematemesis. Gastrointest Endosc. 2003;57(5 Suppl):AB121.
12. Freedman SB, Stewart C, Rumantir M, Thull-Freedman JD. Predictors of clinically significant upper gastrointestinal hemorrhage among children with hematemesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2012 Jun;54;54(6):737–43. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182417a47
13. Attard TM, Miller M, Pant C, Kumar A, Thomson M. Mortality associated with gastrointestinal bleeding in children: A retrospective cohort study. World J Gastroenterol [Internet]. 2017 Mar 3;23(9):1608. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1608
14. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortality. Digestion [Internet]. 2011 Aug;84(2):102–13. doi: 10.1159/000323958

15. Jairath V, Martel M, Logan RFA, Barkun AN. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. Canadian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2012;26(8):537. doi: 10.1155/2012/862905
16. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am J Gastroenterol [Internet]. 2009 [citado el 16 de mayo de 2024];104(7):1633–41. doi: 10.1038/ajg.2009.164
17. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. 2011 Oct;21(4):567–81. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.004
18. Cohen SA, Oliva S. Capsule endoscopy in children. Front Pediatr [Internet]. 2021 Aug 13;9. doi: 10.3389/fped.2021.664722
19. Hurtado CW, Li BUK. The NASPGHAN Fellows Concise Review of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Second Edition [Internet]. NASPGHAN; 2017. Disponible en: https://books.google.com.co/books?id=lTBCvgAACAAJ
20. Martínez-González J, Téllez Villajos L, Aicart-Ramos M, Crespo Pérez L, Graus Morales J, Boixeda de Miguel D, et al. Cápsula endoscópica y hemorragia digestiva de origen oscuro: ¿importa la forma de presentación? Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 Feb;38(2):47–53. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.09.004
21. Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL. Walker's pediatric gastrointestinal disease: physiology, diagnosis, management. Raleigh: PMPH-USA; 2018.

22. Sahn B, Mamula P, Friedlander JA. 13 - Gastrointestinal Hemorrhage. En: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Sixth Edition) [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 125-134.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-67293-1.00013-X
23. Thomson MA, Leton N, Belsha D. Acute upper gastrointestinal bleeding in childhood: development of the Sheffield scoring system to predict need for endoscopic therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2015 May;60(5):632–6. doi: 10.1097/MPG.0000000000000680
24. Fox VL. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2000;29(1):37–66. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70107-2
25. Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. Radiographics [Internet]. 2011 May 4;31(3). doi: 10.1148/rg.313105206
26. Jovel-Banegas LE, Cadena-León JF, Cázares-Méndez JM, Ramírez-Mayans JA, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón FE, et al. Sangrado de tubo digestivo en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Acta Pediatr de Mex. 2013;34(5):280–7.
27. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2017 Jan;64(1):133–53. doi: 10.1097/MPG.0000000000001408
28. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. Gastrointest Endosc. 2017 May;85(5):936-944.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.08.049

29. Orpen-Palmer J, Stanley AJ. Update on the management of upper gastrointestinal bleeding. BMJ Med [Internet]. 2022 Sep;1(1):e000202. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000202
30. Mamula P, Kamath BM, Liacouras CA. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. Tech Gastrointest Endosc. 2002 Oct;4(4):181–7.
31. Yano T, Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Iwamoto M, Hayashi Y, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). Gastrointest Endosc. 2008 Jan;67(1):169–72. doi: 10.1016/j.gie.2007.08.005
32. Suzuki T, Matsushima M, Okita I, Ito H, Gocho S, Tajima H, et al. Clinical utility of double-balloon enteroscopy for small intestinal bleeding. Dig Dis Sci [Internet]. 2007 Aug;52(8):1914–9. doi: 10.1007/s10620-007-9749-9
33. Lo SK, Mehdizadeh S. Therapeutic uses of double-balloon enteroscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. 2006 Apr;16(2):363–76. doi: 10.1016/j.giec.2006.03.002
34. De Ridder L, Mensink PBF, Lequin MH, Aktas H, De Krijger RR, Van Der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. Gastrointest Endosc [Internet]. 2012 Jan;75(1):87–94. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.036
35. Nayana G, Sai R, Murphy S, Ben T. Double Balloon Enteroscopy: The Growing Indications and Experience. Med Res Arch [Internet]. 2017 Nov 15;5(11). doi: 10.18103/mra.v5i11.1559
36. Ali R, Wild D, Shieh F, Diehl DL, Fischer M, Tamura W, et al. Deep enteroscopy with a conventional colonoscope: initial multicenter study by using a through-the-scope balloon catheter system. Gastrointest Endosc [Internet]. 2015 Nov;82(5):855–60. doi: 10.1016/j.gie.2015.04.037

37. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, Jacob H, Shreiver R, Kadirkamanathan S, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. Gastroenterology [Internet]. 2000 Dec;119(6):1431–8. doi: 10.1053/gast.2000.20844
38. Urs AN, Martinelli M, Rao P, Thomson MA. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2014 Feb;58(2):204–12. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2014/02000/diagnostic_and_therapeutic_utility_of.17.aspx
39. Yokoyama K, Yano T, Kumagai H, Mizuta K, Ono S, Imagawa T, et al. Double-balloon enteroscopy for pediatric patients: Evaluation of safety and efficacy in 257 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2016 Jul;63(1):34–40. doi: 10.1097/MPG.0000000000001048
40. Broide E, Shalem T, Richter V, Matalon S, Shirin H. The safety and feasibility of a new through-the-scope balloon-assisted enteroscopy in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. e 2020 Jul ;71(1):E6–11. doi: 10.1097/MPG.0000000000002706
41. PENTAX Medical. NaviAidTM AB Advancing Balloon. PENTAX Medical (EMEA) [Internet]. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.pentaxmedical.com/pentax/en/95/1/NaviAid-AB-Advancing-Balloon
42. Beg S, Wronska E, Araujo I, González Suárez B, Ivanova E, Fedorov E, et al. Use of rapid reading software to reduce capsule endoscopy reading times while maintaining accuracy. Gastrointest Endosc. 2020 Jun;91(6):1322–7. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.026
43. Cave DR, Fleischer DE, Leighton JA, Faigel DO, Heigh RI, Sharma VK, et al. A multicenter randomized comparison of

the Endocapsule and the Pillcam SB. Gastrointest Endosc. 2008 Sep;68(3):487–94.

44. OLYMPUS. ENDOCAPSULE 10 System. Cápsula endoscópica | Endocapsule 10 System | Sistemas Médicos de Olympus [Internet]. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.olympus.es/medical/es/Productos-y-soluciones/Productos/Product/EC-10.html
45. Medtronic (CO). Cápsula PillCamTM SB 3. Sistema PillCamTM SB3 | Medtronic (CO) [Internet]. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.medtronic.com/covidien/es-co/products/capsule-endoscopy/pillcam-sb-3-system.html
46. Rey JF, Repici A, Kuznetsov K, Boyko V, Aabakken L. Optimal preparation for small bowel examinations with video capsule endoscopy. Dig Liver Dis. 2009 Jul;41(7):486–93. doi: 10.1016/j.dld.2008.09.016
47. Melmed GY, Lo SK. Capsule Endoscopy: Practical Applications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 May;3(5):411–22. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00019-4
48. Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy in 2005: Facts and perspectives. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006 Feb;20(1):23–39. doi: 10.1016/j.bpg.2005.08.002
49. Preud'Homme DL, Michail S, Hodges C, Milliken T, Mezoff AG. Use of Wireless Capsule Endoscopy in the Management of Severe Henoch-Schonlein Purpura. Pediatrics [Internet]. 2006 Sep;118(3):e904–6. doi: 10.1542/peds.2005-3111
50. Thomson M, Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Swain P, Eltumi M, Heuschkel R, et al. Wireless capsule endoscopy in children: a study to assess diagnostic yield in small bowel disease in paediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2007 Feb;44(2):192–7. doi: 10.1097/01.mpg.0000252196.91707.ff

51. Cohen SA, Klevens AI. Use of Capsule Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Patients, Based on Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):490–6.
52. Gurudu SR, Leighton JA. Obscure gastrointestinal bleeding--the role of endoscopy. MedGenMed. 2006 May 11;8(2):38. PMID: 16926777; PMCID: PMC1785185.
53. Redondo-Cerezo E, Pérez-Vigara G, Pérez-Sola A, Gómez-Ruiz CJ, Chicano MV, Sánchez-Manjavacas N, et al. Diagnostic yield and impact of capsule endoscopy on management of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. Dig Dis Sci [Internet]. 2007 May 14;52(5):1376–81. doi: 10.1007/s10620-006-9605-3
54. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2005 Oct;22(7):595–604. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x
55. de Leusse A, Vahedi K, Edery J, Tiah D, Fery-Lemonnier E, Cellier C, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? Gastroenterology. 2007 Mar;132(3):855–62. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.002
56. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. Gastroenterology. 2004 Mar;126(3):643–53. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.057
57. Kavin H, Berman J, Martin TL, Feldman A, Forsey-Koukol K. Successful wireless capsule endoscopy for a 2.5-year-old child: obscure gastrointestinal bleeding from mixed, juvenile, capillary hemangioma-angiomatosis of the jejunum.

Pediatrics [Internet]. 2006 Feb;117(2):539–43. doi: 10.1542/peds.2005-0710

58. de Araujo Sant AMG, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. Clini Gastroenterol Hepatol. 2005 Mar;3(3):264–70. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00715-3
59. Enns R, Mergener K, Brandabur J, Schembre D, Remedios M, Appleyard M. Capsule endoscopy (CE): A multicenter, international review and comparison of capsule studies done in three different tertiary-care centers. Gastrointest Endosc. 2003;58(3 Suppl):AB101.
60. Swain P. Wireless capsule endoscopy and Crohn's disease. Gut [Internet]. 2005 Mar;54(3):323–6. doi: 10.1136/gut.2004.047282
61. Pasha SF, Pennazio M, Rondonotti E, Wolf D, Buras MR, Albert JG, et al. Capsule retention in Crohn's disease: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(1):33–42. doi: 10.1093/ibd/izz083
62. Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Gu JL, Hu YB, Xiao SD. Clinical application of wireless capsule endoscopy in pediatric patients for suspected small bowel diseases. Eur J Pediatr [Internet]. 2007 Aug 14;166(8):825–9. doi: 10.1007/s00431-006-0331-9
63. Carey EJ, Heigh RI, Fleischer DE. Endoscopic capsule endoscope delivery for patients with dysphagia, anatomical abnormalities, or gastroparesis. Gastrointest Endosc [Internet]. 2004 Mar;59(3):423–6. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02683-x
64. Goldfarb NI, Pizzi LT, Fuhr Jr JP, Salvador C, Sikirica V, Kornbluth A, et al. Diagnosing Crohn's disease: an economic analysis comparing wireless capsule endoscopy with traditional diagnostic procedures. Dis Manag. 2004;7(4):292–304. doi: 10.1089/dis.2004.7.292

65. Almashhrawi AA, Rahman R, Jersak ST, Asombang AW, Hinds AM, Hammad HT, et al. Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: A meta-analysis. World J Metaanal. 2015;3(1):4. doi: 10.13105/wjma.v3.i1.4
66. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B, Alhazzani W. Prophylactic endotracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopy: a systematic review and meta-analysis. Saudi J Med Med Sci. 2017;5(3):201–9. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_95_17
67. Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P, Trivedi V, James PD, Kelly EM, et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: A systematic review and meta-analysis. JGH Open [Internet]. 2019 Feb 1;4(1):22–8. doi: 10.1002/jgh3.12195
68. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Endoscopy [Internet]. 2021 Mar 1;53(3):300–32. doi: 10.1055/a-1369-5274
69. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. Am J Gastroenterol [Internet]. 2004 Apr;99(4):619–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04073.x
70. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006 Jun;101(6):1211–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00582.x
71. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Lainé MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with

acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. Gastrointest Endosc [Internet]. 2002;56(2):174–9. doi: 10.1016/s0016-5107(02)70174-0

72. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2011 Jul;34(2):166–71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04708.x
73. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eur J Haematol [Internet]. 2020 Feb 1;104(2):79–87. doi: 10.1111/ejh.13348
74. Navarrete García C. Tips and Tricks - Endoscopia Terapéutica. 1st ed. 2023;1:1-96.
75. Cortés P. Clasificación de Forrest. Gastroenterol Latinoam. 2010;21(1):59–62.
76. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 Jan;7(1):33–47. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.016
77. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauthier M, Lapierre G, Farrell CA. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med [Internet]. 1992;20(1):35–42. doi: 10.1097/00003246-199201000-00013
78. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. Gastrointest Endosc [Internet]. 2000;52(6):721–4. doi: 10.1067/mge.2000.108040
79. Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Imao Y, Aoki K, Morita Y, et al. Short-term and long-term benefits of endoscopic hemoclip application for Dieulafoy's lesion in the upper GI tract.

Gastrointest Endosc [Internet]. 2003 May 1;57(6):653–6. doi: 10.1067/mge.2003.183

80. Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Morozumi K, Abe T, Ishida H, et al. Endoscopic hemoclipping for upper GI bleeding due to Mallory-Weiss syndrome. Gastrointest Endosc [Internet]. 2001;53(4):427–30. doi: 10.1067/mge.2001.111774
81. Chung IK, Kim EJ, Hwang KY, Kim SH, Park SH, Lee MH, et al. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. Endoscopy [Internet]. 2002;34(6):474–9. doi: 10.1055/s-2002-32000
82. Hachisu T. Evaluation of endoscopic hemostasis using an improved clipping apparatus. Surg Endosc [Internet]. 1988 Mar;2(1):13–7. doi: 10.1007/BF00591392
83. Lai YC, Yang SS, Wu CH, Chen TK. Endoscopic hemoclip treatment for bleeding peptic ulcer. World J Gastroenterol [Internet]. 2000 Feb 2;6(1):53. doi: 10.3748/wjg.v6.i1.53
84. Binmoeller KF, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic hemoclip treatment for gastrointestinal bleeding. Endoscopy [Internet]. 1993;25(2):167–70. doi: 10.1055/s-2007-1010277
85. Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc [Internet]. 1999;49(1):13–8. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70439-6
86. Gevers AM, De Goede E, Simoens M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. Gastrointest Endosc. 2002;55(4):466–9. doi: 10.1067/mge.2002.112613

87. Yeh RW, Kaltenbach T, Soetikno R. Endoclips. Tech Gastrointest Endosc [Internet]. 2006 Jan 1;8(1):2–11. doi: 10.1016/j.tgie.2005.12.002
88. Park CH, Sohn YH, Lee WS, Joo YE, Choi SK, Rew JS, et al. The usefulness of endoscopic hemoclipping for bleeding Dieulafoy lesions. Endoscopy [Internet]. 2003 May 1;35(5):388–92. doi: 10.1055/s-2003-38780
89. Huang SP, Wang HP, Lee YC, Lin CC, Yang CS, Wu MS, et al. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. Gastrointest Endosc [Internet]. 2002;55(7):842–6. doi: 10.1067/mge.2002.124560
90. Sulz MC, Bertolini R, Frei R, Semadeni GM, Borovicka J, Meyenberger C. Multipurpose use of the over-the-scope-clip system ("Bear claw") in the gastrointestinal tract: Swiss experience in a tertiary center. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 Nov 21;20(43):16287–92. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16287
91. Kay MH, Wyllie R. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2007 Aug;45(2):157–71. doi: 10.1097/MPG.0b013e31809502bf
92. Wright R, Abrajano C, Koppolu R, Stevens M, Nyznyk S, Chao S, et al. Initial results of endoscopic gastrocutaneous fistula closure in children using an over-the-scope clip. J Laparoendosc Adv Surg Tech A [Internet]. 2015 Jan 1;25(1):69. doi: 10.1089/lap.2014.0379
93. Tran P, Carroll J, Barth BA, Channabasappa N, Troendle DM. Over the Scope Clips for Treatment of Acute Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding in Children Are Safe and Effective. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018 Oct;67(4):458–63. doi: 10.1097/MPG.0000000000002067

94. Richter-Schrag HJ, Glatz T, Walker C, Fischer A, Thimme R. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 Nov 11;22(41):9162. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9162
95. Kondo T, Mori H, Kobara H, Nishiyama N, Kondo S, Okada H, et al. Application of over-the-scope clip for massive duodenal ulcer bleeding in a 4-year-old boy weighing 7.8 kg. Endoscopy [Internet]. 2018 Feb 1;50(2):E46–7. doi: 10.1055/s-0043-120520
96. Chan SM, Lau JY. ¿Can we now recommend OTSC as first-line therapy in case of non-variceal upper gastrointestinal bleeding? Endosc Int Open [Internet]. 2017 Sep;5(9):E883. doi: 10.1055/s-0043-111722
97. Zeng F, Du L, Ling L. Lactate level as a predictor of outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med [Internet]. 2024 Jan 24;27(3). doi: 10.3892/etm.2024.12401
98. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy [Internet]. 2021 Aug 1;53(8):850–68. doi: 10.1055/a-1496-8969
99. Mönkemüller K, Martínez-Alcalá A, Schmidt AR, Kratt T. The use of the over the scope clips beyond its standard use: a pictorial description. Gastrointest Endosc Clin N Am [Internet]. 2020 Jan 1;30(1):41–74. doi: 10.1016/j.giec.2019.09.003
100. Shah MP, Saleem S, Attar B, Cui C, Mutneja H. Hemospray versus conventional therapy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Cureus [Internet]. 2024 Feb 27;16(2). doi: 10.7759/cureus.55079

101. Schluckebier D, Afzal NA, Thomson M. Therapeutic upper gastrointestinal endoscopy in pediatric gastroenterology. Front Pediatr [Internet]. 2021 Feb 25;9:715912. doi: 10.3389/fped.2021.715912
102. Cook Medical brings Hemospray® to U.S. physicians to treat gastrointestinal bleeds [Internet]. 2018 [citado 2024 Sep 21]. Disponible en: https://www.cookmedical.com/newsroom/hemospray-to-us-physicians/
103. Mujtaba S, Chawla S, Massaad JF. Diagnosis and management of non-variceal gastrointestinal hemorrhage: a review of current guidelines and future perspectives. J Clin Med [Internet]. 2020 Feb 1;9(2). doi: 10.3390/jcm9020402
104. Parker DR, Luo X, Jalbert JJ, Assaf AR. Impact of upper and lower gastrointestinal blood loss on healthcare utilization and costs: a systematic review. J Med Econ [Internet]. 2011 Jun;14(3):279–87. doi: 10.3111/13696998.2011.571328
105. Tintinalli JESMR. Tintinalli: medicina de urgencias. Mexico: McGraw Hill; 2011.
106. Cañamares-Orbís P, Lanas Arbeloa Á. New trends and advances in non-variceal gastrointestinal bleeding—series II. J Clin Med [Internet]. 2021 Jul 2;10(14). doi: 10.3390/jcm10143045
107. Vera JMR, Martín Ml, García AA, Orozco JMP, Oliva SED. Caracterización del sangrado digestivo bajo en niños. Acta Med Cent. 2015;9(1):1–7.
108. Shaddy RE, Denne SC. Clinical report--guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics [Internet]. 2010 Apr;125(4):850–60. doi: 10.1542/peds.2010-0082
109. Bonilla Cabana E, Ramírez Sandí L, Rojas Masís P, Zúñiga Alemán B. Enterocolitis necrotizante. Med Legal Costa Rica. 2020;37(2):63–70.

110. Sanz-Gadea BM, Gascón CU, Carrera MS, Sánchez JM, La Calle M de CV. The vomiting infant: when should intestinal volvulus be suspected? An Pediatr. 2018;89(2):109-11. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.04.006
111. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frias R, Becker-Cuevas DJ, Boggio-Marzet CG, Delgado-Carbajal L, et al. Consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Rev Gastroenterol Mex. 2022;87(2):235–50. doi: 10.1016/j.rgmx.2022.03.007
112. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, et al. Tratamiento de la fisura anal: algoritmo de actuación. Documento de consenso de la Asociación Española de Coloproctología y la Sección de Coloproctología de la Asociación Española de Cirujanos. Cir Esp [Internet]. 2018 May 1;96(5):260–7. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.007
113. Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. Am J Public Health [Internet]. 1999;89(1):98–101. DOI: 10.2105/ajph.89.1.98
114. Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors: A commentary on the second edition. Cancer. 1990;66(10):2162–7.
115. Candelario Carlos CL. II Jornada de formación continua en Gastroenterología y Patología. 2021 [citado 2024 May 20]. Caracterización de los pólipos en el colon en la práctica clínica y su implicación terapéutica. Disponible en: https://www.sapd.es/documents/uploads/Presentacion-Polipos1.pdf
116. Fernando Vera-Chamorro J, Sánchez-Franco C, Vargas-Sandoval M, Victoria Mora-Quintero D, Pablo Riveros-López J, Sarmiento-Quintero F, et al. Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Rev Colomb

Gastroenterol [Internet]. 2023 Oct 2;38(Supl No. 1):1–75. doi: 10.22516/25007440.943

117. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Condes. 2019 Jul 1;30(4):273–82. doi: 10.1016/j.rmclc.2019.06.002
118. Leung AKC, Wong AL. Lower gastrointestinal bleeding in children. Pediatr Emerg Care [Internet]. 2002 Aug;18(4):319–23. doi: 10.1097/00006565-200208000-00022
119. Strong C. How should risks and benefits be balanced in research involving pregnant women and fetuses? IRB [Internet]. 2011 Nov;33(6):1. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3250987/
120. Vasavada P. Ultrasound evaluation of acute abdominal emergencies in infants and children. Radiol Clin North Am [Internet]. 2004 Mar;42(2):445–56. doi: 10.1016/j.rcl.2004.01.003
121. Ku GD la C, Nelson E, Calderon R, Hemmati P, Kim B. Meckel's enterolith causing small bowel obstruction: a useful solution to a unique problem. Cureus [Internet]. 2021 Jun 26;13(6). doi: 10.7759/cureus.15934

Parte

III

Parte III

1.

Estreñimiento funcional en escolares y adolescentes entre los 4 y 18 años: puesta al día

Carlos Alberto Velasco Benítez
Daniela Alejandra Velasco Suárez

Introducción

En 2022[1] y 2023[2], el Grupo Functional International Digestive Epidemiological Research Survey (FINDERS) publicó, en Latino e Iberoamérica, un par de textos que esbozan temas sobre los principales trastornos del eje cerebro-intestino (TECI) propuestos por los Criterios de Roma IV. El más frecuente de los TECI es el *estreñimiento funcional* (EF). En este capítulo se describe su definición, su epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento en escolares y adolescentes entre los 4 y 18 años, basados en la experiencia de los integrantes del FINDERS.

Definición

Según los criterios de Roma IV en escolares y adolescentes[3], y luego de una evaluación adecuada de síntomas que no se explican completamente por otra afección médica, la definición de estreñimiento funcional debe incluir dos o más de los siguientes síntomas al menos una vez por semana durante un mínimo de un mes, sin que haya criterios suficientes para pensar en un síndrome del intestino irritable:

- Dos o menos heces por semana en un niño por encima de los 4 años.
- Al menos un episodio de incontinencia fecal por semana.
- Historia de posturas retentivas o retención voluntaria excesiva de heces.
- Historia de heces dolorosas o duras.
- Presencia de una gran masa fecal en el recto.
- Historia de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro.

Al realizar un subanálisis de los resultados de Saps et al.[4] obtenidos de 382 escolares y adolescentes colombianos (13,8 +/- 2,5 años, 67,0 % femeninos, 96,3 % colegios públicos) con estreñimiento funcional, según los criterios de Roma IV, más de la mitad presentaron síntomas como historia de heces dolorosas y dos o menos heces por semana (tabla 1).

Tabla 1.

Frecuencia de síntomas en escolares y adolescentes colombianos con estreñimiento funcional según los criterios de Roma IV (1 vez/semana x 1 mes)

Síntomas	**n %**
Historia de heces dolorosas	274 (71,7)
Dos o menos heces por semana	253 (66,2)
Historia de posturas retentivas o retención voluntaria excesiva de heces	159 (41,6)
Historia de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro	112 (29,3)
Historia de heces duras (Bristol 1 o 2)	97 (25,4)
Presencia de una gran masa fecal en el recto	57 (14,9)
Al menos un episodio de incontinencia fecal por semana	19 (5,2)

n = 382. Adaptado de Saps et al.[4]

Epidemiología

Según los criterios de Roma IV, la prevalencia del estreñimiento funcional en Norteamérica, Suramérica y Europa ha sido reportada entre un 7,5 % y 14,4 % (tabla 2) y, según los criterios de Roma III, entre un 6,2 % y 15,9 % en países latinoamericanos (Colombia, El Salvador, Ecuador, Panamá, México, Nicaragua y Argentina).[5-13]

Tabla 2.

Prevalencia de estreñimiento funcional según los criterios de Roma IV en diversos países

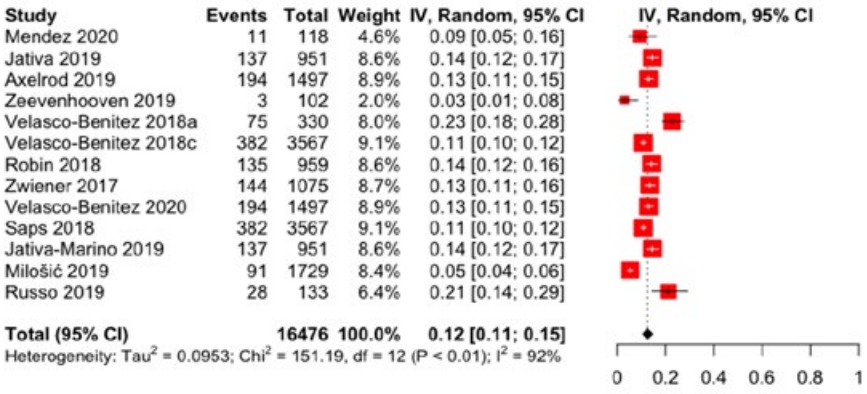
Autor	País	N	Colegio (público)	Edad (años)	Sexo (femenino)	Prevalencia
Saps et al.[4]	Colombia	3567	78,8 %	13,7 +/- 2,4	56,5 %	10,7 %
Strisciuglio et al.[14]	Croacia, Grecia, Israel, Italia, Macedonia, Serbia	4492	100 %	7,3 +/- 1,6 (4 – 9) 13,1 +/- 2,3 (10 – 17)	53,0 % (4 – 9) 57,6 % (10 – 17)	7,5 % (4 – 9) 13,7 % (10 – 17)
Robin et al.[15]	Estados Unidos	959	Online CINT USA, Inc.	4 – 18	53,2 %	14,1 %
Baaleman et al.[16]	Colombia	96	100 %	15,2 +/- 1,7	54,0 %	13,5 %
Cenni et al.[17]	Italia	740	100 %	7,0 +/- 1,7 (4 – 9) 13,3 +/- 2,5 (10 – 17)	50,1 % (4 – 9) 56,6 % (10 – 17)	13,9 % (4 – 9) 10,3 % (10 – 17)
Játiva et al.[18]	Ecuador	951	53,2 %	11,2 +/- 1,8	39 %	14,4 %
Baaleman et al.[19]	Colombia	118	100 %	15,0 +/- 1,8	41,5 %	9,3 – 13,6 %

Adaptado de Saps et al.[4]

La revisión sistemática y el metaanálisis de Velasco-Benítez et al.[20], que determinó la prevalencia de los trastornos del eje cerebro-intestino (TECI) en escolares y adolescentes según los criterios de Roma IV, encontró una prevalencia para estreñimiento funcional (EF) del 12 % (IC95 %, 11 – 15 %, I2 92 %) y que la prevalencia de presencia de algún TECI fue mayor en las Américas en comparación con Asia, Europa, África y Oceanía (figura 1).

Figura 1.

Prevalencia de estreñimiento funcional en escolares y adolescentes según los Criterios de Roma IV



Tomado de Velasco-Benítez et al.[21]

Fisiopatología

Son varias las propuestas que se han hecho sobre la fisiopatología de los TECI y sus posibles asociaciones. Algunas de ellas se describen a continuación.

Enfermedad celíaca

La asociación entre enfermedad celíaca (EC) y estreñimiento funcional (EF) es controversial. Fifi et al.[21] indagaron si los niños de la comunidad con EF tienen una mayor prevalencia de EC. Entre el 4 de abril de 2015 y el 25 de abril de 2017, inscribieron 1809 niños de cinco escuelas de Colombia y los examinaron para detectar trastornos del eje cerebro-intestino (TECI), incluido el EF. Para ello, utilizaron cuestionarios recomendados en los criterios de Roma III/IV. Emparejaron a niños

con EF con controles sanos sin TECI y les realizaron pruebas de EC IgA anti-transglutaminasa tisular (tTG-IgA) y detección de IgA total. A aquellos que dieron positivo para tTG-IgA se les realizó genotipo HLA y endoscopia para obtener cuatro muestras de biopsia duodenal para la clasificación de la EC utilizando los criterios de Marsh. El análisis de significancia estadística entre grupos de niños con y sin EF se realizó mediante la prueba exacta de Fisher de dos colas. Al final, encontraron que los pacientes diagnosticados con EF (n = 203) fueron emparejados con 419 controles sanos sin TECI.

La prevalencia global de EC en toda la cohorte fue del 0,6 %. De aquellos con EF, a 1 (0,5 %) se le diagnosticó EC, y a 3 (0,7 %) de los pacientes de control sin TECI se les diagnosticó EC (p = 0,743). Ellos concluyeron que la prevalencia de la EC en esta cohorte fue similar a las estimaciones mundiales. La prevalencia de EC en escolares con EF en Colombia es similar a la de aquellos sin TECI. Por lo tanto, no está indicado realizar pruebas sistemáticas de EF a escolares con EF. Esta recomendación es similar a la dada por Dehghani et al.[22], quienes concluyeron que la frecuencia de EC en niños con EF es ligeramente mayor que en la población general, pero sin diferencias significativas (0,99 % versus 0,6 %; p = 0,64), por lo que la prueba serológica de detección de la EC no se recomienda en niños con EF. Akman et al.[23], en su estudio, diagnosticaron una proporción de EC de 1:28 en niños con EF, por lo que sugieren que se debe considerar el uso de pruebas de detección de EC en niños con EF resistente al tratamiento convencional.

Disfunción del sistema nervioso autónomo e hipermovilidad articular

Velasco-Benítez et al.[24], al evaluar la prevalencia de intolerancia ortostática (IO) e hiperlaxitud articular (HA) en escolares con y sin trastornos del eje cerebro-intestino (TECI) —incluido el EF—, y la disfun-

ción del sistema nervioso autónomo (SNA) en niños con TECI y HA, encontraron que los niños con TECI tuvieron una mayor prevalencia de síntomas de IO, pero no más probabilidades de tener hipotensión ortostática (HO) y síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) en comparación con los niños sin TECI. Los niños con HA no tuvieron una mayor prevalencia de IO, HO y POTS. Sin embargo, Chelimsky et al.[25], a pesar de que no incluyen específicamente en su estudio al EF, sino a varios TECI, sugieren un cambio de paradigma en el concepto de POTS como base fisiológica de muchos síntomas funcionales y recomiendan evaluar a los pacientes pediátricos con quejas gastrointestinales funcionales para detectar comorbilidades no gastrointestinales, como problemas de sueño, fatiga, migraña, mareos y laxitud articular. Ni Saps et al.[26], en un estudio descriptivo de corte transversal, ni Velasco-Benítez et al.[27], en un estudio de casos y controles, lograron determinar la asociación entre HA y la presencia de TECI, incluido el EF, ni ningún factor de riesgo.

Prematuridad y cesárea

Velasco-Benítez et al.[28], para evaluar la asociación entre el modo de parto, la duración de la gestación y los TECI —incluido el EF— en escolares y adolescentes, enviaron cuestionarios por correo a familias de tres ciudades de Colombia. Los padres proporcionaron información sobre el modo de parto, datos demográficos e historial médico. Por su parte, los escolares completaron la versión española del Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma IV. Los datos categóricos se analizaron mediante pruebas exactas de Fisher. Se realizó el cálculo del odds ratio con intervalo de confianza del 95 %.

En total, participaron 1497 niños —535 escolares de 10 a 12 años y 962 adolescentes de 13 a 18 años—. Para los participantes nacidos mediante parto por cesárea, no hubo un aumento significativo en la

prevalencia de ninguno de los TECI, incluido el EF, según Roma IV, en comparación con el parto vaginal. Y aunque sí hubo una asociación significativa entre la prematuridad y los TECI, incluido el EF, en los nacidos entre las semanas 28 y 32 (IC95 % = 0,99 – 3,37; p = 0,03), la significación estadística se perdió cuando se agruparon las edades gestacionales con el análisis multivariado.

En conclusión, estos hallazgos proporcionan evidencia de que el parto por cesárea y la prematuridad no son factores de riesgo para el desarrollo de TECI. Estos autores sugieren que deben realizarse mayores estudios futuros, preferiblemente en lactantes y preescolares, para evaluar más a fondo la relación entre los eventos tempranos de la vida y los TECI, incluido el EF.

Factores psicológicos

Santucci et al.[29] evaluaron el malestar psicológico en escolares colombianos con y sin TECI, incluido el EF. Incluyeron niños de 8 a 18 años sin condiciones médicas orgánicas de escuelas públicas regionales de varias ciudades de Colombia. Los niños completaron versiones en español del Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III para TECI, el inventario de ansiedad de rasgo-estado para niños (STAIC), el inventario de somatización infantil (CSI) y una medida de eficacia de afrontamiento. Estos datos, además de las características demográficas y socioeconómicas, se compararon entre niños con TECI y compañeros sanos. De 1496 niños, 281 (edad media 12,9 ± 2,2 años, 49,8 % mujeres) informaron criterios para presentar algún TECI, 138 con EF.

Los niños con TECI, incluido el EF, tenían mayor ansiedad rasgo, sensibilidad emocional, somatización, incluidas subescalas gastrointestinal y no gastrointestinal, relacionadas con el dolor y no relacionadas con el dolor (p < 0,001 cada una) y una menor eficacia de afrontamiento (p = 0,02) en comparación con sus pares sanos. Las mujeres

tuvieron mayor ansiedad rasgo y somatización (p = 0,04 y p = 0,005, respectivamente). La ansiedad estado y rasgo y la eficacia de afrontamiento difirieron según la ubicación en niños con TECI, incluido el EF (p = 0,02, p = 0,03 y p < 0,001, respectivamente). En conclusión, los niños con TECI tuvieron mayor ansiedad, sensibilidad emocional y somatización, y menor eficacia para afrontar la situación en comparación con los jóvenes sanos.

Velasco-Benítez et al.[30] concluyeron en otro estudio que cerca de la mitad de los niños tuvo tendencia a presentar estados de ansiedad, predominantemente en las adolescentes femeninas y con factores de riesgo como la edad, el sexo y tener algún TECI, incluido el EF. Lu et al.[31] concluyó en su estudio que, aunque los niños con y sin TECI informan responder al estrés de sus compañeros y de la escuela de manera similar, los niños con TECI informan responder al estrés familiar de manera diferente a los niños sanos.

Factores infecciosos

Pensabene et al.[32] realizaron un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que respalda que los TECI postinfecciosos: rotavirus, salmonella, adenovirus, norovirus, y Giardia lamblia:, incluido el EF, son una entidad real después de 1, 3 y 6 meses de diarrea aguda en niños. Velasco-Benítez et al.[33], inicialmente en un estudio de corte transversal en niños entre ocho y dieciocho años, investigaron la prevalencia de TECI, incluido el EF, luego del antecedente de dengue. Tomaron variables sociodemográficas, clínicas y el antecedente del último año de dengue diagnosticado en urgencias. Aplicaron el Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III en español para TECI, incluido el EF.

El análisis estadístico realizado incluyó el cálculo del OR, con IC95 %, y Fisher a dos colas, con una p < 0,05 significativa. Incluyeron 4023 niños con edad entre 11,9 ± 2,3 años y 50,1 % masculinos. La

prevalencia para presentar al menos un TECI fue 23 %, 11,6 % para EF, y del 7,5 % con antecedente de haber presentado dengue en el último año. Se mostró predominio en escolares entre ocho y doce años (OR = 1,56 IC95 % = 1,20 – 2,04 p = 0,0006) y con al menos un TECI (OR = 1,98 IC95 % = 1,53 – 2,56 p < 0,0001). En los niños que por antecedente presentaron dengue en el último año hubo diferencias significativas cuando tenían padres separados/divorciados.

Concluyeron que, en este grupo de niños, los TECI fueron frecuentes, incluido el EF, y se presentó mayor oportunidad de aparición en los escolares entre los ocho y doce años cuando tenían el antecedente de dengue diagnosticado en un servicio de urgencias. Luego, estos mismos autores,[34] en un estudio de casos y controles, investigaron el desarrollo de TECI, incluido el EF, en niños, a los 3, 6, 9 y 12 meses de haber sufrido un episodio de dengue no grave sin signos de alarma. Para ello, usaron el Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III y determinaron los TECI en 73 niños con diagnóstico de dengue no grave, sin signos de alarma, atendidos en el Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", y en 62 niños sanos de Cali, Colombia.

Se calcularon las medidas de tendencia central, riesgo relativo y prueba de chi al cuadrado, y se usó la prueba exacta de Fisher con un nivel de significación (p) menor de 0,05. Incluyeron 135 niños de 10,7 ± 1,9 años; 51,1 % de ellos correspondían al sexo masculino y 19,3 % presentaban algún TECI; 15,0 % con EF. En conclusión, los resultados del estudio sugieren que el dengue no grave sin signos de alarma no incrementó el riesgo de TECI, incluido el EF, a lo largo de 12 meses de seguimiento.

Sobrepeso/obesidad

Koppen et al.[35] determinaron la prevalencia de EF, sobrepeso y obesidad en un estudio observacional transversal en niños de Colombia

y examinaron la asociación entre EF y peso corporal excesivo en esta población. Recopilaron datos demográficos, antropométricos y cuestionarios de 2820 niños de entre 8 y 18 años en cuatro regiones de Colombia. Utilizaron una traducción al español del Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III para determinar la prevalencia de EF. Las mediciones antropométricas de peso, talla e índice de masa corporal (IMC) se obtuvieron siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud: el sobrepeso se define como un puntaje z del IMC, ajustado por sexo y edad entre 1 y 2, y la obesidad se define como un puntaje z del IMC > 2. Encontraron que un total de 368 niños (13,0 %) tenían EF, 542 niños (19,2 %) tenían sobrepeso y 188 niños (6,7 %) eran obesos.

Así mismo, encontraron que el EF no ocurrió con mayor frecuencia en niños obesos (14,9 %) o con sobrepeso (13,1 %), en comparación con niños con peso normal (12,9 %, p = 0,73). Además, que la prevalencia de EF, sobrepeso y obesidad difirió significativamente entre regiones. Igualmente, encontraron que el EF y el peso corporal excesivo fueron significativamente más comunes en los niños que asistían a escuelas privadas, en comparación con los niños que asistían a escuelas públicas. Concluyeron que el EF, el sobrepeso y la obesidad son comúnmente observados en los niños colombianos, pero no encontraron asociación entre EF y sobrepeso u obesidad. Appak et al.[36] tampoco encontraron esta asociación, pues los hallazgos antropométricos de la mayoría de los niños con EF estaban en los rangos normales.

Estos datos difieren del estudio de Tambucci et al.[37], que sugiere que sí existe un vínculo entre el exceso de grasa corporal y los TECI, incluido el EF, en niños.

Al respecto, Díaz et al.[38] encontraron que el EF se asoció con una mayor circunferencia abdominal en las niñas en el análisis bivariado; sin embargo, esta asociación no se mantuvo en el modelo de regresión logística. Asimismo, observaron que los niños con EF consumían mayores cantidades de grasa, aunque no se evidencia una asociación

significativa entre el EF, el sobrepeso y la actividad física. Estos hallazgos contrastan parcialmente con los reportados por Lazarus et al.[39], quienes en su revisión sistemática y metaanálisis describieron una correlación del EF tanto con la prevalencia de sobrepeso y obesidad como con la desnutrición.

Diagnóstico

Con base en las Guías de Consenso para la Evaluación y Tratamiento del Niño con EF de la NASPGHAN y la ESPGHAN[40], algunas de las recomendaciones diagnósticas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.

Recomendaciones para el diagnóstico de EF según la NASPGHAN/ESPGHAN

Se recomienda	**No se recomienda**
Los criterios de Roma para la definición de EF en todos los grupos de edad.	El uso rutinario de una radiografía abdominal.
El diagnóstico de EF se basa en la anamnesis y el examen físico.	Los estudios de tránsito colónico.
Utilizar signos y síntomas de alarma y pistas de diagnóstico para identificar una enfermedad subyacente responsable del estreñimiento (tabla 4).	La ecografía rectal.
Un tacto rectal si solo está presente uno de los criterios de Roma y el diagnóstico de EF es incierto.	Pruebas de alergia de rutina para diagnosticar la alergia a la leche de vaca en niños con estreñimiento en ausencia de síntomas de alarma.
Un tacto rectal para excluir afecciones médicas subyacentes en presencia de signos o síntomas de alarma o en niños con estreñimiento intratable.	Pruebas de laboratorio de rutina para detectar hipotiroidismo, enfermedad celíaca e hipercalcemia en niños con estreñimiento en ausencia de síntomas de alarma.
Se puede utilizar una radiografía simple de abdomen en un niño en quien se sospecha impactación fecal, pero en quien el examen físico no es confiable o imposible.	Un enema de bario.
La principal indicación para realizar una manometría anorrectal en la evaluación del estreñimiento intratable es evaluar la presencia del reflejo inhibidor rectoanal.	El uso rutinario de la resonancia magnética de la columna en pacientes con estreñimiento intratable sin otras anomalías neurológicas.

Se recomienda	No se recomienda
Un estudio de tránsito colónico puede ser útil para discriminar entre EF e incontinencia fecal funcional no retentiva y en situaciones en las que el diagnóstico no está claro.	Biopsias de colon de espesor total para diagnosticar trastornos neuromusculares del colon en niños con estreñimiento intratable.
En el niño con estreñimiento intratable puede estar indicada una prueba de dos a cuatro semanas para evitar la alergia a la proteína de la leche.	El uso rutinario de estudios de gammagrafía colónica en niños con estreñimiento intratable.
La manometría colónica puede estar indicada en pacientes con estreñimiento intratable antes de considerar una intervención quirúrgica.	

Tomado, traducido y adaptado de Tabbers et al.[40]

Tabla 4.

Signos de alarma en niños con EF según NASPGHAN/ESPGHAN

Signos de alarma para EF
Paso de meconio > 48 horas en un recién nacido a término
Estreñimiento a partir del primer mes de vida
Antecedentes familiares de enfermedad de Hirschsprung
Heces encintadas
Sangre en las heces en ausencia de fisuras anales.
Falla para crecer
Vómitos biliosos
Distensión abdominal severa
Glándula tiroides anormal
Posición anormal del ano
Ausencia de reflejo anal o cremastérico
Disminución de la fuerza/tono/reflejo de las extremidades inferiores
Hoyuelo sacro
Cabello en la columna
Desviación de la hendidura glútea
Cicatrices anales

Tratamiento

Con base en las Guías de Consenso para la Evaluación y Tratamiento del Niño con EF de la NASPGHAN y ESPGHAN40, algunas de las recomendaciones terapéuticas se muestran en la tabla 5.

Tabla 5.

Recomendaciones para el tratamiento de EF según la NASPGHAN/ ESPGHAN

Se recomienda	**No se recomienda**
Una ingesta normal de fibra.	El uso rutinario de prebióticos y probióticos.
Una ingesta normal de líquidos.	El uso rutinario de un programa intensivo de terapia conductual protocolizada además del tratamiento convencional.
Una actividad física normal.	El uso rutinario de un tratamiento multidisciplinario.
Desmitificar, explicar y orientar el aprendizaje para ir al baño (en niños con una edad de desarrollo de al menos 4 años).	El uso de tratamientos alternativos.
PEG con o sin electrolitos por vía oral de 1 a 1,5 g kg día durante 3 a 6 días como tratamiento de primera línea para los niños que presentan impactación fecal.	La adición de enemas al uso crónico de PEG.
Un enema una vez al día durante 3 a 6 días para niños con impactación fecal, si no hay PEG disponible.	El uso rutinario de lubiprostona, linaclotida y prucaloprida en niños con estreñimiento intratable.
PEG con o sin electrolitos como tratamiento de mantenimiento de primera línea. Se recomienda una dosis inicial de 0,4 g kg1 día1 y la dosis debe ajustarse según la respuesta clínica.	El uso rutinario de estimulación nerviosa transcutánea en niños con estreñimiento intratable.
Lactulosa como tratamiento de mantenimiento de primera línea si no se dispone de PEG.	
Enemas anterógrados en el tratamiento de niños seleccionados con estreñimiento intratable.	
El uso de leche de magnesia, aceite mineral y laxantes estimulantes puede considerarse como tratamiento adicional o de segunda línea.	

Tomado, traducido y adaptado de Tabbers et al.[40]

Un par de comentarios extras en relación con las guías NASPGHAN/ESPGHAN.

1. El tratamiento de mantenimiento debe continuarse durante al menos dos meses. Todos los síntomas de estreñimiento deben resolverse durante al menos un mes antes de interrumpir el tratamiento. El tratamiento debe disminuirse gradualmente.

2. En la etapa de desarrollo del aprendizaje para ir al baño, la medicación solo debe suspenderse una vez que dicho aprendizaje se haya consolidado.

En relación con el consumo diario de fibra dietaria (FDD), Hoyos-García et al.[41] evaluaron la ingesta de fibra, sus requerimientos y sus asociaciones en escolares y adolescentes con estreñimiento funcional (EF). Realizaron un estudio de casos y controles en el que incluyeron ocho niños con EF, diagnosticados según los criterios de Roma III. El consumo de FDD se determinó mediante anamnesis alimentaria con consumo cada 24 horas por un tiempo estimado, y se analizaron variables sociodemográficas y antropométricas. El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central, pruebas t de Student, chi cuadrado y prueba exacta de Fisher, así como análisis uni y multivariados, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

De los 69 niños (10,7 ± 1,6 años; 41 masculinos), se encontró el 56,5 % malnutrido y que consumieron 1,2 ± 0,8 g de FDD. No hubo diferencias significativas en niños con EF y variables sociodemográficas, antropométricas y consumo de FDD. Los niños con EF y sanos tuvieron consumo de FDD subóptimo. A menor cantidad de FDD, mayor oportunidad de presentar TECI (OR = 1,31 IC95 % = 0,32 6,52 $p > 0,05$). Concluyeron que el consumo de FDD fue subóptimo en niños con EF y sanos, con mayor oportunidad de presentar TECI cuando se consume menor cantidad de FDD.

En relación con la estimulación transcutánea del nervio tibial posterior (ETTP), Velasco-Benítez et al.[42] evaluaron la eficacia y la seguridad de la ETTP para el tratamiento del EF en niños. Realizaron un estudio intervencionista prospectivo y céntrico. Incluyeron niños de 4 a 14 años con diagnóstico de EF, según los Criterios de Roma IV, quienes recibieron diez sesiones diarias de ETTP (30 min/día). Les fueron colocados electrodos sobre la piel del tobillo. La fuerza del estímulo estaba por debajo del umbral del dolor. Los re-

sultados se evaluaron durante el tratamiento y siete días después. Se inscribieron veintitrés sujetos.

Se excluyeron dos niños —por gastroenteritis aguda y contacto con COVID-19—. Veinte completaron el estudio (4 – 14 años, 8,4 ± 3,2 años, 71,4 % mujeres). Encontraron una mejora significativa en la consistencia de las deposiciones (MI) (p = 0,005), la incontinencia fecal (IF) (p = 0,005), la presencia de dolor abdominal (p = < 0,001) y la intensidad (p = 0,005), y diferencias significativas para la mejora de la presencia de sangre en las heces (p = 0,037). Hubo una mejoría del 86,3 % en el dolor abdominal. El 96,7 % refirió satisfacción con el tratamiento. Solo un niño requirió terapia de rescate. En conclusión, encontraron una mejoría significativa en la consistencia de las heces, la IF, el dolor abdominal y la hematoquecia, lo que sugiere que la ETTP podría ser un tratamiento no invasivo prometedor para el EF en niños.

Referencias

1. Velasco-Benítez CA. Trastornos digestivos funcionales en pediatría. Una visión latino-iberoamericana. Bogotá: Grupo Distribuna; 2022.
2. Velasco-Benítez CA. Trastornos del eje cerebro-intestino en niños. Puntos de vista latino-iberoamericanos. Bogotá: Grupo Distribuna; 2023.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology. 2016;150:1456-68. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
4. Saps M, Velasco-Benítez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: comparison between Rome III and

Rome IV Criteria. J Pediatr 2018;199:212-216. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.037

5. Saps M, Nichols-Vinueza DX, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian School Children. J Pediatr 2014;164(3):542-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.088
6. Zablah R, Velasco-Benítez CA, Merlos I, Bonilla S, Saps M. Prevalencia de trastornos funcionales gastrointestinales en niños en edad escolar en El Salvador. Rev Gastroenterol Méx 2015;80(3):186-91. doi: 10.1016/j.rgmx.2015.03.008
7. Jativa E, Velasco-Benítez CA, Koppen IJN, Jativa-Cabezas Z, Saps M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in schoolchildren in Ecuador. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63(1):25-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000001108
8. Lu PL, Saps M, Chanis RA, Velasco-Benítez CA. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in children in Panama: a school-based study. Acta Pædiatr 2016;105:e232-6
9. Dhroove G, Saps M, Garcia-Bueno C, Leyva A, Rodriguez-Reynosa LL, Velasco-Benítez CA. Prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales en escolares mexicanos. Rev Gastroenterol Méx 2017;82(1):13-8. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.05.003
10. Mejía M, Velasco-Benítez CA, Díaz J. La prevalencia y las posibles asociaciones de los desórdenes gastrointestinales funcionales en escolares y adolescentes de colegios privados de Managua, Nicaragua. Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(3):163-8
11. Saps M, Moreno-Gomez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in schoolchildren. Bol Med Hosp Infant Mex 2017;74(6):407-412. doi: 10.1016/j.bmhimx.2017.05.005

12. Peralta-Palmezano JJ, Guerrero-Lozano R. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children and adolescents. Korean J Gastroenterol 2019;73(4):207-212. doi: 10.4166/kjg.2019.73.4.207
13. Nelissen LG, Koppen IJN, Follett FR, Boggio-Marzet C, Saps M, Garzone K, Benninga MA. Prevalencia de los trastornos funcionales digestivos entre los adolescentes de Buenos Aires, Argentina. Rev Gastroenterol Méx 2018;83(4):367-74. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.02.014
14. Strisciuglio C, Cenni S, Serra MR, Dolce P, Kolacek S, Sila S, et al. Functional Gastrointestinal disorders in mediterranean countries according to Rome IV Criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:361-367. doi: 10.1097/MPG.0000000000003358
15. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV Criteria. J Pediatr 2018;195(4):134-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012
16. Baaleman DF, Velasco-Benítez CA, Méndez-Guzmán LM, Benninga MA, Saps M. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. Eur J Pediatr 2021;180:2297-2303. doi: 10.1007/s00431-021-04013-2
17. Cenni S, Pensabene L, Dolce P, Campanozzi A, Salvatore S, Pujia R, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Italian children living in different regions: analysis of the difference and the role of diet. Dig Liver Dis 2023;55(12):1640-1646. doi: 10.1016/j.dld.2023.05.013
18. Jativa-Mariño E, Rivera-Valenzuela MG, Velasco-Benítez CA, Saps M. The prevalence of functional constipation in children was unchanged after the Rome IV criteria halved the diagnosis period in Rome III. Acta Paediatr 2019;108:2274-77. doi:10.1111/apa.14880

19. Baaleman DF, Velasco-Benítez CA, Méndez-Guzmán LM, Benninga MA, Saps M. Can we rely on the Rome IV questionnaire to diagnose children with functional gastrointestinal disorders? J Neurogastroenterol Motil 2021;27(4):626-31. doi: 10.5056/jnm20179
20. Velasco-Benítez CA, Collazos-Saa LI, García-Perdomo HA. A systematic review and meta-analysis in schoolchildren and adolescents with functional gastrointestinal disorders according to Rome IV criteria. Arq Gastroenterol 2022;59(2):304-13. doi.org/10.1590/S0004-2803.202202000-53
21. Fifi AC, Velasco-Benítez C, Saps M. Celiac disease in children with functional constipation: a school-based multicity study. J Pediatr. 2020;227:77-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.052
22. Dehghani SM, Ehsaei Z, Honar N, Javaherizadeh H. Frequency of celiac disease in children with chronic functional constipation in Shiraz-Iran. Middle East J Dig Dis. 2015;7:166-169
23. Akman S, Şahaloğlu O, Dalkan C, Bahçeciler NN, Arıkan C. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? Turk J Gastroenterol. 2018;29:210-4. doi: 10.5152/tjg.2018.17369
24. Velasco-Benítez CA, Axelrod C, Fernandez L, Saps M. Functional gastrointestinal disorders, autonomic nervous system dysfunction, and joint hypermobility in children: are they related? J Pediatr. 2020;218(3):114-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.11.009
25. Chelimsky G, Kovacic K, Nugent M, Mueller A, Simpson P, Chelimsky TC. Comorbid conditions do not differ in children and young adults with functional disorders with or without postural tachycardia syndrome. J Pediatr. 2015;167(1):120-124. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.039
26. Saps M, Blom PJJ, Velasco-Benítez CA, Benninga MA. Functional gastrointestinal disorders and joint hypermo-

bility: a school-based study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(3):387-90. doi: 10.1097/MPG.0000000000001724

27. Velasco-Benítez CA, Ruiz-Extremera A, Saps M. Case-control study on generalised joint hypermobility in schoolchildren with functional gastrointestinal disorders according to Rome IV criteria in Spanish. An Pediatr (Barc). 2019;91(6):401-7
28. Velasco-Benítez CA, Axelrod CH, Gutierrez S, Saps M. The Relationship Between Prematurity, Method of Delivery, and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70 (2): e37-e40. doi: 10.1097/MPG.0000000000002543
29. Santucci NR, Velasco-Benítez CA, Cunningham N, Li J, Fei L, Sun Q, et al. Psychological distress and coping efficacy in children with disorders of gut–brain interaction Neurogastroenterol Mot. 2023;00:e14724 (in press). doi: 10.1111/nmo.14724
30. Velasco-Benítez CA, Ramírez-Hernández CR, Velasco-Suárez DA. Estado y rasgo de ansiedad en escolares y adolescentes colombianos con y sin desórdenes gastrointestinales funcionales. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(2)173-9. doi: 10.22516/25007440.416
31. Lu PL, Blom PJJ, Qian Q, Velasco-Benítez CA, Benninga MA, Saps M. Colombian school children with functional gastrointestinal disorders respond differently to family stress than healthy children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(4):e58-61. doi: 10.1097/MPG.0000000000002219
32. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, Ciliberto D, Campanozzi A, Gentile T, et al. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. J Pediatr. 2015;166(4):903-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.050
33. Velasco-Benítez CA, Ortíz-Rivera CJ. ¿El antecedente de dengue está asociado a la presencia de Desórdenes Gastrointestinales Funcionales en Niños? Infectio. 2019;23(2):161-6

34. Velasco-Benítez CA, Ortíz-Rivera CJ. Trastornos gastrointestinales funcionales después de un episodio de dengue no grave sin signos de alarma. Biomédica. 2019;39(Supl.2):93-100. doi: 10.7705/biomédica.v39i4.4281
35. Koppen IJN, Velasco-Benítez CA, Benninga MA, Di Lorenzo C, Saps M. Is there an association between functional constipation and excessive bodyweight in children? J Pediatr. 2016;171(4):178-82. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.033
36. Appak YC, Karakoyun M, Korub T, Baran M. Dietary properties and anthropometric findings of children with functional constipation: a cross-sectional study. Arch Argent Pediatr. 2019;117(3):e224-31. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e224
37. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(4):517-520. doi: 10.1097/MPG.0000000000002208
38. Dias FC, Boilesen SN, Tahan S, Melli L, de Morais MB. Overweight status, abdominal circumference, physical activity, and functional constipation in children. Rev Assoc Med Bras. 2023;69(3):386-389. doi: 10.1590/1806-9282.20220845
39. Lazarus G, Junaidi MC, Oswari H. Relationship of Functional Constipation and Growth Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;75(6):702-708. doi: 10.1097/MPG.0000000000003600
40. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(2):258-274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266

41. Hoyos-García IV, Velasco-Benítez CA. Consumo de fibra dietaria, por día, en niños con estreñimiento funcional y síndrome de intestino irritable. Entramado. 2019;15(1):266-74. doi: 10.18041/1900-3803/entramado.1.5412
42. Velasco-Benítez C, Villamarin E, Mendez M, Linero A, Hungria G, Saps M. Efficacy of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in functional constipation. Eur J Pediatr. 2023;182:1309-15. doi: 10.1007/s00431-022-04798-w

Parte III

2.
Probióticos en pediatría

Fernando Alonso Medina Monroy

Introducción

Desde hace más de dos décadas, los avances tecnológicos en métodos moleculares, independientes a los cultivos, para el descubrimiento, estudio y clasificación taxonómica de las bacterias han ampliado en forma exponencial la información de las miles de bacterias que componen el microbioma. Esta nueva faceta ha mostrado que existe una gran diversidad de bacterias que colonizan los diferentes órganos. El microbioma está relacionado con los genes y los metabolitos funcionales que actúan en la fisiopatología de las enfermedades y, al conocerla, nos da luz para manipularlas y tener nuevas herramientas terapéuticas.[1]

Tres científicos del Instituto Weizmann de Ciencias, en Rejovot (Israel), teorizaron que la mayor parte de los genes humanos pertenecen a las bacterias que les habitan —más de 500 veces comparado con el genoma humano— y que el cuerpo humano está compuesto por unos 30 millones de millones de células, con gran predominio de los glóbulos rojos en un 84 %, en comparación con los 39 millones de millones de microbios. Es decir, la proporción es de 1,3 células microbianas por cada una humana. En otras palabras, somos mitad bacterias y mitad células humanas.[2]

La secuenciación por ampliación del gen del ARNr 16S ha mostrado la diversidad y dinámica de la microbiota humana. Por ejemplo, se sabe que el tracto gastrointestinal (TGI) es en donde mayor cantidad de bacterias existe en todo el cuerpo, y gracias a las técnicas ómicas se ha logrado calcular que hay cerca de 100 billones de microorganismos, 13 000 especies de bacterias clasificadas y unas 30 000 bacterias en lista de espera para ser clasificadas.[3] Yasmine Belkaid, inmunóloga argelina, afirma que "la mayoría de las funciones de nuestro cuerpo las llevan a cabo las bacterias y al final solo somos un envoltorio". Además, que "estamos colonizados por todo aquello a lo que nos han enseñado a tener miedo: bacterias, virus, arqueas, protozoos, hongos".[4]

Esta ciencia ómica podría desempeñar un papel clave en la reparación del microbioma afectado por alguna enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe un alto grado de complejidad y variabilidad, lo que lo convierte en un desafío para poder caracterizar los microbiomas saludables e identificar los microbiomas que presenten desviaciones y afecten el cuerpo en el futuro.[5]

Patologías respiratorias

El *asma* es considerada como una enfermedad crónica no transmisible (ECNT); esto es, una enfermedad de larga duración cuya evolución se caracteriza por progresar lentamente. Se considera que, con el paso del tiempo, al envejecer la población, las ECNT se podrían transformar en una verdadera epidemia. Los padecimientos incluidos en esta clasificación son principalmente las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renovasculares, la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas.

En este caso, el asma es considerada una creciente carga en la morbilidad y la economía mundial, pues incrementa el gasto para su control y tratamiento. Esta patología afecta las vías respiratorias, específicamente las bajas, y se caracteriza por un efecto mecánico que es el estrechamiento secundario a una inflamación que a su vez es producido por agentes alérgicos. Esto produce una acción semejante a un embudo que permite entrar el aire, pero con dificultad para exhalar, lo que provoca dificultad respiratoria y las típicas sibilancias del paciente asmático.

Otros síntomas que podemos observar en un paciente asmático es la tos, especialmente temprano en la mañana o en la noche, y presión en el pecho, secundaria a la dificultad para respirar. El tratamiento tiene dos objetivos a corto plazo: en los periodos de crisis respiratoria, bronco dilatar; y a largo plazo, prevenir los síntomas. Se

ha observado que la utilización de probióticos podría ser útil en el tratamiento en fase de prevención.

Sin embargo, es interesante analizar bajo la luz de la medicina basada en la evidencia la efectividad del uso de probióticos en la manipulación de la microbiota disbiótica. Un metaanálisis publicado muestra resultados contradictorios debido a la falta de potencia en su muestra. La mayoría de los estudios fueron ensayos aleatorios controlados contra placebo y el objetivo fue verificar si suplementar con probióticos era efectivo en el tratamiento del asma y la atopia.[6] Las búsquedas realizadas en revistas como *Medline, Highwire, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Web of Knowledge* y *The Cochrane Central Register kof Controlled Trikals* (Central), arrojaron estudios en los que la edad de inclusión fue desde el nacimiento hasta los 18 años sin enfermedades atópicas en el momento de la suplementación con los probióticos. Se evaluaron probióticos unicepa y multicepa, los cuales fueron administrados en el periodo prenatal o postnatal durante el primer año de vida para la prevención de patologías atópicas, y en algunos trabajos, en los que se incluyeron niños mayores de un año de vida, se valoró la igE total, comparando los niños atópicos y no atópicos.

Del total de 1081 artículos, solo se incluyeron 25 metaanálisis con un total de 4031 participantes. La mayoría de estos trabajos se realizaron en países con un PIB alto. En diez estudios se utilizó el lactobacilo y en ocho se utilizaron probióticos multicepas. Respecto a la reducción de la IgE sérica total, en nueve estudios que incluían 1103 niños se observó que los probióticos tienen la capacidad de reducir este marcador en forma significativa ([IC del 95 %: –14,96 a –0,22]; p = 0,044) y este se presentó en forma más significativa en los niños con atopia versus los niños no atópicos.

Respecto a la edad, se observó que los probióticos fueron más efectivos significativamente en niños mayores de 2 años ([IC del 95 %: –24,55 a –0,93]; p = 0,035). Respecto al riesgo de la sensibilización atópica, el efecto fue parcialmente significativo cuando solo se usaron los

probióticos después del nacimiento, y hubo una reducción significativa a la sensibilización atópica cuando se administraron antes y después del nacimiento.

Cuando se analizó el asma y las sibilancias, se incluyeron 14 estudios que incluyeron 3141 pacientes. En ellos, se observó que los probióticos no redujeron significativamente ni el asma ni las sibilancias [IC del 95 %: 0,85 a 1,07]. Con lo anterior podemos decir que los probióticos son útiles para reducir en forma eficaz los niveles de IgE y el riesgo de sensibilización, pero no son útiles en el tratamiento del asma ni tampoco las sibilancias. Además, se deberían suministrar los probióticos durante el embarazo y continuar el tratamiento después del nacimiento.

Es importante reconocer que todos los procesos alérgicos están asociados a un desequilibrio de las citoquinas que orientan a una respuesta en la que predominan los Th2. Esta produce una activación de las IL-4, IL-5 e IL-13 que favorece la producción de IgE. Por esto, es importante el estudio en el que se comprueba que el control en rangos normales del IgE sirve para evitar procesos de atopia.

Dentro de los probióticos más estudiados se encuentran las cepas *Limosilactobacillus reuteri (*anteriormente *Lactobacillus reuteri)* ATCC 23272*, Lacticaseibacillus rhamnosus (*anteriormente *Lactobacillus rhamnosus)* GG, y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12, que disminuyeron significativamente la hiperreactividad de las vías respiratorias; *Lactobacillus salivarius, que* inhibe la respuesta alérgica de las vías respiratorias en ratones sensibilizados; y *Bacillus brevis, que* tiene efectos inmunomoduladores.

En otro estudio, cuyo objetivo principal fue valorar la intervención del uso del *Limosilactobacillus reuteri* pre y posnatal en el desarrollo de las alergias en los niños, se utilizó la secuenciación del gen de ARNr 16S para reconocer la IgA de las bacterias en las muestras de leche materna un mes después del parto. El universo de este estudio fue de 40 madres que presentaban síntomas o no de alergia y asma en

un lapso de siete años. Este estudio concluyó que el uso de los probióticos sí influyó en la composición de la microbiota de la leche materna.[7]

Finalmente, en el tercer artículo se colectaron 1453 muestras de heces en las semanas 5, 13, 21 y 31 posparto, y en la edad escolar de niños entre los 6 a 11 años, con el fin de verificar la maduración de la microbiota y la asociación con el desarrollo posterior de alergias en bebés y niños. Se encontró que la diversidad de la microbiota fecal no cambió significativamente entre la semana 5 y 13. En la semana 5 ya todas las bacterias de los filos Bacteroidetes y Proteobacterias se encontraban presentes, y el filo Firmicutes se adquirió en épocas posteriores en la infancia. Durante la edad escolar, se encontró predominio de Actinobacteria, Firmicutes y Bacteroidetes. Finalmente, la mayor diversidad microbiana se observó después de 31 semanas de vida.

También hay que destacar que a partir de la semana 13 la dieta fue la determinante más importante en la composición de la microbiota fecal. Al suspender el seno materno, se observó que las bifidobacterias, estafilococos y estreptococos disminuyeron significativamente, mientras que los géneros *Pseudobutyrivibrio, Lachnobacterium, Roseburia* y *Blautia* aumentaron.[8]

Además, se observó que la composición de la microbiota fecal se asoció con el desarrollo de dermatitis atópica, sensibilización alérgica y asma. Una revisión encontró que los probióticos podrían aumentar significativamente los niveles plasmáticos de citoquinas, el efecto de la vacuna contra la influenza y la calidad de vida, al reducir la titulación viral y la incidencia y duración de las infecciones respiratorias.[9]

Se puede concluir que la diversidad de microbiota fecal disminuida se relaciona con el desarrollo de alergia y asma. Los probióticos no son útiles en el tratamiento del asma, aunque reducen en forma eficaz los niveles de IgE y el riesgo de sensibilización. También, los probióticos son útiles para disminuir la incidencia de infecciones respiratorias, los días de enfermedad, el uso de antibióticos y el ausentismo escolar, pues tienen un efecto inmunomodulador en la prevención de

infecciones respiratorias agudas, con respuesta positiva en el sistema inmunitario.

Efecto de los probióticos en los pacientes con trastorno del espectro autista (TEA)

El *TEA* se define como la dificultad de un individuo en la socialización y comunicación en forma persistente, acompañada de un patrón restringido de conductas e intereses dentro de las que se incluyen restricciones sensoriales. Esta discapacidad del desarrollo provoca problemas sociales, de comunicación y conductuales significativos.

Frecuentemente, podría no haber indicios en el aspecto fenotípico de las personas que padecen de TEA y que las hagan diferentes a otras personas. También es posible que sujetos con TEA se comuniquen, interactúen, se comporten y aprendan de maneras distintas a personas sin TEA. Las habilidades de aprendizaje y la forma de pensar y de solventar los problemas de las personas con TEA pueden variar, con lo que se abre el espectro desde individuos con altos niveles para realizar una actividad hasta personas que necesitan diariamente la ayuda en su día a día. Debido a esto, actualmente el diagnóstico incluye varios trastornos. Por ejemplo, aunque antes se estudiaba por separado, ahora el síndrome de Asperger cabe dentro de este espectro.[10]

Los síntomas de los pacientes con TEA que se han podido definir en forma clásica y sin pérdida de signos que orienten a esta patología son:

- No señalar los objetos para demostrar su interés (por ejemplo, no señalar un avión que pasa volando).
- No mirar los objetos cuando otra persona los señala.
- Tener dificultad para relacionarse con los demás o no manifestar ningún interés por otras personas.
- Evitar el contacto visual y querer estar solos.

- Tener dificultades para comprender los sentimientos de otras personas y para hablar de sus propios sentimientos.
- Preferir que no se los abrace o abrazar a otras personas solo cuando ellos quieren.
- Parecer no estar conscientes cuando otras personas les hablan, pero responder a otros sonidos.
- Estar muy interesados en las personas, pero no saber cómo hablar, jugar ni relacionarse con ellas.
- Repetir o imitar palabras o frases que les dicen, o bien repetir palabras o frases en lugar del lenguaje normal.
- Tener dificultades para expresar sus necesidades con palabras o movimientos habituales.
- No jugar juegos de simulación (por ejemplo, no jugar a "darle de comer" a un muñeco).
- Repetir acciones una y otra vez.
- Tener dificultades para adaptarse cuando hay un cambio en la rutina.
- Tener reacciones poco habituales al olor, el gusto, el aspecto, el tacto o el sonido de las cosas.
- Perder las destrezas que antes tenían (por ejemplo, dejar de decir palabras que antes usaban).

El diagnóstico podría ser muy difícil, ya que no hay exámenes médicos ni prueba de sangre para confirmarlo. Sin embargo, la observación de los patrones de comportamiento por parte de un profesional desde los 18 meses de nacido o incluso antes es muy fiable, pues se podría confirmar el diagnóstico cuando son un poco mayores. Es importante una sospecha temprana para ajustar el tratamiento o ayuda a tiempo.

En múltiples estudios se ha observado una alta prevalencia de los síntomas gastrointestinales en estos pacientes. La distensión y dolor abdominal, la flatulencia, el estreñimiento y la diarrea son los que

más frecuentemente se reportan. Estas alteraciones podrían estar relacionadas con la disbiosis intestinal que altera a su vez el eje intestino-cerebro.

Se ha observado que los pacientes con TEA tienen la composición de la microbiota muy diferente a la de los sujetos neurotípicos. En estos pacientes hay concentraciones muy altas de bacterias patógenas, como *Clostridioides*, *Candida* y bacterias resistentes a la vancomicina, como *Enterococcus gallinarum*. Asimismo, se ha reportado una disminución en la relación Bacteroides/Firmicutes y un incremento de las especies de *Lactobacillus y Desulfovibrio*. Además, el uso de antibióticos puede incrementar en forma desfavorable los síntomas gastrointestinales, con una clara mejora al suspender el tratamiento. Finalmente, géneros bacterianos relacionados con la degradación y fermentación de los carbohidratos, como *Prevotella, Coprococcus* y miembros de la familia Veilonellaceae, se redujeron en los pacientes con TEA. En estudios recientes, que incluyeron 254 pacientes, se observó que los pacientes con TEA tenían unos porcentajes muy bajos de bacterias como la *Akkermansia, Bacteroides, Bifidobacterium y Parabacteroides,* y niveles más elevados de *Faecalibacterium* y coliformes en comparación con sujetos sanos.

Ante este panorama, se puede afirmar que los probióticos son una excelente opción para el manejo de la disbiosis y para restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal humana. También, no se debe pasar por alto el importante efecto de los prebióticos que pueden producir cambios significativos en la composición y el metabolismo de la microbiota, pues mejoran los síntomas gastrointestinales y conductuales.

Hay dos ensayos clínicos que valoran el uso de los prebióticos en el tratamiento del TEA. El prebiótico beta-galacto-oligosacárido no presentó un efecto importante en los síntomas gastrointestinales, mientras que el calostro bovino sí mostró mejorías en los síntomas. Sin embargo, al relacionar el prebiótico referido con una dieta de exclu-

sión —eliminando el gluten y la caseína—, la reducción de los síntomas fue significativamente favorable al disminuir la actitud antisocial.[11]

Por otro lado, se ha evaluado que los probióticos actúan sobre el eje intestino-cerebro influenciando la neurotransmisión y mejorando el estado de ánimo, ya que pueden influir en varios metabolitos neuroactivos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina. Se ha demostrado que la serotonina es un importante químico y neurotransmisor en el cuerpo humano que ayuda a regular el estado de ánimo, el comportamiento social, el apetito, la digestión, el sueño, la memoria, además de la función sexual. Hay varios reportes publicados que aseguran que puede haber un vínculo entre la serotonina y la depresión, neurotransmisor que se sintetiza a partir de la transformación del aminoácido triptófano. A su vez, se ha descubierto que la *Bifidobacterium infantis* aumenta el triptófano, el neurotransmisor GABA y la serotonina.

También reportes recientes encontraron que los *Lactobacillus helveticus* y los *Bifidobacterium longum* incrementan los niveles plasmáticos de triptófano y reducen la concentración de serotonina en la corteza frontal y de dopamina en la cortical, lo que disminuye los síntomas de la depresión. Por lo tanto, estas bacterias intestinales podrían actuar específicamente en individuos con TEA, ayudando a la hiperactivación de un gen que codifica los transportadores de recaptación de serotonina.

Otros estudios han relacionado la oxitocina —que es un neuropéptido— con el comportamiento social y la patogénesis de los pacientes con TEA. Esta puede ser la forma en que los probióticos influyen en el comportamiento de los niños con TEA mediante la adecuada manipulación de la microbiota, lo que estimula la producción de metabolitos que se necesitan para cambiar su estado de ánimo.[12]

Sin embargo, de la teoría a la práctica se observan posiciones encontradas. En una revisión sistemática en la que se incluyeron ocho ensayos clínicos se concluye que realmente no existe evidencia sufi-

ciente para afirmar que los probióticos son eficaces en el manejo de los síntomas gastrointestinales o conductuales en niños con TEA. La razón es la escasa cantidad de ensayos clínicos controlados randomizados y con reducido tamaño de la muestra (N < 50). Además, se encontró la ausencia de un régimen de probióticos estandarizado con el que se pudieran observar bien definidas las cepas de probióticos específicas, las concentraciones concretas y la duración determinada del tratamiento. Por lo tanto, se enfatiza en la necesidad de que se realicen más ensayos clínicos sin sesgos ni limitaciones en la cantidad para poder afirmar categóricamente que los probióticos son de gran utilidad para el tratamiento del TEA en niños y adolescentes.

Uso de los probióticos en diarrea aguda infantil

Las guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología ESPGHAN y las colombianas ofrecen una orientación importante para el manejo de la enfermedad diarreica aguda y ayudan a su pronta resolución. Estadísticamente, la diarrea aguda es la segunda causa de mortalidad en niños menores de 5 años en países con ingreso del Producto Interno Bruto (PIB) medio y bajo, después de las enfermedades respiratorias. En países con PIB alto no es causa de mortalidad sino de morbilidad. Las cifras actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan cada año que hay aproximadamente 1700 millones de casos de enfermedad diarreica aguda en Latinoamérica y el Caribe, y una mortalidad de aproximadamente 525 000 menores de 5 años. Los países más afectados son los africanos y los del sudeste asiático.[13]

Debido a esta situación, se han buscado múltiples medios para contener esta patología y una de ellas son los probióticos. La OMS los ha definido como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped". Uno de los pioneros en descubrir la acción de los probióticos

para el manejo de la diarrea fue el microbiólogo francés Henry Boulard. Durante sus viajes a la Indochina observó que, al tratar un brote de cólera, los nativos consumían preparaciones a base de frutos tropicales llamados *lichi* y *mangostán*, lo que detenía la evolución sintomática. Al estudiar más a fondo, se encontró una levadura que crecía más rápido que otras levaduras de su misma especie a temperaturas muy altas. A esta se le denominó *Saccharomyces boulardii*, que luego fue patentada y reconocida mundialmente.

Otro probiótico utilizado en el tratamiento de la diarrea aguda es el *Lacticaseibacillus rhamnosus* (LGG), una bacteria descubierta en 1985 por los doctores Sherwood H. Gorbach y Barry R. Goldin de la Tufts University en Boston. Su nombre, GG, proviene de conjuntar sus apellidos —Gorbach y Goldin—. Finalmente, la *Limosilactobacillus reuteri* fue identificada en 1980 por Kandler et al. como una especie distinta. Posteriormente, se descubrió la primera cepa de *L. reuteri* para uso humano: *L. reuteri* DSM 17938, cepa que se aisló en 1990 de la leche materna de una madre peruana que vivía en los Andes.

Estos tres probióticos son recomendados por ESPGHAN/ESPID 2014 y 2023, por el grupo de trabajo sobre probióticos de la ESPGHAN —apoyados por varios metaanálisis— y por las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y Prebióticos publicadas en febrero de 2017 y 2022.[14,21] Podemos agregar a este grupo la cepa *Bacillus clausii* UBBC-07 que ha demostrado en varios estudios, especialmente en la India, efectos beneficiosos para el control de la duración de la diarrea y la disminución de la frecuencia de las deposiciones al cuarto día, cuando es comparado con el grupo placebo.[22]

Definir el concepto de diarrea también se ha vuelto un verdadero problema. En una publicación se valoraron 138 estudios, se utilizaron 64 definiciones únicas de diarrea y 69 definiciones de resolución de la incidencia y duración de la diarrea. Todas heterogéneas. Sin embargo, la OMS define la diarrea como "la deposición con frecuencia de tres o más veces al día, o con una frecuencia mayor que la normal para la

persona, de heces sueltas o líquidas". Por su parte, los protocolos de la SEGHNP-AFP definen la diarrea como "un aumento en el número de deposiciones y/o una disminución en su consistencia de instauración rápida". Las guías colombianas de diarrea la definen como "la presencia de heces líquidas o acuosas, asociada a un aumento de la frecuencia de al menos 3 en 24 horas, que puede ir acompañada de vómito y/o fiebre. La duración del episodio debe ser menor de 14 días".

Algo en común es que el patógeno identificado por causar la enfermedad diarreica aguda (EDA) con mayor frecuencia es el rotavirus. Este es un virus sin envoltura de dos cápsides. Su genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario que codifican seis proteínas estructurales y cinco no estructurales. Es un virus estable en el medioambiente. Existen ocho grupos denominados desde la A hasta la H —A, B, C, D, E, F, G y H—. El rotavirus A produce más del 90 % de las infecciones en humanos. Las bacterias más asiduamente aisladas son *Escherichia coli* (entero-patógena y entero-toxigénica). *Salmonella* y *Campylobacter* tienen una frecuencia relativamente baja; sin embargo, no se han identificado los microorganismos patógenos hasta en el 45 % de los niños que presentan diarrea aguda.

Las alteraciones observadas en pacientes con EDA son:

1. Disminución de la diversidad de especies que componen la microbiota bacteriana intestinal, lo que afecta la abundancia de tres géneros: *Prevotella, Staphylococcus* y *Atopobium.*
2. El norovirus se combina con bacterias comensales o con bacterias patógenas, lo que desencadena procesos inflamatorios.
3. Se incrementa la producción de antivirales naturales como los interferones, que producen un efecto paradójico, pues atacan al propio organismo y provocan graves lesiones intestinales.

Esta susceptibilidad individual depende en gran parte del patrimonio genético, la diversidad de la microbiota bacteriana intestinal,

el uso de los antibióticos y las infecciones simultáneas. De ahí se desprende la amplia gama de síntomas y de efectos a largo plazo.

Respecto al diagnóstico de la EDA, hay que tener en cuenta la necesidad de un análisis coprológico o coproscópico en los casos de diarrea con duración de más de siete días o en casos de diarrea con sangre. El coprocultivo se debe solicitar cuando hay sospecha o presencia de bacteriemia o septicemia. No se recomienda realizar de forma rutinaria el examen directo de materia fecal, coprológico o coproscópico en los niños con EDA.

En el manejo y la vigilancia en menores de 5 años con EDA, es necesario valorar el grado de deshidratación: si está ausente, se deberá tratar en el hogar con sus padres o cuidadores y reconocer los signos de alarma. El tratamiento intrahospitalario tiene indicaciones específicas: 1) más de diez deposiciones en las últimas 24 horas; 2) más de cinco vómitos en las últimas cuatro horas. En caso de que presente algún grado de deshidratación, se deberá dejar en observación hasta la total recuperación.

Otra de las causas de diarrea a tener en cuenta es la asociada al uso de los antibióticos. La frecuencia llega a casi al 30 % de todos los sujetos tratados con antibióticos, pues hay una modificación en su tránsito intestinal con deposiciones disminuidas en consistencia. El tipo de diarrea es funcional y es causada por la disbiosis secundaria a los antibióticos. Generalmente, se presenta sin fiebre, podría no ser grave, es transitoria, y remite al dejar los antibióticos. La disbiosis se inicia a las primeras 24 horas del tratamiento con antibiótico y podría durar hasta seis semanas después de suspender los antibióticos.

En un estudio se evaluó la microbiota en un paciente sometido a terapia antibiótica durante 14 días, incluyendo: microbiota total mediante análisis de ADNr 16S; microbiota activa, a través de ARNr 16S; metagenoma; metatranscriptoma (ARNm); metaboloma, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento; y metaproteoma por cromatografía líquida.[18] Esta terapia consistió en la aplicación in-

travenosa combinada de ampicilina/sulbactam y cefazolina en el día del ingreso, y continuó con cefazolina intravenosa durante 14 días. Se observó que en el sexto día presentó una reducción temprana de las bacterias gram-negativas. En el día 11, un colapso general en la diversidad y colonización por bacterias resistentes. En el día 14 inicia un recrecimiento de las bacterias gram-positivas y, finalmente, en el día 40 se presentó la restauración de la microbiota original, similar a la que el paciente tenía al inicio del tratamiento. Además, se observó que el paciente presentó una menor capacidad de producción de proteínas y menor capacidad para asimilar el hierro y producir moléculas esenciales en el organismo.[16]

En la mayoría de las guías se muestra que los probióticos son una herramienta terapéutica en más del 40 % de pacientes con diarrea aguda y con diarrea asociada al uso de los antibióticos y la diarrea del viajero. La evidencia científica es notoria, pues muestra que los probióticos consiguen acortar la duración de la diarrea cerca de 24 horas.[17]

Cochrane, en su última revisión de 57 de 63 ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados en niños, reporta la disminución en un día de la duración de la diarrea, así como del número de deposiciones al segundo día de tratamiento y la disminución del riesgo de que la diarrea continúe por más de cuatro días. Si tasamos estos datos en cifras económicas, el rendimiento es útil y beneficioso para la comunidad.

De todos los probióticos, uno de los más estudiados es el *Saccharomyces Boulardii.* Se comprobó su acción en la reducción de la diarrea en una media cercana a 1,06 días, en un estudio que logró evaluar 3450 niños. Además, como anexos se observó en el mismo estudio que redujo significativamente la duración de la hospitalización y el riesgo de continuar con la diarrea desde el segundo al séptimo día de evolución.[18] El uso de *L. reuteri* DSM17938 en gastroenteritis aguda en niños, redujo la duración de la diarrea 0,87 días y también se asoció con una reducción de la duración de la hospitalización 0,54 días.[20] Finalmente, el *L. rhamnosus* GG también redujo notablemente la du-

ración de la diarrea en pacientes que llevaban menos de tres días de tratamiento en países con PIB bajo.[23]

En un estudio en el que se valoró la efectividad y la seguridad de 27 diferentes intervenciones para el manejo de la diarrea en niños, se llevó a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis en red en los que se colectaron 180 estudios con 32 832 niños. De los 42 países participantes, la mayoría eran de PIB bajo y mediano. Los diferentes esquemas de manejo en su mayoría estuvieron por encima del estándar.

La combinación de *Saccharomyces boulardii* (SB), zinc y diosmectita —es un silicato natural de aluminio y magnesio— fue considerada como una de las mejores intervenciones con una reducción en la duración de la diarrea entre 35 y 40 horas. La calidad de la evidencia GRADE fue moderada a alta. Estos resultados se deberían tomar con pinzas, ya que fueron reportados en países con PIB medio y bajo. Por su parte, la mezcla de simbióticos —el zinc, la loperamida y las combinaciones ZN + micronutrientes y ZN + fórmulas libres de lactosa— se consideraron inferiores a las mejores con una reducción de la diarrea entre 17 a 25 horas.[14,15]

Las intervenciones que produjeron efectos secundarios fueron el zinc, asociado a la presencia de vómitos y muy utilizado en países con PIB bajo. Aunque el zinc podría tener un efecto negativo en pacientes que presenten vómitos, no hay reportes que ayuden a determinar qué tan importantes pueden ser los episodios de vómitos y su efectiva administración. La loperamida fue la única intervención con más efectos secundarios que el estándar.

Finalmente, se concluye que todas las intervenciones que fueron analizadas, a excepción de la vitamina A, los micronutrientes, los prebióticos y la caolín-pectina, fueron mejores que el placebo para reducir la duración de la enfermedad diarreica aguda en niños.

Dermatitis atópica y probióticos

La dermatitis atópica también se ha denominado *eczema atópico*. Es una enfermedad que debuta en la primera infancia y que vulgarmente se identifica como una alergia común de la piel. Los dermatólogos la han asociado a infecciones que se encuentran en la piel, causadas por bacterias o disbiosis de su diversidad tipo alfa, hongos, cándida y virus, es decir, todo el microbioma alterado. Se ha descrito que cerca del 50 % de los pacientes con dermatitis atópica pueden tener enfermedades concomitantes relacionadas con procesos alérgicos como el asma, la rinitis alérgica, las alergias alimentarias y, en niños menores de un año, alergia a la proteína de la leche de la vaca, una variante de una alergia alimentaria.

Es útil y a la vez obvio referir que el síntoma cardinal es la picazón en la piel. Esta se encuentra seca por la disbiosis y la afectación de la epidermis, y se torna enrojecida e irritada. A consecuencia del rascado, podría engrosarse la epidermis y afectar también la dermis. En este punto, el paciente entra en un círculo de picazón-rascado hasta producir mayor irritación y lesiones en la piel.

Se pueden observar las lesiones con pequeñas pápulas y vesículas en su cúspide, que desaparecen rápidamente con el rascado y son sustituidas por una pequeña costra y liquenificación, con placas mal delimitadas y engrosadas. La etiología de la dermatitis atópica se ha relacionado con un grupo de genes localizados en el cromosoma 5q31-33, que regula la producción de las interleucinas de la vía Th2, como son IL-3, 4, 5 y 13. También se ha asociado a polimorfismos en el gen SPINK5 en el eccema atópico y mutaciones en el gen de la filagrina.

La historia natural es el desequilibrio de los linfocitos TH2, lo que produce las interleucinas ya referidas y secreción de la IgE frente a sustancias alergénicas y proteínas producidas por el *Staphylococcus.* En la fase tardía se presenta entonces una respuesta TH1 con los característicos fenómenos de autoinmunidad.

Se ha encontrado que las cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* pueden influir en la regulación del sistema inmunológico. Es sabido que en el intestino se encuentran tres barreras conocidas como: 1) la capa de moco que recubre los enterocitos; 2) las células epiteliales; y 3) las células del sistema inmune. La forma como podrían actuar estas cepas es incrementando el moco intestinal, aumentando el TGF-b (Th3) y produciendo mayor diferenciación Th1, lo que da como resultado el beneficio en el manejo de la dermatitis atópica. En un metaanálisis en el que se incluyeron 1237 infantes, se encontró que el uso durante el periodo del embarazo disminuyó el riesgo de presentar dermatitis atópica con buen índice de confianza del 95 % entre 0,5 a 0,82.

Debido a que en el estudio se mezclan diferentes protocolos y diferentes periodos de administración del probiótico —algunos en la etapa prenatal, otros en la perinatal; otros estudios suministran el probiótico a través de la madre para que sea pasado durante el proceso de la lactancia materna y otros directamente al bebé; otros estudios suministran los probióticos en edades posterior a la lactancia—, se dificulta definir cuál es la etapa de la vida en la que la intervención con el probiótico tiene mayor impacto.

Con estos antecedentes, se colectaron inicialmente 3036 artículos, revisiones y metaanálisis publicados hasta abril del 2012, y se tomaron solo siete estudios con 1237 niños que cumplían los criterios de inclusión: en ellos, se le suministraron los probióticos a mujeres que estaban embarazadas con riesgo de alergia y la intención era prevenir la dermatitis atópica.[26]

Entre los productos probióticos que se utilizaron, el más común fue la mezcla de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en cuatro ocasiones. Tres estudios tenían monocepas. La forma de administración que predominó fue la ingesta de las cápsulas dadas a las madres. En el análisis se observa que solo dos de los siete estudios demostraron que tenían un impacto estadísticamente significativo para el tratamiento de la dermatitis atópica y se logró verificar que reducen en un 36 % el ries-

go de desarrollar dermatitis atópica cuando los probióticos se administran en el periodo del embarazo. Otro hallazgo interesante fue la presencia del TGF β aumentada en el calostro y la leche de las madres que recibieron probióticos. También se encontró la inmunoglobulina A elevada en madres lactantes suplementadas con probióticos, y niveles de INF gamma en el cordón umbilical elevados.[24,25]

Otro punto para destacar es comparar, entre un probiótico multicepa o un probiótico monocepa, cuál es mejor. Sin embargo, hay varios metaanálisis que les dan la favorabilidad a ambos y al final no se pudo encontrar una diferencia estadística significativa. Por eso, se concluyó que los probióticos son una herramienta muy útil para utilizarla en madres gestantes con antecedentes de atopia con el fin de prevenir la dermatitis atópica durante los primeros años de vida y estimular el sistema inmunológico.

Un segundo estudio utilizó la base de datos de Cochrane y revisó el uso de los probióticos en dermatitis atópica con pacientes colectados hasta el 2017. Allí se incluyeron ensayos controlados aleatorios versus manejos estándar o placebo, en los que se aplicaron los criterios de calidad GRADE. Al final de la selección de las publicaciones solo se eligieron 39 ensayos con 2599 pacientes, con un detalle importante: la edad. Había estudios que incluían pacientes de un año de vida y otros seis estudios que incluyeron adultos hasta los 55 años. El tiempo de la intervención con los probióticos fue entre las cuatro y seis semanas, y el seguimiento de los pacientes llegó hasta los 36 meses.[25] Nuevamente, los géneros más utilizados fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* administrados solos o en combinaciones con otras bacterias o prebióticos.

Las conclusiones fueron que los probióticos pueden disminuir levemente la gravedad del eccema. También varios estudios tuvieron alto riesgo de sesgo de abandono. Se demostró además que los probióticos no presentaron riesgos adversos durante el periodo de administración del producto, que las cepas de probióticos disponibles en la actualidad probablemente lograron poco o ningún cambio en la mejoría

de los síntomas del eccema y que la administración de los probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica no se basa en la evidencia.

Con todo lo anterior, la intervención con probióticos encajaría en el tratamiento; sin embargo, cuando se lleva a la práctica, y debido a la existencia de estudios disímiles, es difícil determinar si los probióticos se pueden usar en el tratamiento y prevención de las alergias.

Uso de los probióticos en el cólico del lactante

Uno de los principales problemas digestivos funcionales durante el primer semestre de la vida es el *cólico del lactante*. Este es considerado como un síndrome conductual de etiología desconocida, que se encuentra en lactantes sanos de carácter autolimitado y su pico máximo se presenta en la sexta semana de la vida. Los síntomas más comunes son el llanto persistente y la irritabilidad, que afectan principalmente el entorno familiar.

Para considerar un llanto característico del cólico del lactante debe cumplir los siguientes cuatro criterios: a) es paroxístico —con un inicio y final claro, sin relación con la actividad que el niño estaba realizando—; b) es cualitativamente diferente al llanto normal —con mayor intensidad y tonalidad—; c) hay presencia de hipertonía con contracción tónica en salvas; d) el llanto es inconsolable, lo que lo hace imposible de controlar por parte de sus cuidadores.

Respecto a la etiología, se ha abierto un amplio abanico de posibilidades. Sin embargo, en los últimos años la alergia a la proteína de la leche de la vaca se ha vuelto controversial como una causa más. Hay estudios que sugieren que la utilización de leche extensamente hidrolizada o dieta sin ingesta de lácteos o sus derivados a la madre lactante mejora la sintomatología. Otros posibles detonantes de este síndrome son la intolerancia a la lactosa, la inmadurez intestinal, la afectación de la motilidad intestinal y la alteración de la microbiota intestinal.

Esta última ha sido considerada en los últimos años como la principal causa del cólico del lactante.

En los últimos años se han realizado varios estudios en los que se compara la microbiota intestinal de los niños con cólicos versus niños sanos. Se encontró que la microbiota de los afectados con cólico era menos rica en bacterias como los *Lactobacillus* y *Bifidobacterias,* por lo que se cree que estas bacterias logran modular la respuesta inmunitaria intestinal y ofrecer mejores resultados como protector de los cólicos. Mientras tanto, las baterías que más predominaban en los niños que presentaban cólicos era la *Escherichia coli, Klebsiella, Serratia, Vibrio, Yersinia* y *Pseudomonas* muy prominentes en el colon.[27] También, un perfil inadecuado de algunas cepas de *Lactobacillus* puede alterar la composición de los ácidos grasos intestinales y producir el desarrollo del cólico del lactante.

Una de las bacterias con mayor presencia en el cólico del lactante son los coliformes que forman parte de su microbiota. Sin embargo, con la utilización de algunos probióticos que contienen *Lactobacillus* como *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii* DSM 20074 y *L. plantarum* MB 456 lograron impactar sobre las bacterias coliformes formadoras de gases y disminuir la sintomatología del cólico.[28] También, la utilización de otra multicepa compuesta por *B. breve* B632 (DSM 24706), B2274 (DSM 24707), B7840 (DSM 24708) y *B. longum* subsp. *longum* B1975 (DSM 24709) se encontró que es potencialmente útil para el tratamiento del cólico del lactante y en forma preventiva para evitar la diarrea en edad infantil.[29]

En una revisión sistemática en la que se incluyeron 209 lactantes, se comparó el efecto del *L. reuteri* con la simeticona o el placebo. Se observó que, siete días después del inicio del tratamiento, el grupo tratado con probióticos tenía el tiempo de llanto más corto en una hora en comparación con el grupo control. Estos síntomas fueron progresiva y estadísticamente significativos a partir del séptimo día, con un efecto máximo a los 21 días de iniciado el tratamiento.[30]

Estos estudios marcan la pauta de que, para tener un efecto importante en el tratamiento del cólico del lactante, la suplementación con los probióticos debe requerir un tiempo adecuado, ya que una de las acciones de los probióticos utilizados con el *L. reuteri* tiene acción antimicrobiana contra patógenos entéricos que podrían influir sobre la respuesta inmunológica.[31]

También, varios estudios han encontrado que la utilización del *L. reuteri* con cepas 55730 y DSM 17 938 disminuyó el tiempo de llanto sin efectos secundarios en lactantes que fueron alimentados del seno materno. Al parecer, después de realizar una revisión de la literatura, la cepa probiótica *L. reuteri* DSM 17938, administrada a una concentración de 10^8 ufc/día, parece tener una importante evidencia científica para el tratamiento del cólico infantil, sin presentar efectos secundarios significativos. También se logró asociar que este probiótico lograba disminuir la densidad de *E. coli* y aumentar la diversidad microbiana.

Hay que tener en cuenta que la gran mayoría de estudios siempre relacionan la mejoría del uso de los probióticos con el hecho de que el lactante esté siendo amamantado con leche materna exclusiva. Otro estudio relaciona la disminución de la depresión de parte de la madre hasta en un 63 % cuando se logra manejar la irritabilidad del lactante y la ansiedad de los cuidadores.[32] Por lo tanto, una importante herramienta que se puede utilizar en el tratamiento del cólico del lactante son los probióticos, con las salvedades anteriormente recomendadas.

Manipulación de la microbiota del eje intestino-cerebro con probióticos

Es bien conocida que la alteración en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), caracterizada por la disminución de las citocinas antiinflamatorias y el incremento de las citocinas proinflamatorias, además de

la mengua de neurotransmisores tales como la serotonina, la norepinefrina o la dopamina en el sistema nervioso central, y la falla de los neurotransmisores tales como la glutamina y el GABA, tiene un papel muy estudiado en la fisiopatología de la depresión.

Tomando como base estas alteraciones, la industria farmacéutica se ha dedicado a producir fármacos antidepresivos para complementar las ausencias ya referidas. Sin embargo, los efectos secundarios de estos fármacos no se han hecho esperar.

La serotonina es un neurotransmisor que se caracteriza por la capacidad de regular el estado de ánimo y el comportamiento social; por lo tanto, se la ha denominado el *neurotransmisor* (NT) *de la alegría*. Cuando los niveles se encuentran bajos, emociones como el pesimismo y la tristeza predominan: se torna el individuo triste, desconfiado, irritable y malhumorado, con pensamientos negativos. La agresividad y la ira demuestran disminución de la serotonina.

Desde hace varios años, múltiples estudios han referenciado que la comunicación entre el cerebro y el intestino es bidireccional y tiene repercusiones importantes en la salud. Alteraciones en la microbiota intestinal y la producción de metabolitos podrían afectar el sistema nervioso central, y ser los causantes de enfermedades como el trastorno del espectro autista (TEA), el síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Durante mucho tiempo se han utilizado medicamentos antidepresivos. Sin embargo, los efectos secundarios y la falta de respuesta en los estados de ansiedad llegan hasta el 40 %. Esto ha orientado a los investigadores a buscar nuevas vías terapéuticas y de tratamiento. Al respecto, se ha revisado el riesgo ambiental, la mejora inmunológica y últimamente la manipulación de la microbiota intestinal con los probióticos.

La microbiota intestinal, que madura a lo largo de los primeros años de vida, se convierte en microbiota residente o definitiva, comensal y con características simbióticas. Esta maduración define las características y las patologías que podrían afectar a cada individuo.

Los microorganismos comensales desempeñan funciones clave como el procesamiento de nutrientes, la estimulación del sistema inmunológico y la activación de mecanismos de defensa para cuando ingresen bacterias patógenas. Entre sus acciones destacan el fortalecimiento del enterocito a través de la producción de ácidos de cadena corta —como el acético, propiónico y butírico—; la producción de IgA secretora, que es vital para el reconocimiento de los patógenos; y la participación de células M —que son enterocitos modificados específicos— en el reconocimiento de antígenos y múltiples activadores de la inmunidad innata y adaptativa. Esto hace que prácticamente la gran mayoría de las células inmunitarias se encuentren en el tracto digestivo y se puedan manipular con probióticos.

La ansiedad ha sido uno de los trastornos del estado de ánimo más estudiado y tiene la base sobre la triada del sistema inmunológico, endocrinológico y nervioso. Se ha encontrado que, al manipular la microbiota, se logra la mejoría en esta patología.

La bacteria con actividad probiótica estrella en estas patologías es la *Bifidobacterium infantis* con la siguiente taxonomía:

- Dominio: Bacteria
- Filo: Actinobacteria
- Subclase: Actinobacteridae
- Orden: Bifidobacteriales
- Familia: Bifidobacteriaceae
- Género: *Bifidobacterium*

El género *Bifidobacterium* es habitante natural del tracto gastrointestinal de entre el 3 y el 10 % de la microbiota del adulto y el 90 % en los infantes alimentados con leche materna. Se ha encontrado que esta bacteria podría incrementar el triptófano, un aminoácido esencial que ayuda a la formación de neurotransmisores como el GABA y la serotonina, por lo que se considera que tiene un efecto psicobiótico.

Se han encontrado potenciales efectos ansiolíticos en el *L. helveticus* R0052 y *B. longum* R0175 durante el uso prolongado, lo que mitiga la ansiedad y la depresión. En pacientes con trastornos depresivos mayores se observó que estaban incrementados los valores de filus como Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria, mientras que la representación de Firmicutes se encontraba disminuida, lo mismo que los *Faecalibacterium*.[33] La manipulación de la microbiota, al parecer, tiene un papel importante sobre la fisiopatología de la depresión. El primer aspecto sería que disminuye la inflamación que se presenta como respuesta a estímulos de los antígenos. Por otro lado, la IgA e IgM presentan una reacción más elevada ante los polisacáridos de las bacterias en individuos deprimidos. Otro sitio donde las bacterias probióticas pueden intervenir en favor del mejoramiento del estado de ánimo es al evitar que se presente la interferencia en la señalización de los neurotransmisores. En este punto se ha establecido que algunas bacterias pueden ayudar a producir GABA, que es el principal neurotransmisor inhibidor y regula muchos procesos fisiológicos y psicológicos.[34]

En ese mismo sentido, Bravo y colaboradores demostraron que el *L. rhamnosus* induce a mejorar la presencia de GABA en ratones de experimentación. También, en otro sitio donde pueden actuar las bacterias es en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) que regula el estado de ánimo como la ansiedad y la depresión. La actividad probiótica de bacterias como el *L. farciminis* mejora la respuesta al estrés al prevenir el deterioro de la barrera intestinal y disminuir los niveles de lipopolisacáridos circulantes.

La acción de la microbiota en el HPA es regular la liberación del cortisol. Se han realizado estudios en los que los ratones libres de gérmenes tienen respuestas exageradas de citocinas inflamatorias ante situaciones de estrés.[35] Nuevamente, el *L. rhamnosus* se correlaciona con la disminución de los niveles de corticosterona y mejora el control del estrés. Con esto, disminuye la depresión y la liberación de citocinas inflamatorias. Por lo tanto, y teniendo en cuenta que se puede mejorar la

microbiota intestinal con bacterias de efecto probiótico, y conociendo su género, se puede ofrecer una bioterapia más orientada y específica.

Referencias

1. Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36(4):241–5. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007.
2. Huttenhower C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Human Microbiome Project Consortium. Nature. 2012;486 (7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234
3. Farfán M, Torres JP. Diagnóstico en medicina en la era de las "ómicas" Rev. Chil Pediatr. 2018;89(2).
4. Belkaid Y, Hand TW. Hand Role of the microbiota in immunity and inflammation Cell**.** 2014 Mar 27;157(1):121-41 doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
5. Ahmed I, Umar S. Microbioma y cáncer colorrectal. Curr Colorectal Cancer Rep. 2018;14(6):217–25.
6. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Administración de probióticos en la vida temprana, la atopia y el asma: un metaanálisis de ensayos clínicos, Pediatrics, 2013 sep,132(3)e666-e676; doi: 10.1542/peds.2013-0246
7. Dzidic M, Mira A, Artacho A, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Collado MC. El desarrollo de alergias está asociado con el consumo de leche materna con una riqueza microbiana reducida en el primer mes de vida. Pediatr Allergy Immunol. 2021;31(3):250–7.

8. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, et al. Desarrollo de la microbiota y asociaciones con el modo de nacimiento, la dieta y los trastornos atópicos en un análisis longitudinal de muestras de heces, recopiladas desde la infancia hasta la primera infancia**,** Gastroenterology. Mayo de 2020;158(6):1584-1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024.
9. Darbandi A, Asadi A. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: systematic review 2010–20. Int J Infect Dis. 2021;105:91–104. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.011
10. Hartman RE, Patel D. Enfoques dietéticos para el manejo de los trastornos del espectro autista, Adv Neurobiol. 2020;24:547-571.
11. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, et al. Interacción entre el intestino y el cerebro en los trastornos del espectro autista: un ensayo controlado aleatorio sobre el papel de los probióticos en los parámetros clínicos, bioquímicos y neurofisiológicos. Psiquiatría BMC. 2020;16:183.
12. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejón AM, et al. Intervenciones nutricionales para el trastorno del espectro autista, Nutr Rev. 2020 jul;78(7):515-31. doi: 10.1093/nutrit/nuz092.
13. Organización Mundial de Gastroenterología. (2017). Probióticos y Prebióticos. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. Disponible en: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotic-sand-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english
14. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pedi-

atric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2022. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;59(1). doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.

15. Flórez ID, Contreras JO, Sierra JM, Granados CM, Lozano JM, Lugo LH, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Diagnóstico y tratamiento. Pediatr (Bogotá). 2015;48(2):29–46.
16. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. Cómo los probióticos afectan la microbiota. Microbiol de infección de células frontales. 2020;9:454.
17. Giannelli FR. Diarrea asociada a antibióticos JAAPA. 2017 Oct;30(10):46-7.
18. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ. Alteración de la microbiota intestinal durante la terapia con antibióticos: un enfoque multiómico. Gastroenterol Hepatol. 2013;62(11):1591–601.
19. 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):531–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
20. Patro-Gołąb, B., Szajewska, H. Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. Nutrients. 2019;11(11):2762. doi: 10.3390/nu11112762.
21. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with metaanalysis: Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(7):678-88.
22. Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC, Verma AK. Bacillus clausii UBBC07 reduces severity of diarrhoea in children under 5

years of age: a double-blind placebo-controlled study. Benef Microbes, 2019;10(2):149–54. doi: 10.3920/BM2018.0094.

23. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. N Engl J Med. 2018;379(21):2002–14. doi: 10.1056/NEJMoa1802598.
24. Jaramillo OD, González CH. Probióticos en prevención primaria de la dermatitis atópica en infantes con riesgo de padecerla. Biosalud. 2013;12(1):18–28.
25. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang MlK, Roberts A, Boyle RJ. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 (11). Art. No.: CD006135. doi: 10.1002/14651858.CD006135.pub3.
26. Crovesy L, Gonçalves DC, Trigo EL. Probióticos en el tratamiento de alergias: una revisión. Cochrane Database Syst Rev. 2021. doi:10.14306/renhyd.21.3.361
27. Sung V. Probiotic interventions in infantile colic. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(3):307–11. doi: 10.1097/MCO.0000000000000157.
28. J. Anabrees, F. Indrio, B. Paes, et al. Probiotics for infantile colic: a systematic review. BMC Pediatr. 2013;13:186. doi: 10.1186/1471-2431-13-186.
29. Schreck G, Jalloh A, Hein C. Probióticos para el tratamiento del cólico infantil: una revisión sistemática. Práctica farmacéutica J. 2017 jun;30(3):366-74.
30. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Efecto antagonista de las cepas de Lactobacillus contra coliformes productores de gas aislados de bebés con cólicos. BMC Microbiol. 2021,11:157. doi: 10.1186/1471-2180-11-157
31. Aloisio I, Santini C, Biavati B, et al. Caracterización de Bifidobacterium spp. cepas para el tratamiento de trastornos en-

téricos en recién nacidos. Aplicación Microbiol Biotechnol. 2012,96:1561-76

32. Wadhwa K, Kesavelu K. Papel de Lactobacillus reuteri DSM 17938 sobre la reducción del tiempo de llanto en el cólico infantil y su impacto en la depresión materna: un estudio clínico de la vida real Clin Pract. 2022;12(1):37–45.
33. Vlainić J, Šuran J, Vlainić T, Letizia A. Probióticos como terapia adyuvante en el trastorno depresivo mayor. Curr Neuropharmacol. 2016;14(8):952–8.
34. Cryan JF, Dinan TG. Microorganismos que alteran la mente: el impacto de la microbiota intestinal en el cerebro y el comportamiento. Nat Rev Neurosci. 2012;13:701–12.
35. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol. 2020;68(3): 111–7. doi: 10.33588/rn.6803.2018223

Parte III

3.
Enfermedad diarreica aguda

Gizet Camila Gallo Daza
Laura María Salamanca Ternera
Isabella Franco Arce
Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez

Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA), también denominada *enfermedad diarreica aguda* (EDA), corresponde a uno de los motivos de consulta más frecuentes en la población pediátrica. La gastroenteritis se ha descrito como la inflamación del aparato digestivo, que se ha asociado a múltiples etiologías, provocadas principalmente por procesos infecciosos relacionados con el consumo de agua o alimentos contaminados. La EDA está clasificada dentro del grupo de enfermedades prevenibles y tratables.

Con base en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017, el diagnóstico de la enfermedad diarreica aguda (EDA) debe cumplir con los tres siguientes criterios:

- Presencia de tres o más deposiciones en 24 horas.
- Disminución en la consistencia habitual.
- Duración menor a 14 días.[1]

Es importante mencionar que el cambio en la consistencia habitual de las deposiciones es el indicativo más importante de EDA, más allá del número de deposiciones. Este criterio se aplica principalmente en los neonatos y lactantes menores. De igual manera, estos grupos etarios se caracterizan por presentar más complicaciones en relación con la inmadurez de los sistemas digestivo e inmunológico.

Epidemiología

De acuerdo con los datos otorgados por la OMS, para el 2017 las enfermedades diarreicas presentaron una prevalencia global de 1700 millones de casos en niños cada año, por lo que es una de las principales causas de malnutrición y la segunda causa de muerte de niños meno-

res de cinco años, con aproximadamente 525 000 de defunciones cada año.[1]

En Colombia, según las estadísticas del DANE y la actualización poblacional con el censo del año 2018, se evidenció una importante disminución en la mortalidad por EDA en menores de 5 años.[2] La tasa de mortalidad por EDA en el año 2000 fue cinco veces superior a la observada en 2020, impacto asociado a los procesos, programas y estrategias implementadas desde la década de los 90, como la de AIEPI, brigadas y jornadas de atención de organizaciones no gubernamentales, por medio del enfoque integral, interinstitucional, multidisciplinario e intersectorial del estado de salud en menores de 5 años.[2]

Para la semana epidemiológica 48 de 2023, se notificaron 78 muertes por EDA en menores de 5 años. Esto dio una tasa de mortalidad de 2,11 casos por cada 100 000 niños, que se mantuvo desde el 2022. Las regiones con mayor reporte son el Chocó y Risaralda.[3]

Etiología y fisiopatogenia

El origen microbiológico de la gastroenteritis es variado y en ocasiones difícil de tipificar, teniendo en cuenta que, dependiendo de la gravedad de la clínica, se considera la toma de paraclínicos adicionales para aislar diferentes virus, bacterias o parásitos. Esto se debe a que, en su mayoría, el aislamiento no influye en las conductas terapéuticas.[4,5]

Más del 50 % de los casos de gastroenteritis aguda en pediatría se le puede atribuir a las infecciones virales dentro de las que se destacan el rotavirus, el adenovirus entérico, el coronavirus, el norovirus y el astrovirus.[6] En caso de sospechar etiología bacteriana, se debe tener en cuenta el compromiso sistémico del paciente como fiebre, alteración en la apariencia, dolor abdominal de difícil manejo, aclarando que no son exclusivamente síntomas de sepsis o infección por bacterias. Cerca del 20 % de las gastroenteritis en pediatría corresponden a infeccio-

nes principalmente por *Shigella* spp., *Salmonella, Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli*.[6]

Otro grupo de importancia a nivel microbiológico son las infecciones parasitarias dentro de las que se resaltan la *Giardia lambia, Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium,* que son las más comunes. [5]

Tabla 1.

Microorganismos más frecuentes en diarrea[5,6]

Virus	Bacterias	Parásitos
Rotavirus	*Escherichia coli*	*Cryptosporidium*
Norovirus	*Campylobacter jejuni*	*Giardia lamblia*
Adenovirus	*Salmonella*	*Entamoeba histolytica*
Astrovirus	*Shigella*	
Sapovirus	*Yersinia enterocolítica*	
Virus de Norwalk	*Clostridioides difficile*	

Adaptado de Huang y White[5] y Posovszky[6]

La fisiopatología de la EDA varía según las características propias del agente causal. Los virus generan compromiso principalmente de los enterocitos, lo que provoca una alteración estructural y funcional transitoria de las vellosidades intestinales, así como alteración de la superficie de absorción que se traduce en una diarrea osmótica. En cambio, la diarrea secretora es característica del mecanismo infeccioso bacteriano, cuyo mecanismo suele ser invasivo y depender de la expresión de adhesinas, enterotoxinas y citotoxinas, lo que conlleva la infiltración de la célula y posterior multiplicación.

Manifestaciones clínicas

Como su nombre lo explica etimológicamente, las características patognomónicas de esta entidad corresponden a disminución de la consistencia de la materia fecal, aumento de la frecuencia de las deposiciones y aparición de episodios eméticos. Esta sintomatología podría

estar acompañada de otros signos y síntomas, dependiendo de su etiología y severidad. Es frecuente asociarlo a distermia, dolor abdominal tipo cólico y deshidratación secundaria, que es la complicación más frecuente. También se puede encontrar compromiso a nivel multisistémico, especialmente en el sistema respiratorio. Como en la gran mayoría de los casos, el origen es viral.[6,7]

La identificación y clasificación de los signos de hidratación van a determinar el enfoque de tratamiento, para prevenir complicaciones asociadas en la medida en que se identifica la etiología en la que se pueda direccionar manejo específico (tabla 2).

Tabla 2.

Identificación y clasificación de la deshidratación[6]

		Leve	**Moderada**	**Grave**
Pérdida de peso	Lactantes	< 5 %	6 – 10 %	> 10 %
	Preescolares	< 3 %	4 – 6 %	> 6 %
Llenado capilar		Normal (< 2 seg)	2 segundos	> 2 segundos
Estado general, de consciencia		Alerta	Irritable o cansado	Letargia o inconsciente
Frecuencia cardiaca		Normal	Aumentado	Taquicardia; en situaciones más graves bradicardia
Calidad de pulso		Normal	Reducido	**Débil o ausente**
Respiración		Normal	Aumentada	Acidótica
Ojos		Normal	Hundidos	Enoftalmos
Lágrimas		Presentes	Disminuidas	Ausentes
Mucosas		**Húmedas**	Secas	Secas

	Leve	Moderada	Grave
Pliegue cutáneo	Inmediato	En 2 segundos	> 2 segundos
Extremidades	**Cálidas**	Frías	Frías y cianóticas
Gasto urinario	Normal	Disminuido	Oliguria o anuria

Tomado y adaptado de Posovszky et al.[6]

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en:

- Historia clínica. Según la etiología, son variables los tiempos de incubación, duración de los síntomas y sus características especiales. Por eso, se debe realizar una anamnesis completa que incluya tiempo de evolución, características de las deposiciones, sintomatología asociada como náuseas, vómitos, e incluso indagar por sintomatología respiratoria y síntomas irritativos urinarios. También se debe determinar el número y la frecuencia de las deposiciones, para hacer una aproximación clínica a los grados de deshidratación.
- Hallazgos al examen físico. Se debe realizar un examen físico completo. Sin embargo, el objetivo principal es determinar el estado de hidratación y descartar la presencia de un abdomen agudo. Para evaluar la presencia de algún grado de deshidratación, existen múltiples alternativas. No obstante, se ha descrito que el mejor indicador está relacionado con la pérdida ponderal de peso, pero dicha estrategia se ve limitada al no disponer del dato de peso previo de manera usual, por lo que se han postulado pa-

rámetros al examen físico como estado general, turgencia de la piel, llenado capilar, presencia de ojos hundidos y la hidratación de mucosas.

- Reportes de estudios complementarios. La decisión de realizar paraclínicos se toma de manera individualizada y el principal objetivo será determinar la presencia de alteraciones hidroelectrolíticas. En casos en que se tenga la sospecha diagnóstica de infección de vías urinarias, se debería realizar un parcial de orina y gram. Los estudios de materia fecal se realizan según los datos proporcionados en la historia clínica y bajo criterio médico, aunque el coprocultivo siempre estará indicado en pacientes de alto riesgo, como pacientes oncológicos o con inmunodeficiencias. De manera rutinaria, no se solicitan laboratorios, ya que el tratamiento se establece con el objetivo de controlar la sintomatología y no suele verse modificado por la identificación de la etiología.

Diagnóstico diferencial

Se debe tener en cuenta que la sintomatología de la gastroenteritis aguda puede ser secundaria a diferentes patologías. Según la intensidad del dolor abdominal y sus características, se debe evaluar aparición y tiempo de evolución, localización, tipo de dolor, signos de irritación peritoneal y otras particularidades que permitirán descartar que el paciente esté cursando con una urgencia quirúrgica, como la apendicitis aguda. En la población pediátrica, las infecciones del tracto urinario también cursan con sintomatología gastrointestinal, por lo que es necesario descartarlas. Además, es importante interrogar los antecedentes farmacológicos del paciente para evaluar evento adverso o intoxi-

cación secundaria que explique la enfermedad diarreica y episodios eméticos en ausencia de patología infecciosa gastrointestinal.

Tratamiento

El principal objetivo del manejo es la recuperación y el mantenimiento de la hidratación del paciente. La forma en la que se debe realizar depende del grado de deshidratación en el que se encuentre.[8] Para deshidratación leve con tolerancia a la vía oral, se indica la rehidratación por vía oral (SRO). Esta se realiza con sales de rehidratación oral, que consisten en preparaciones de baja osmolaridad (50 – 60 mmol/L de sodio) y se busca aportar aproximadamente 5 ml/kg de SRO después de cada deposición líquida y 100 ml/kg fraccionado cada 30 minutos por 4 horas. En general, los refrescos o zumos de fruta no son los adecuados para la rehidratación por alta osmolaridad dada su carga de azúcar. Así mismo, el agua no está indicada por falta de soluto (sodio).

Cuando la rehidratación oral no es suficiente, hay intolerancia a la vía oral o el paciente se encuentra con deshidratación moderada a grave o choque, se indica hospitalización para iniciar hidratación endovenosa con sustancias isotónicas.[8] Se debe asegurar el aporte hídrico diario basal y reponer las pérdidas según el grado de deshidratación en un cálculo para 24 horas.

Tabla 3.

Aportes diarios recomendados para la rehidratación (Hollyday Segar)

Peso del niño	Aportes diarios recomendados
1 – 10 kg	100 ml/kg
10 – 20 kg	1000 ml + 50 ml/kg por cada kilo > 10 kg
> 20 kg	10500 ml + 20 ml/kg por cada kilo > 20 kg

Tomado de Rybaj y Titomanlio[8]

Tabla 4.

Reposición hídrica según grado de deshidratación

	Leve	Moderada	Grave
< 10 kg	50 ml/kg/día	100 ml/kg/día	150 ml/kg/día
> 10 kg	30 ml/kg/día	60 ml/kg/día	90 ml/kg/día

Tomado de Rybaj y Titomanlio[8]

En caso de choque, se recomienda el paso de bolo de cristaloides isotónicos de 5 – 20 ml/kg. Otra consideración para tener en cuenta en el momento de tratar la deshidratación, son las alteraciones hidroelectrolíticas y los aportes basales diarios de sodio y potasio. La evidencia muestra que el suministro de zinc en conjunto con la rehidratación ha probado ser una de las estrategias más eficaces, ya que el zinc mejora el transporte intestinal de cationes y suprime la secreción de aniones, por lo que su deficiencia aumenta la probabilidad de diarrea prolongada.[9] La dosis sugerida es de 10 mg/día en menores de 6 meses y 20 mg/día en mayores de 6 meses.

Finalmente, en los últimos años ha crecido el conocimiento sobre la importancia y el impacto que tiene la microbiota en el bienestar y el desarrollo de diferentes enfermedades, tanto del tracto gastrointestinal como de otros sistemas. La mayoría de los episodios de diarrea aguda son autolimitados; sin embargo, se ha observado un efecto beneficioso sobre la salud del huésped con la administración de probióticos y prebióticos.[10] Los probióticos son bacterias y levaduras que actúan colonizando el intestino temporalmente, modifican el ambiente y se integran con el huésped para modular la microbiota intestinal y el desenlace y duración de la diarrea. La más usada y con mayor evidencia es la *Saccharomyces boulardii.*[10]

Por el curso natural y la etiología de la enfermedad diarreica aguda, no es necesario cambiar la dieta usual del paciente ni se indica el manejo con antibiótico. Es de gran importancia recordar que toda

administración de antibiótico no indicado tiene desenlaces en la totalidad del ambiente del paciente y de las personas a su alrededor.[11]

Prevención

La prevención de la gastroenteritis se basa principalmente en el tratamiento adecuado del agua. Las recomendaciones principales radican en hervir el agua y almacenarla de manera adecuada, especialmente en poblaciones que no tienen acceso a agua potable ni cuentan con sistemas de alcantarillados sanitarios, por lo que el riesgo de contaminación se magnifica. También se incluye la descontaminación de alimentos como frutas y verduras y el procesamiento y cocción de carnes. Seguido de esto se debe resaltar la importancia de la higiene de manos antes y después de consumir cualquier alimento, y al tener contacto con heces, ya que dentro de las fuentes de transmisión cabe resaltar la vía fecal-oral.

Teniendo en cuenta la población pediátrica, es de vital importancia cumplir los planes de vacunación establecidos. Es de particular atención la vacunación contra rotavirus (incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones, PAI).

La estrategia AIEPI describe la suplementación preventiva con zinc en los niños con desnutrición o en riesgo. Sin embargo, se ha considerado una estrategia poco costoefectiva y se prefiere incluir como parte del tratamiento una vez se realiza el diagnóstico de gastroenteritis aguda, con el objetivo de disminuir la duración y la gravedad del cuadro clínico.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades diarreicas. 2017. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease
2. Moyano LF, Zamora S, Bello S, Munarth N, Meza M, Mojica J, Gomez D, Gallegos S, Gracia G, Gómez M. Programa Nacional de Prevención, Manejo y Control de la Infección Respiratoria Aguda y la Enfermedad Diarreica Aguda. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 48 del 2023 [Internet]. Bogotá: INS; 2023 [citado el 14 de dic de 2023]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2023_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_48.pdf
4. O'Ryan Ml, Peña A, Vergara R, Díaz J, Mamani N, Cortés H, et al. Prospective characterization of norovirus compared with rotavirus acute diarrhea episodes in chilean children. Pediatr Infect Dis J. 2010 Sep;29(9):855-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e8b346. PMID: 20581736.
5. Huang DB, White AC. An updated review on Cryptosporidium and Giardia. Gastroenterol Clin North Am. 2006 Jun;35(2):291-314, viii. doi: 10.1016/j.gtc.2006.03.006. PMID: 16880067
6. Posovszky C, Buderus S, Classen M, Lawrenz B, Keller KM, Koletzko S. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. Dtsch Arztebl Int. 2020 Sep 11;117(37):615-624. doi: 10.3238/arztebl.2020.0615.
7. Graves NS. Acute gastroenteritis. Prim Care. 2013 Sep;40(3):727-41. doi: 10.1016/j.pop.2013.05.006.
8. Rybaj A, Titomanlio L.Diarrea aguda del niño. EMC Pediatría 2020;55(1):E4044-n10. doi:10.1016/s1245-1789(20)43425-0

9. Lukacik M, Thomas RL, Aranda J V. Metaanálisis de los efectos del zinc oral en el tratamiento de la diarrea aguda y persistente. Pediatrics [Internet]. 2008;65(2):59–68. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-metaanalisis-efectos-del-zinc-oral-13116797
10. Játiva-Mariño E, Manterola C, Macías R, Narváez D. Probióticos y Prebióticos. Rol en la terapéutica de la enfermedad diarreica aguda infantil. Int. J. Morphol. [Internet]. 2021 Feb;39(1):294-301. doi: 10.4067/S0717-95022021000100294.
11. Camacho Moreno G, Márquez Herrea K. Uso apropiado de antibióticos. En: Pediatría al día. p. 435–46.

Parte III

4.

Diarrea crónica: enfoque diagnóstico

Héctor Andrés Enríquez
Aura María Orozco Arroyave

Introducción

La *diarrea* tiene su origen en la palabra griega *diarrhoea* que significa "a través". Se define como el tránsito rápido del contenido gástrico a través del intestino. La Organización Mundial de la Salud define la diarrea como tres o más deposiciones blandas o acuosas por día; sin embargo, es importante aclarar que en humanos la frecuencia de deposiciones puede variar de individuo a individuo, incluso en el mismo individuo, de acuerdo con su edad y tipo de dieta. Por ejemplo, un bebé amamantado sano puede presentar desde doce deposiciones en un día a una sola deposición en una semana.[1-3]

Adicionalmente, el peso de las heces aumenta con la edad, pero el contenido de agua se debe mantener estable durante el tiempo,[2] por lo que fisiológicamente la diarrea implica un aumento del volumen y del contenido de agua de las heces. Teniendo en cuenta todo lo anterior, es más razonable definir la *diarrea en niños* como un cambio en la frecuencia y la consistencia de las deposiciones respecto a lo normal de cada individuo.[4]

La diarrea puede clasificarse de acuerdo con su tiempo de evolución, lo cual permite tener un enfoque diagnóstico y terapéutico según sea el caso. La *diarrea aguda* se define por una duración menor a 14 días y usualmente se debe a una etiología infecciosa.[5] En un estudio de cohorte de 10 años de duración de 414 niños de un barrio marginal de Brasil, que buscaba encontrar el impacto de la diarrea prolongada —definida con una diarrea mayor de 7 días y menor a 14 días— en la morbilidad de la población, encontró que esta se relacionaba con el aumento de dos veces más riesgo de desarrollar diarrea persistente y desnutrición.[6] Incluir este tipo de *diarrea aguda prolongada* podría ser útil para identificar a los niños con riesgo de progresión y complicaciones de su cuadro.

La enfermedad diarreica que dura más de 14 días se define como *diarrea persistente* y usualmente es consecuencia de múltiples infeccio-

nes entéricas simultáneas o secuenciales que conducen a lesiones de la mucosa.[7] Finalmente, la *diarrea crónica* se define como aquella que tiene una duración mayor a 4 semanas y que generalmente no es por causa infecciosa. Sin embargo, las infecciones entéricas son una causa frecuente de diarrea crónica en niños, principalmente en países en vía de desarrollo.[9]

La etiología de la diarrea crónica varía de acuerdo con la edad del niño, el estado inmunológico, los factores socioeconómicos y el entorno clínico, lo que hace que la gama de diagnósticos diferenciales sea amplia. Es por ello por lo que es de suma importancia llevar a cabo una anamnesis cuidadosa, un examen físico minucioso y un uso racional de estudios complementarios.[8,9]

Fisiopatología

Absorción y secreción

Los datos disponibles del análisis cuantitativo del manejo de agua y electrolitos en el intestino de los niños son limitados; sin embargo, se cree que es el mismo patrón observado en adultos. En condiciones normales, el intestino humano procesa grandes cantidades de agua, electrolitos y nutrientes; al intestino delgado ingresan diariamente alrededor de 9 litros de agua, la mayoría del líquido proviene de secreciones gastrointestinales endógenas y solo alrededor de 1,8 litros proviene de la ingesta oral. La mayoría de este líquido se reabsorbe en el intestino delgado y una menor proporción de líquido, oscilante entre 1,5 a 2 litros, llega al colon. La mucosa del intestino actúa como una membrana semipermeable con poros en las membranas de unión intracelular. El movimiento de agua es enteramente pasivo y la mayoría de líquido pasa paracelularmente en respuesta a gradientes osmóticos creados por la absorción transcelular de solutos, principalmente el sodio.

El yeyuno es la zona más permeable del intestino delgado. En este segmento el mecanismo de absorción más importante es la absorción de sodio, acoplado a cotransporte de sustratos orgánicos como glucosa, galactosa, aminoácidos y tripéptidos. El íleon es menos permeable al agua, aunque la absorción de sodio y sustratos orgánicos del yeyuno continua, pero también hay unos mecanismos de absorción específicos más significativos como los mediados por el transporte de sodio y cloro. Finalmente, el peso diario de las heces en lactantes es de alrededor de 10 g/kg/día. En el adulto, la producción de las heces disminuye a un promedio de 200 a 300 g al día, que corresponden de 150 a 200 ml de líquido.[10]

Como se mencionó, la absorción de agua depende del movimiento de electrolitos, especialmente de sodio, por el transportador de sodio-glucosa 1, en el que el sodio y el agua descienden según el gradiente electroquímico que se crea a medida que se descomponen los componentes en el yeyuno. El sodio que entra a la célula es luego removido activamente de la célula por la bomba sodio-potasio ATPasa en la membrana basal, lo cual provee energía para el transporte activo de aminoácidos, glucosa y galactosa a través de la membrana.

La absorción de aminoácidos di y tripéptidos en el borde de cepillo se combina con la reabsorción de hidrógeno y ayuda a crear un potencial eléctrico a través del borde en cepillo, que a su vez ayuda al transporte de sodio. La bomba sodio-potasio ATPasa está localizada en la membrana basolateral de la membrana de las criptas intestinales y células de la punta de las vellosidades.

Las células epiteliales en las puntas de las vellosidades participan en la absorción, mientras las células de las criptas de Lieberkühn, en la secreción de electrolitos y agua a través de la bomba sodio-potasio ATPasa. Estas criptas también cuentan con canales bidireccionales de sodio y cloro, los cuales se abren cuando hay altos niveles de AMP cíclico —por ejemplo, con la toxina del cólera y *E. Coli*— así como de iones de calcio, lo que provoca un movimiento neto de sodio, cloro y agua

hacia la luz. La reabsorción de iones como el cloruro y el bicarbonato se relaciona con la reabsorción de sodio. En el yeyuno, es impulsado por el gradiente electroquímico creado por la reabsorción de sodio por la bomba sodio-potasio ATPasa y el intercambiador cloruro-bicarbonato.[10]

Fisiopatología de la diarrea

La diarrea resulta de un desbalance entre la secreción y la absorción de líquido en el intestino. Aunque la mayoría de líquido se absorbe en el intestino delgado, la diarrea se presenta si la cantidad de líquido presente en las heces supera la capacidad de absorción de agua del intestino grueso (2,3 litros/día en adultos).[10]

Fisiopatológicamente, la diarrea crónica puede clasificarse de la siguiente manera: diarrea osmótica, diarrea secretora, diarrea esteatorrea, diarrea inflamatoria, diarrea por alteraciones en la motilidad y misceláneos;[11] aunque en general, ninguna causa de diarrea crónica es verdaderamente unifactorial, y varios mecanismos fisiopatológicos podrían estar implicados al mismo tiempo,[12] por lo que recientemente se ha optado por clasificar la diarrea crónica solo en cuatro categorías con fin de facilitar el enfoque clínico: *diarrea acuosa (osmótica y secretora), inflamatoria* y *esteatorréica*. [8]

Tabla 1.

Características clínicas y laboratorio de los diferentes tipos de diarrea

Tipo de diarrea	Características clínicas	Hallazgos de laboratorio
Osmótica	Diarrea explosiva, heces espumosas asociadas a distensión abdominal, flatulencias y dolor abdominal. Mejora con el ayuno.	Sustancias reductoras positivas, un pH bajo (< 5,3) en materia fecal y una brecha osmótica en heces > 100 mOsm. El estudio microscópico de materia fecal no evidencia células blancas ni glóbulos rojos, y los niveles de calprotectina son menores de 50 mg/g
Secretora	Diarrea acuosa y no mejora con el ayuno.	Sustancias reductoras negativas, un pH normal y una brecha osmótica en heces < 50 mOsm. El estudio microscópico de materia fecal no evidencia células blancas ni glóbulos rojos, y los niveles de calprotectina son menores de 50 mg/g
Esteatorréica	Diarrea aceitosa, fétida, maloliente, pálida y difícil de retirar.	Estudio microscópico de la materia fecal con presencia de grasa. Aumento de excreción de grasas en heces de 72 horas. Sin evidencia de células blancas ni glóbulos rojos en materia fecal y la calprotectina fecal es menor de 50 mg/g
Inflamatoria	Diarrea con moco y sangre, usualmente con dolor abdominal.	El estudio microscópico de materia fecal evidencia presencia de células blancas y glóbulos rojos, y los niveles de calprotectina son mayores de 50 mg/g

Adaptado de Shankar y Rosenbaum[4] y Lo Vecchio et al.[9]

Diarrea osmótica

Cuando hay un número excesivo de partículas osmóticamente activas presente en la luz intestinal, más líquido pasa pasivamente al intestino por el gradiente osmótico. Esto da como resultado que la carga de solutos exceda la capacidad de absorción del intestino y, por lo tanto, haya diarrea. En ese sentido, la diarrea osmótica se detendrá cuando el niño no esté alimentado.[10]

La diarrea osmótica se caracteriza por síntomas explosivos, heces espumosas asociadas a distensión abdominal, flatulencias y dolor abdominal. Los bebés pueden tener erupción perianal debido al ácido de las deposiciones provocado por la formación de ácidos grasos de cadena corta de la fermentación de azúcar no absorbida por las bacterias

del colon. Por lo general, las heces son isoosmolares con respecto al suero (290 mOsm). El cálculo de la brecha osmótica 90-2 x en las heces (sodio + potasio en heces) es mayor de 100 mOsm, causado por una mala absorción de moléculas en la luz intestinal. Esta situación puede deberse a varias razones: 1) ingestión de solutos que no pueden absorberse —como laxantes osmóticos—; 2) solutos específicos de malabsorción —como deficiencia de disacáridos—; 3) daño al área de absorción de la mucosa que resulta en menos absorción de fluidos —como alergia a las proteínas de leche de vaca o enfermedad de Crohn—; 4) trastornos de motilidad que resultan en contacto reducido con la luz intestinal y disminución de la absorción —como síndrome de intestino irritable o hipertiroidismo.[10]

Diarrea secretora

Ocurre cuando la mucosa intestinal secreta excesivamente líquido, ya sea por aumento de la secreción de cloro, bicarbonato o potasio, o debido a la inhibición de absorción de sodio, que supera los mecanismos de absorción de líquido del intestino. Esto no se soluciona si el niño no come nada por vía oral.[4,10] Los mecanismos implicados son: 1) secretagogos exógenos infecciones como el cólera, *Escherichia coli* y gastroenteritis por rotavirus; 2) secretagogos endógenos tumores neuroendocrinos como el tumor carcinoide; 3) ausencia congénita de transportador de iones diarrea congénita por cloruro, diarrea congénita por sodio; 4) pérdida de superficie intestinal resecciones intestinales extensas.[13]

Diarrea inflamatoria

La respuesta del intestino a bacterias y otros antígenos en la luz intestinal resulta de la interacción entre el huésped, componentes genéticos, la dieta y antígenos bacterianos. Las enfermedades inflamatorias causan diarrea crónica con componentes exudativos, secretores y usualmente signos de malabsorción y sangrado rectal. La naturaleza de la malabsorción depende de la región afectada y el sangrado usualmente es una manifestación de ulceración colónica o rectal.[12] Las infecciones gastrointestinales siguen siendo la causa más frecuente de diarrea sanguinolenta aguda; gérmenes como *Salmonella, Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosa*, frecuentemente adquiridos por alimentos contaminados y *C. difficile,* son agentes causales comunes en niños sanos.[9] Pacientes con hospitalización prolongada, usos de terapia antimicrobiana cefalosporina y fluoroquinolonas principalmente, enemas a repetición, tratamiento con inhibidores de bomba de protones, sonda nasogástrica crónica, uso de tubo de yeyunostomía, insuficiencia renal o estado de inmunosupresión, tienen mayor riesgo de infección por *C. difficile,* por lo que en este grupo de pacientes se debe aumentar el nivel de sospecha y tomar los estudios pertinentes.[14]

En bebés más pequeños, el citomegalovirus puede causar colitis grave y enteropatía perdedora de proteínas, caracterizadas por diarrea crónica sanguinolenta de aparición temprana a menudo antes de 3 meses de nacido. Dado que la mayoría de los bebés pequeños resultan con IgG positivo debido a los anticuerpos de la madre transferencia, el diagnóstico puede ser difícil y se basa en una combinación de serología (IgM positivo < 50 % de los casos), histopatología, inmunoquímica (60 % de los casos) y ADN de citomegalovirus en sangre y tejidos (positivo < 50 % de los casos).[9]

Una vez que se descartan las infecciones, la etiología varía dependiendo de la edad de presentación. En un niño mayor, la presencia de moco y sangre en las heces, así como dolor abdominal o síntomas

asociados en piel, ojos y articulaciones, sugiere que la causa de la diarrea crónica es inflamatoria, lo cual se confirma por imágenes intestinales y biopsia[12]. La diarrea con sangre en un recién nacido o lactante puede sugerir enterocolitis necrotizante o alergia a la proteína de la leche de vaca, y rara vez puede tratarse de una enfermedad inflamatoria intestinal de aparición temprana, una inmunodeficiencia primaria o una enteropatía autoinmune.[4]

Diarrea esteatorréica

Implica una absorción o digestión defectuosa de grasa. Las heces se describen como aceitosas, fétidas, malolientes, pálidas y difíciles de retirar.4 Es el resultado de una mala absorción o mala digestión. Los síndromes de malabsorción causados por enfermedades de las mucosas —más comúnmente *enfermedad celíaca*— generalmente producen diarrea grasa. El síndrome del intestino corto o la diarrea posterior a la resección también pueden presentarse con este patrón, aunque si la resección es relativamente limitada, la diarrea puede ser acuosa secundaria a una malabsorción de nutrientes o ácidos biliares.

El crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado causa esteatorrea por desconjugación de los ácidos biliares. La isquemia mesentérica que afecta el intestino delgado puede alterar la absorción intestinal de grasa. La mala digestión como resultado de insuficiencia pancreática exocrina o concentración inadecuada de ácidos biliares duodenales produce esteatorrea. Aunque son grasas, las heces pueden no ser muy blandas en condiciones de mala digestión, porque en ausencia de digestión de grasas, los triglicéridos permanecen intactos y tienen poco efecto sobre la absorción de electrolitos del colon. Por el contrario, la malabsorción en presencia de una digestión normal puede producir una diarrea bastante voluminosa debido a la acción catártica de los ácidos grasos libres en el colon.[13]

Diarrea funcional y síndrome de intestino irritable

La principal distinción en pacientes con diarrea crónica está entre etiologías funcionales y orgánicas. La diarrea funcional incluye el síndrome de intestino irritable cuando el dolor abdominal acompaña la diarrea, y diarrea funcional no especificada cuando no hay dolor abdominal.[15] Las pautas para el diagnóstico de ambos trastornos funcionales están definidas en los criterios de Roma IV, descritos en las tablas 2 y 3.[16,17] Sin embargo, estos criterios no son lo suficientemente específicos para descartar enfermedad orgánica. Por eso, en pacientes con síntomas leves y sin signos de bandera roja (tabla 4) como hemorragia gastrointestinal, fiebre o pérdida de peso, que cumplen los criterios Roma IV para síndrome de intestino irritable o diarrea funcional, podrían recibir terapia empírica. Si esta falla, estaría indicado considerar estudios adicionales.[8]

Tabla 2.

Criterios Roma IV para diarrea funcional

Criterios de diagnóstico para diarrea funcional
1. Evacuación diaria, indolora y recurrente de cuatro o más deposiciones grandes y no formadas.
2. Los síntomas duran más de cuatro semanas.
3. Inicio entre los 6 y 60 meses de nacido.
4. No hay falla en el crecimiento si la ingesta calórica es adecuada.

Tomado de Benninga et al.[9]

Tabla 3.

Criterios Roma IV para síndrome de intestino irritable

Criterios diagnósticos para el síndrome del intestino irritable
1. Dolor abdominal al menos cuatro días al mes, asociado con uno o más de los siguientes: a. Relacionado con la defecación b. Un cambio en la frecuencia de las deposiciones c. Un cambio en la forma —apariencia— de las heces
2. En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del estreñimiento —los niños en quienes el dolor se resuelve tienen estreñimiento funcional, no tienen síndrome del intestino irritable—.
3. Después de una evaluación adecuada, los síntomas no pueden explicarse completamente por otra condición médica.
Criterios cumplidos durante al menos dos meses antes del diagnóstico.

Tomado de Hyams et al.[17]

Se han propuesto criterios para distinguir el síndrome de intestino irritable de enfermedades orgánicas; sin embargo, se desconoce la utilidad real de estos criterios.[15] Los criterios de Roma IV hacen énfasis en el dolor abdominal crónico relacionado con la defecación y acompañado de cambios en la frecuencia y características de las heces.[17] La especificidad de estos criterios es de alrededor de 75 %, pero la incorporación de signos de alarma puede mejorar la especificidad a un 90 %.[18] Sin embargo, el valor predictivo de los síntomas para identificar enfermedades orgánicas es inferior al 10 %,[19] lo que hace que no sea confiable al distinguir el síndrome de intestino irritable de otras enfermedades. Por lo tanto, puede ser más útil para identificar pacientes que requieren evaluación, que en la identificación del paciente con enfermedades orgánicas.[20]

En la diarrea funcional, las heces suelen contener moco o comida no digerida visible, y no hay ningún defecto en el transporte de agua o electrolitos del intestino delgado. Se ha relacionado con factores dietéticos como sobrealimentación, exceso de zumo de frutas o consumo de carbohidratos con ingesta baja de grasas y exceso de sorbitol. Tanto la diarrea funcional como el síndrome de intestino irri-

table con diarrea se deben en parte a trastornos de la motilidad intestinal;[4] la disminución de la motilidad lleva a un tránsito lento que puede resultar en un crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés) y provocar diarrea esteatorréica por desconjugación de ácidos biliares, por lo que se relaciona con síndrome de intestino irritable.[12,21]

Enfoque clínico

Determinar la presencia de signos de alarma

Tan pronto se determine que el niño cumple criterios para diarrea crónica, se debe establecer si presenta signos de inestabilidad de sus signos vitales u otros hallazgos que indiquen una intervención inmediata como deshidratación o desnutrición severa. De no ser así, se debe establecer si cumple criterios para diarrea crónica con signos de alarma, es decir, síntomas que evidencien que el niño pueda tener una enfermedad grave y que aumenta la posibilidad de tener una etiología orgánica que pueda tratarse (tabla 4).[22]

Tabla 4.

Signos de alarma en diarrea crónica

Signo de alarma	**Asociación**
Diarrea congénita	
Diarrea con sangre, dolor abdominal, fiebre, malnutrición o pérdida de peso, diarrea nocturna, artritis, compromiso ocular	Enfermedad inflamatoria intestinal
Pérdida de peso, masa abdominal, fatiga sudoración nocturna, retraso puberal	Tumor neuroendocrino
Urticaria pigmentosa, dermografismo	Mastocitosis
Enrojecimiento, sibilancias, soplo cardiaco	Síndrome carcinoide

Signo de alarma	Asociación
Tremor, taquicardia	Hipertiroidismo
Pérdida muscular, edema	Enteropatía perdedora de proteínas, malnutrición
Dermatitis herpetiforme	Enfermedad celíaca
Vómito intermitente, diarrea acuosa con sangre o moco	Síndrome de enterocolitis inducida por proteína de la dieta.

Tomado de Shankar y Rosenbaum[4] y Chu et al.[22]

Edad

La edad del paciente nos puede dar indicios de la causa de la diarrea crónica[22] (tabla 6). Como las infecciones son la causa más común de diarrea crónica en todos los grupos de edad, en el enfoque inicial de todo paciente con diarrea crónica se debe descartar esta causa (tabla 5). En los países en vía de desarrollo el agente causal de diarrea crónica en niños es *Giardia Lamblia* y *Shigella*[3], en contraste con los países desarrollados donde la principal causa son los virus como rotavirus, norovirus y sapovirus.[24] En el caso de pacientes inmunocomprometidos, el agente etiológico depende del tipo de inmunodeficiencia. Entre los patógenos más frecuentes se encuentran bacterias como *Salmonella*, *Pseudomonas*, *E, coli*; parásitos como *G. lamblia* y *Cryptosporidium;* y virus como rotavirus, norovirus y citomegalovirus (CMV), entre otros.[9] También, el uso de antibióticos y la hospitalización prolongada se asocian con infección por *C. difficile*[4] (tabla 6).[14]

Tabla 5.

Gérmenes asociados a diarrea crónica

Patógeno responsable	**Características de la diarrea**	**Comentarios**
Virus		
Rotavirus	Acuosa	Típicamente en inmunocomprometidos. Puede causar síntomas extradigestivos —como convulsiones—.
Norovirus	Acuosa	Típicamente en pacientes trasplantados. Complicaciones severas —neumatosis intestinal, falla renal—. Vómitos persistentes aislados.
Adenovirus	Acuosa	Típicamente en inmunocomprometidos.
Citomegalovirus	Inflamatoria	Complicada con enteropatía perdedora de proteínas, hipoalbuminemia y perforación intestinal. La endoscopia típicamente muestra distorsión de criptas, infiltración inflamatoria y cuerpos de inclusión de citomegalovirus.
Bacterias		
Salmonella	Acuosa o inflamatoria	Puede causar rash cutáneo y posible infección invasiva, abscesos y meningoencefalitis en pacientes inmunocomprometidos o niños pequeños.
Shigella	Inflamatoria	No
Campylobacter	Acuosa o inflamatoria	La mayoría es autolimitada
Clostridioides difficile	Acuosa o inflamatoria	Complicaciones: colitis pseudomembranosa, perforación intestinal o choque tóxico.
Yersinia	Inflamatoria	Dolor en el cuadrante inferior derecho y características clínicas de apendicitis. Granuloma inflamatorio en la biopsia.
E. coli enterotoxigénica	Acuosa	Frecuente en países en vía de desarrollo o diarrea del viajero
E. coli enteroagregativa	Acuosa	Alta resistencia a antibióticos
E. coli enteropatógena	Acuosa o inflamatoria	Frecuente en países en vía de desarrollo o diarrea del viajero. Curso severo en niños pequeños e inmunocomprometidos. Aumento en patrones de resistencia.
Aeromonas spp.	Inflamatoria	Típicamente en áreas subtropicales

Patógeno responsable	Características de la diarrea	Comentarios
Parásitos		
Giardia	Inicialmente acuosa luego esteatorreica	Puede causar distensión abdominal y pérdida de peso. Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo.
Cryptosporidium spp.	Acuosa	Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo.
Entamoeba histolytica	Acuosa e inflamatoria	Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo. Causa absceso hepático
Dientamoeba fragilis	Inflamatoria	Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo.
Cystoisospora belli	Acuosa	Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo.
Cyclospora cayetanensis	Acuosa	Típicamente en pacientes con VIH y en países en vía de desarrollo.
Schistosoma mansoni	Inflamatoria	En áreas endémicas en países en vía de desarrollo
Blastocystis hominis	Acuosa	En pacientes con VIH
Strongyloides	Acuosa o inflamatoria	Puede causar rash cutáneo. En áreas endémicas en países en vía de desarrollo y en pacientes con VIH.
Microsporidium spp.	Acuosa	Típicamente en pacientes con VIH.
Mycobacterium spp.	Inflamatoria	Complejo *Mycobacterium avium* es característico de personas infectadas por el VIH y pacientes inmunocomprometidos. *Mycobacterium tuberculosis* puede afectar el ciego y a la válvula ileocecal. La presencia de úlceras transversales en la endoscopia y los síntomas respiratorios pueden ayudar a diferenciar con la enfermedad de Crohn.

Adaptado de Lo Vecchio et al.[9]

Tabla 6.

Causas comunes de diarrea crónica por grupos de edad

<table>
<tr><th>Lactantes</th><th>Niños pequeños</th><th>Escolares</th><th>Adolescentes</th></tr>
<tr><td>Diarrea posinfecciosa</td><td>Diarrea posinfecciosa</td><td>Diarrea posinfecciosa</td><td>Diarrea posinfecciosa</td></tr>
<tr><td>Proctitis inducida por alergia alimentaria/enterocolitis</td><td>C. difficile asociada al uso de antibióticos</td><td>C. difficile asociada al uso de antibióticos</td><td>C. difficile asociada al uso de antibióticos</td></tr>
<tr><td>Defectos congénitos</td><td>Enfermedad celiaca</td><td>Enfermedad celiaca</td><td>Enfermedad celiaca</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Diarrea congénita y enteropatías</td><td>Diarrea funcional</td><td>Síndrome de intestino irritable</td><td>Síndrome de intestino irritable</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Excesiva ingesta de jugo</td><td>Intolerancia a la lactosa</td><td>Intolerancia a la lactosa</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Enfermedad inflamatoria intestinal</td><td>Enfermedad inflamatoria intestinal</td></tr>
<tr><td>Exceso de uso de laxantes</td></tr>
</table>

Tomado y adaptado de Cash y Chey[20]

Teniendo en cuenta este perfil infeccioso y según sea el caso, se deben tomar pruebas específicas como valoración microscópica de las heces, cultivos, pruebas de PCR viral y toxina de *C. difficile* (en mayores de 1 año). Si se descarta infección, se debería considerar enfermedad celíaca en todo niño mayor de 4 a 6 meses con diarrea crónica, para lo cual se deberían tomar pruebas específicas. La prueba debe realizarse con una dieta adecuada que contenga gluten. Una transglutaminasa tisular IgA positiva y los anticuerpos endomisiales son las pruebas serológicas más precisas. La deficiencia selectiva de IgA puede ser una causa de falsos negativos de estas pruebas y, por lo tanto, es importante medir los niveles de IgA junto con los anticuerpos celíacos.[4]

Determinar el momento de aparición de los síntomas es básico. Una introducción previa de fórmula puede indicar una causa alérgica. En el caso de las diarreas que aparecen desde el nacimiento, es útil una historia prenatal detallada, con algunas canalopatías congénitas

que resultan en polihidramnios debido al aumento del gasto intestinal en el feto. Las asas intestinales dilatadas, identificadas prenatalmente, se encuentran en una variedad de trastornos gastrointestinales congénitos. Dado que un gran número de síndromes diarreicos congénitos son heredados de manera autosómica recesiva, un historial de consanguinidad puede agregar mayor importancia a la realización de pruebas genéticas.[25]

Dieta

Componentes específicos de la dieta pueden causar o agravar un cuadro de diarrea crónica, por lo que es esencial realizar una historia nutricional cuidadosa, considerando sustancias que en cantidad suficiente pueden causar diarrea en un intestino normal —como la fructosa—, alimentos que causan diarrea a una afección subyacente —como productos lácteos en caso de deficiencia de lactasa—, alteraciones intestinales que limitan la digestión o absorción —como el intestino corto y la insuficiencia pancreática— y las intolerancias alimentarias idiosincrásicas.[8]

La diarrea inducida por dieta es común en los niños y se relaciona con grandes ingestas de fructosa que se encuentra en ciertas frutas. Normalmente, esta cantidad no excede la capacidad de absorción del intestino;[8] sin embargo, el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa que se utiliza ampliamente como edulcorante en alimentos procesados y refrescos lleva a un sorprendente aumento de ingesta de fructosa.[26] La fructosa se absorbe mediante difusión facilitada, un mecanismo con capacidad limitada. Cuando la cantidad ingerida excede esta capacidad, puede ocurrir diarrea por malabsorción, con retención osmótica de líquido y gases por aumento en la fermentación bacteriana. Por lo tanto, los flatos y la hinchazón son pistas importantes que sugieren malabsorción de carbohidratos.[8]

En niños pequeños es importante además establecer una historia de alimentación y correlación temporal de la diarrea con diferentes aspectos, como el tipo de lactancia si fue amamantado o alimentado con fórmula, el tipo de fórmula utilizada leche de vaca u otras, el momento de introducción de sólidos y el tipo de sólidos.[4]

Medicamentos

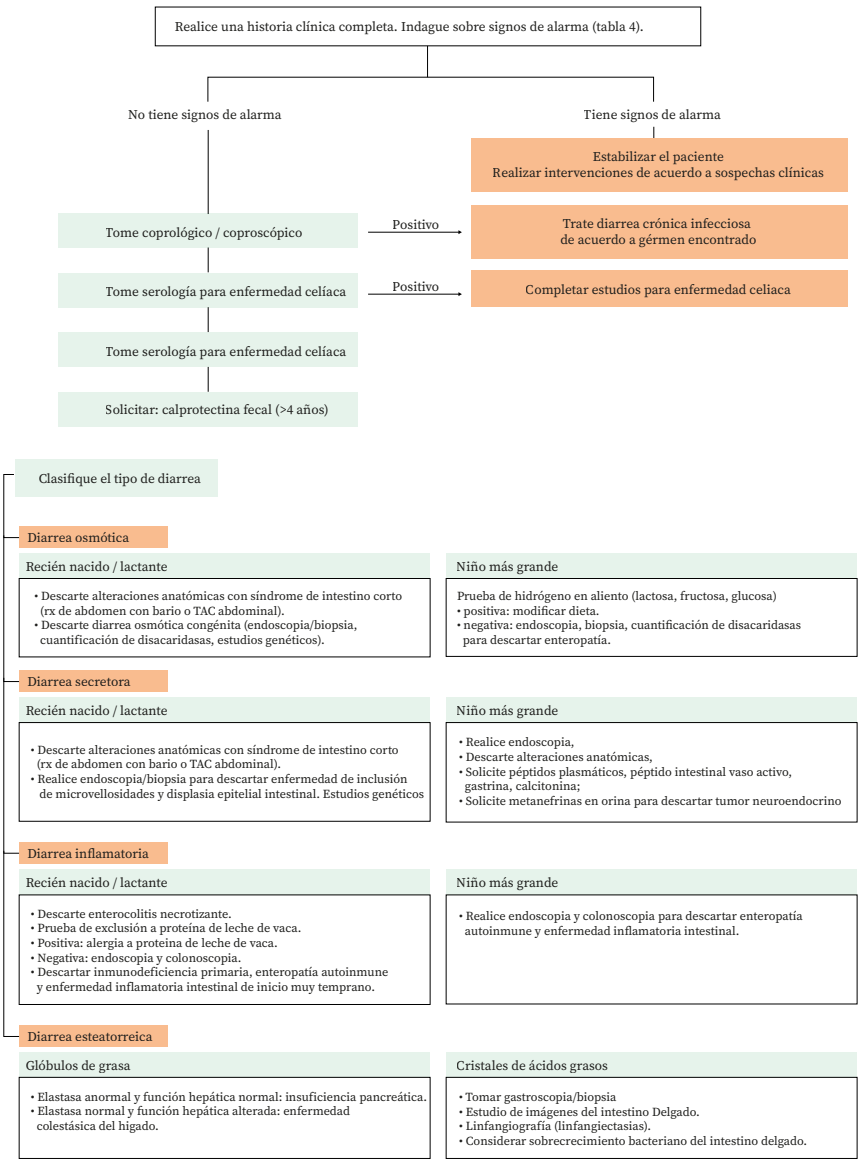
Muchos medicamentos causan diarrea, por lo que también es esencial una revisión cuidadosa de consumo de medicamentos actuales. Medicamentos con magnesio, mofetil micofenolato y abuso de laxantes pueden resultar en diarrea.[4] Adicionalmente, si el paciente tiene antecedentes de exposición a terapia de radiación, es importante considerar *enteritis por radiación* que causa daños a la mucosa y proliferación de células epiteliales de las criptas.[8]

Tipo de diarrea

Cuando el diagnóstico diferencial es amplio, las características de la diarrea pueden dirigir la evaluación con mayor precisión. Clasificar al paciente con diarrea crónica en una subcategoría ayuda a dirigir el estudio diagnóstico, lo que limita el número y el costo de las pruebas necesarias y aumenta la eficiencia de la evaluación. En ese sentido, se puede agrupar según el grupo de diarrea que produce: lientérica, inflamatoria o acuosa osmótica o secretora8. Teniendo en cuenta estudios básicos y características clínicas, se puede identificar el tipo de diarrea (tabla 1), lo cual será la base para plantear diferentes posibilidades diagnósticas siguiendo un algoritmo (figura 1).[4]

Figura 1.

Aproximación diagnóstica de la diarrea crónica



Adaptado de Shankar y Rosenbaum[4]

Diarrea acuosa

La presencia de edema e hipoalbuminemia, con o sin linfopenia, indica la necesidad de realizar una medición del clearance de alfa-1-antitripsina en materia fecal. La enteropatía perdedora de proteínas (PLE) se puede confirmar cuantificando α1-AT en las heces y midiendo su eliminación del plasma, en cuyo caso el aclaramiento está aumentado. Adicionalmente, la endoscopia y la biopsia podrían indicar linfangiectasia intestinal.

Diarrea osmótica: en caso de que la diarrea crónica osmótica se presente en el recién nacido o en el lactante, se deben descartar anormalidades anatómicas, para lo que se deben tomar imágenes para descartar síndrome de intestino corto. También se debe considerar el diagnóstico de *diarrea osmótica congénita*, para lo que se debe tomar endoscopia biopsia, cuantificación de disacaridasa duodenal y estudios genéticos. En el niño mayor se indica prueba de hidrógeno en aliento para determinar si hay crecimiento excesivo de bacterias o intolerancia a la lactosa, fructosa o sacarosa. En caso de que dicha prueba sea negativa, se indica toma de endoscopia/biopsia y cuantificación de disacaridasa duodenal para descartar enteropatía.

Diarrea secretora: la presencia de diarrea crónica secretora en el recién nacido o lactante indica descartar anormalidades anatómicas con toma de imágenes. Con la endoscopia biopsia se podría encontrar enfermedad de inclusión de microvellosidades o enteropatía de Tufting. También indica estudios genéticos para diarreas secretoras crónicas. Por otro lado, en el niño mayor es necesario tener en cuenta la endoscopia: si esta es negativa, se indica toma de imágenes para descartar anomalías estructurales y estudios de extensión para descartar tumores neuroendocrinos.

Diarrea inflamatoria

Si la diarrea crónica inflamatoria se presenta en el recién nacido o lactante menor, se debe descartar en primera medida que el menor cur-

se con enterocolitis necrotizante. También se debe descartar alergia a proteína de leche de vaca pues, en tal caso, debería iniciarse una exclusión de la dieta de proteína de leche de vaca y, si el paciente mejora, se confirmaría la alergia alimentaria. De no ser así, se debe tomar endoscopia de tracto digestivo alto y bajo en búsqueda de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano, inmunodeficiencia primaria o enteropatía autoinmune. En caso de que la diarrea se presente en un niño mayor, se debe realizar endoscopia de tracto digestivo alto y bajo en búsqueda de enfermedad inflamatoria intestinal o enteropatía autoinmune.

Diarrea esteatorréica

Si en el estudio microscópico de materia fecal se evidencian glóbulos de grasa, se debe tomar elastasa pancreática en materia fecal y pruebas de función hepática. Si la elastasa es normal y las pruebas de función hepática están alteradas, se debe evaluar una enfermedad hepática colestásica. Por el contrario, si la elastasa fecal es baja, indica insuficiencia pancreática, como en el caso de la fibrosis quística, en la que adicionalmente se espera que la función hepática no esté alterada. Por otro lado, si el estudio microscópico de materia fecal muestra cristales de ácido grasos, se debe descartar enfermedad de la mucosa intestinal, para lo que se indica endoscopia biopsia; en caso de ser normal, tomar imágenes del intestino delgado como TAC/resonancia o linfangiografía con el fin de descartar linfangiectasia. En este caso también se debe descartar sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con diarrea crónica depende de la etiología subyacente.22 En primer lugar, se deben identificar posibles medicamentos o causas dietéticas, para lo cual se debería recomendar

la restricción de consumo excesivo de jugos de fruta, dulces y otros alimentos con importante carga osmótica si estos están relacionados con la etiología de la diarrea crónica.[8]

También se recomienda la modificación de la dieta basada en el diagnósticodeficiencia de la absorción de glucosa, sacarosa, alergia a la proteína de leche de vaca, enfermedad celiaca y no se debería restringir alimentos de manera innecesaria si no se cuenta con un diagnóstico que lo justifique.[4] En sospecha de etiología funcional, como síndrome de intestino irritable y diarrea funcional, una dieta baja en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles puede ayudar con el alivio de los síntomas.[27]

En niños sanos, las etiologías infecciosas pueden causar el *síndrome postenteritis*, debido a una enteritis aguda que causa daño a la mucosa del intestino delgado que desencadena diarrea. Aunque la condición es autolimitada, hay evidencia de que los probióticos podrían ayudar con la recuperación.[22]

El uso de medicamentos antimotilidad/antidiarréicos como la loperamida ha mostrado ser útil en el manejo de los síntomas cuando no se encuentra un diagnóstico específico, cuando el diagnóstico no tiene un tratamiento específico o cuando el tratamiento es fallido. Sin embargo, su uso crónico en niños debe estar indicado por el especialista en gastroenterología pediátrica. Otras terapias empíricas como la colestiramina, la clonidina o el octreótido se han usado en adultos,[8] pero no hay estudios que soporten su seguridad y eficacia en niños con diarrea crónica.

Referencias

1. Kelly L, Jenkins H, Whyte L. Pathophysiology of diarrhoea. Paediatr Child Health. 2018;28(11):520–6. doi: 10.1016/j.paed.2012.05.006
2. Lemoh JN, Brooke OG. Frequency and weight of normal stools in infancy. Arch Dis Child. 1979;54:719–20. doi: 10.1136/adc.54.9.719.
3. World Health Organization. Diarrhoeal disease fact sheet No. 330 [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 28]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/
4. Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: a practical algorithm-based approach. J Paediatr Child Health. 2020;56(7):1029–38. doi: 10.1111/jpc.14986.
5. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. Pediatrics Rev. 2012;33(5):207–18.
6. Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oriá RB, Pinkerton RC, Barrett LJ, et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. Gastroenterology. 2010;139(4):1156–64. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.076.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. 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):132–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
8. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):182–93.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028.

9. Lo Vecchio A, Conelli Ml, Guarino A. Infections and chronic diarrhea in children. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(7):e255–8. doi: 10.1097/INF.0000000000003182.
10. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea—definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(1):6–25. doi: 10.1111/jgh.12392.
11. Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(3):198–206. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00003-5
12. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhoea. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. New York: Saunders; 2016. p. 221–40.
13. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book. 32nd ed. Clostridioides difficile (formerly Clostridium difficile). 2021–2024. p. 271–6.
14. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
15. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
16. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
17. Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical re-

view. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):814–21. doi: 10.1038/ajg.2010.56.

18. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, von Korff M, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(1):137–46. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02956.x.
19. Cash BD, Chey WD. Diagnosis of irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am. 2005;34(2):205–vi.
20. Avelar Rodriguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in children: a state-of-the-art review. Front Pediatr. 2019;7:363. doi: 10.3389/fped.2019.00363
21. Chu C, Rotondo-Trivette S, Michail S. Chronic diarrhea. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2020;50(8):100841. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100841.
22. Versloot CJ, Attia S, Bourdon C, Richardson SE, Potani I, Bandsma RH, et al. Intestinal pathogen clearance in children with severe acute malnutrition is unrelated to inpatient morbidity. Clin Nutr ESPEN. 2018;24:109–13. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.01.004.
23. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, Lesko SM, Plaut AG, Acheson DW. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(1):52–8. doi: 10.1097/01.mpg.0000228094.74207.39.
24. Elkadri AA. Congenital diarrheal syndromes. Clin Perinatol. 2020;47(1):87–104. doi: 10.1016/j.clp.2019.10.010.
25. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Medscape J Med. 2008;10(7):160. PMCID: PMC2525476.

26. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(7):765–71. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
27. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4.

Parte III

5.

Generalidades de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio pediátrico

Angie Vanessa Vergara Espitia
José Fernando Vera Chamorro

Introducción

Las *enfermedades inflamatorias intestinales* (EII) son trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal que se diagnostican con mayor frecuencia en la adolescencia o en el adulto joven. Su prevalencia viene en aumento y sigue un curso similar al de los países occidentales del hemisferio norte, donde se ha registrado aumento en la incidencia.[1] Hasta en un 30 % de los casos se diagnostica antes de los 20 años. En Estados Unidos de América se reporta una prevalencia de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa (CU) de inicio pediátrico de 2 y de 4,5 por cada 100 000 habitantes, respectivamente. El 4 % de los casos ocurre antes de los 4 años y un 20 % antes de los 10 años. Se estiman 10 000 casos nuevos diagnosticados anualmente en menores de 18 años.[2,3]

La presentación de la enfermedad en la edad pediátrica (EIIp) tiene particularidades clínicas y psicosociales que la diferencian de la del adulto y que pueden condicionar enfoques terapéuticos distintos, especialmente por las posibles repercusiones nutricionales sobre el crecimiento y el desarrollo, lo que representa un desafío tanto para el pediatra como para el gastroenterólogo.

Los objetivos de la terapia son eliminar los síntomas, normalizar la calidad de vida, restaurar el crecimiento y prevenir complicaciones mientras se minimizan los efectos adversos de los medicamentos.[4] Las recomendaciones para el adecuado diagnóstico y tratamiento están basadas en el "Consenso colombiano de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica".[3]

Fisiopatología

La fisiopatología de la EII involucra la compleja interacción de factores genéticos, ambientales, epiteliales, microbianos e inmunes. A la fecha

se considera que es causada por una respuesta inmune desregulada de la mucosa al microbioma comensal en huéspedes genéticamente predispuestos.[5] La presencia de bacterias comensales interfiere con la capacidad de los patógenos de colonizar e invadir el intestino, en parte debido a la competencia por el espacio y los nutrientes. Por lo tanto, cuando la integridad de la barrera mucosa se ve comprometida, las bacterias comensales normalmente inocuas pueden volverse patógenas al cruzar el epitelio y provocar una respuesta inmune e inflamación intestinal. Este equilibrio tiene un papel esencial en el desarrollo y funcionamiento normal del sistema inmunológico.[5]

La *enfermedad inflamatoria intestinal de aparición temprana* es aquella que inicia síntomas antes de los 10 años y la de *inicio muy temprano VEO-IBD* (*very early onset IBD*) se refiere a los niños con síntomas que surgen antes del sexto año de vida. La *EIIp de inicio infantil* (IO-IBD) es una subcategoría de VEO-IBD, que incluye a los pacientes en los que la enfermedad se presenta antes de los 2 años. Algunos autores describen además la *EII de inicio neonatal* como la EIIp que se presenta dentro de los primeros 28 días de vida.[6,7]

Aunque la mayoría de los casos de EIIp se debe a una causa multifactorial, el componente genético puede tener una fuerte contribución. Esta asociación es más fuerte cuando la edad de inicio es menor a 2 años (IO-IBD), pacientes en quienes la posibilidad de identificar un defecto monogénico responsable de la inflamación entérica es aún mayor.[8-10]

A la fecha se han descrito más de 70 variantes genéticas. Estos defectos generalmente están asociados a errores innatos de la inmunidad que afectan la función de los linfocitos B y T o defectos hiper o auto inflamatorios asociados con disfunción del epitelio de barrera.[9,11,12]

En el 20 a 30 % de los pacientes con VEO-IBD se han identificado defectos causales monogénicos, que a menudo involucran genes asociados con inmunodeficiencias primarias. Por lo tanto, este fenotipo puede ser un diagnóstico engañoso y puede representar solo una manifestación de una afección más grave.[11,13]

Clasificación de la enfermedad

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son trastornos intestinales crónicos que normalmente se clasifican en uno de dos subtipos: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La colitis ulcerosa se limita al colon, con inflamación de la mucosa superficial que se extiende proximalmente de manera contigua y puede provocar ulceraciones, sangrado severo, megacolon tóxico y colitis fulminante. Por el contrario, la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, a menudo de manera no contigua, y se caracteriza por inflamación transmural, que puede provocar complicaciones como estenosis fibróticas, fístulas y abscesos.[14]

La EII pediátrica puede presentarse de diversas formas. Los criterios de Porto, establecidos en 2004 y revisados en 2014, tienen como objetivo guiar el diagnóstico y la clasificación precisa de la EII en niños y adolescentes, y definir fenotipos basados en diferencias clínicas, endoscópicas, histopatológicas y radiológicas. Así, clasifica la EIIP en varios fenotipos que incluyen colitis ulcerativa típica (CUT), colitis ulcerativa atípica (CUA), enfermedad de Crohn (EC), Crohn colónico (CC) y enfermedad inflamatoria no clasificable (EIInC).[3,15.]

En Colombia, en el 2021 se llevó a cabo el segundo registro nacional, en el cual participaron 21 instituciones distribuidas en ocho ciudades del país y se identificaron 209 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EIIP). De estos, predominaba el sexo masculino; 104 de ellos (53,06 %) tenían colitis ulcerativa pediátrica típica (CUP); 52 (26,53 %), enfermedad de Crohn pediátrica (ECP); 18 (9,18 %), enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica no clasificable (EIIPNC); 11 (5,61 %), CUP atípica; y 11 (5,61 %) ECP colónica.[16] Todavía falta una comprensión integral de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que dan lugar a estas manifestaciones clínicas divergentes. Incluso, es probable que desde el punto de vista genético e inmu-

nológico exista heterogeneidad adicional más allá de estos subtipos de EII, que puede dar lugar a diferentes perfiles de expresión.[5]

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas y examen físico

La EC y la CU tienen manifestaciones clínicas en común, pero existen diferencias en la frecuencia de cada uno de los síntomas y signos. Además, algunas manifestaciones son exclusivas de la EC, que tiene en general mayor heterogeneidad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn pediátrica (ECP) puede comprometer todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Sin embargo, es más frecuente la forma íleo colónica. En algunos casos, puede solo comprometer el colon (colitis de Crohn) y en el 50 % puede tener afectación gastroduodenal.[7] La presentación clínica más común incluye manifestaciones digestivas, como dolor abdominal y diarrea; el dolor suele ser intenso, posprandial y nocturno. La diarrea puede variar en intensidad, ser nocturna y contener sangre o moco. Estos síntomas afectan de forma importante la calidad de vida.[17]

Al momento del diagnóstico, al menos el 50 % de los pacientes presenta complicaciones como anemia, pérdida de peso, y alrededor del 20 % tiene un índice de masa corporal bajo, especialmente en la afectación del intestino delgado. Algunos casos pueden manifestarse solo con retraso del crecimiento, desnutrición, retraso de la pubertad y anemia; en este fenotipo es característica la enfermedad perianal —*skin-tags*, abscesos o fístulas— o la presencia de manifestaciones extra-

intestinales con compromiso cutáneo —úlceras orales, eritema nodoso, pioderma gangrenoso—, articular —espondiloartropatía periférica o axial— u oftalmológico —uveítis, epiescleritis—. Las manifestaciones extraintestinales suelen retrasar el diagnóstico de EIIP.[3,18]

El compromiso inflamatorio es transmural, por lo que se pueden desarrollar fístulas o estenosis. En el registro colombiano de EIIP, la fiebre sin foco y el vómito fueron exclusivas en EC; las fístulas anales y los pliegues perianales —*skin-tags*— fueron exclusivas en EC y ECC.[16]

El índice PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) es una herramienta utilizada para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn en niños y adolescentes. Se utiliza en pacientes menores de 18 años y se basa en la evaluación de parámetros clínicos, de laboratorio y del crecimiento. Estos parámetros incluyen síntomas como dolor abdominal, fiebre, diarrea, vómitos, pérdida de peso, así como hallazgos físicos y resultados de laboratorio como el hematocrito y la velocidad de sedimentación globular. El índice PCDAI se utiliza para determinar el grado de actividad de la enfermedad y guiar el tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.[19,20]

Colitis ulcerativa

Los síntomas más frecuentes son diarrea y rectorragia, asociadas a dolor abdominal cólico y a síntomas de urgencia defecatoria o tenesmo. Las formas de presentación varían en gravedad según la severidad y la extensión de la afectación: proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis. En los niños, el compromiso se extiende a zonas proximales en un 30 a 50 % de los casos.[3] La pancolitis es la forma más frecuente en pediatría. Usualmente no se asocia a manifestaciones extraintestinales y la exploración física es normal. En casos moderados, el número de deposiciones es mayor, con malestar, fiebre o pérdida de peso y anemia. Al menos en un 10 % de los casos la presentación es

en forma de colitis severa, con más de cinco deposiciones con sangre abundante e importante repercusión sistémica.[21]

El índice PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) es una herramienta utilizada para evaluar la actividad de la colitis ulcerosa en niños y adolescentes. Similar al índice PCDAI para la enfermedad de Crohn, el PUCAI se utiliza específicamente en pacientes menores de 18 años y se basa en la evaluación de parámetros clínicos para determinar la gravedad de la enfermedad y guiar el tratamiento. Los parámetros evaluados en el índice PUCAI incluyen la frecuencia de las deposiciones, la presencia de sangre en las deposiciones, la actividad abdominal, el estado general del paciente y la presencia de complicaciones como fiebre y anemia. Estos parámetros se puntúan para calcular un valor total que indica la gravedad de la colitis ulcerosa en ese momento. El índice PUCAI es una herramienta útil para los gastroenterólogos pediatras en la evaluación, manejo y seguimiento de la colitis ulcerosa en pacientes jóvenes.[21,22]

En el registro colombiano de EIIP, el dolor abdominal, la rectorragia y las deposiciones nocturnas fueron los síntomas predominantes de presentación en los pacientes con CUT.[16]

Presentaciones atípicas de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

Pediatras y otros profesionales de atención primaria deben estar familiarizados con las presentaciones atípicas de la EII. Esto se debe a que el 22 % de los niños muestran signos como retraso en el crecimiento, anemia, enfermedad perianal u otras manifestaciones extraintestinales como única característica predominante al inicio, lo cual puede causar un retraso en el diagnóstico oportuno.[20] Es crucial obtener una historia familiar detallada, ya que el 20 % de los niños con EII tienen antecedentes familiares de la enfermedad.[4]

Las banderas rojas clínicas en niños son dolor abdominal crónico —que persiste por ≥ 4 semanas—, diarrea, tener un familiar de primer grado con EII confirmada, pérdida de peso involuntaria, inicio de síntomas antes de los 6 años y la presencia de manifestaciones extraintestinales. Estos indicadores son fundamentales para identificar casos potenciales y garantizar un diagnóstico temprano y adecuado.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos anormales de laboratorio comunes en niños con EII en el momento del diagnóstico incluyen anemia, aumento de los marcadores de inflamación (PCR, VSG), trombocitosis e hipoalbuminemia. Un resultado normal de una evaluación de laboratorio no excluye un diagnóstico de EII. Se deben examinar las heces en busca de sangre oculta, bacterias patógenas —incluida *Clostridioides difficile*— y parásitos.[23]

Los marcadores fecales de inflamación se correlacionan mejor con la inflamación intestinal que los marcadores sanguíneos.[3] La calprotectina es un complejo proteico citosólico con propiedades bacteriostáticas derivadas principalmente de los neutrófilos. Si hay inflamación intestinal, la cantidad de neutrófilos en la luz intestinal aumenta, lo que resulta en un aumento del nivel de calprotectina fecal.[24]

Su concentración elevada en el contexto de inflamación intestinal es un biomarcador útil, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 68 % en niños con sospecha de EII. La probabilidad de EII aumenta en proporción al nivel de calprotectina. Se recomienda la derivación para evaluación endoscópica cuando los niveles de calprotectina superan los 250 µg/g y no se detectan patógenos del colon. La lactoferrina, otro marcador fecal, también se correlaciona con la presencia de inflamación mediada por neutrófilos y en ocasiones se utiliza como alternativa a la calprotectina fecal.[3]

Los marcadores serológicos P-ANCA (anticuerpos anticitoplasma perinuclear neutrófilo) y ASCA (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) tienen una utilidad limitada en el proceso diagnóstico de los pacientes con EII, dada su moderada sensibilidad y valor predictivo negativo, considerando que a menudo el resultado es negativo. Sin embargo, pueden ser de utilidad en casos atípicos si su resultado es positivo, lo que ayuda a diferenciar la ECP de la CUP en los casos de EII no clasificada. Su alta especificidad y valor predictivo positivo (VPP) pueden hacerlos útiles en casos seleccionados. La combinación ASCA+/PANCA- es la combinación más precisa para diferenciar EC y Crohn colónico (CC) de CU (especificidad de 91 % a 94 % y VPP de 77 % a 95 %); la combinación ASCA-/PANCA+ predice la CU en 64 % de los casos.[3]

Endoscopia

El reconocimiento temprano de los pacientes con sospecha de EII y la derivación inmediata a un gastroenterólogo pediátrico para una evaluación endoscópica es apropiada porque el retraso en el diagnóstico se asocia con un mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad, como complicaciones estenosantes o fistulizantes internas y deterioro del crecimiento lineal en el momento del diagnóstico.

La esofagogastroduodenoscopia y la ileocolonoscopia con biopsia siguen siendo el criterio estándar para el diagnóstico y clasificación de la EII en niños. Los hallazgos macroscópicos e histopatológicos son cruciales para determinar la gravedad y la extensión de la enfermedad y para distinguir la CU de la EC.[15] La colitis ulcerosa se caracteriza por una inflamación continua y difusa del colon que se extiende desde el recto en dirección proximal. La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, pero más comúnmente afecta el íleon terminal y el colon, y puede

presentarse con un fenotipo inflamatorio, penetrante, estenosante o combinado.[14]

Las características endoscópicas que distinguen la EC de la CU incluyen inflamación discontinua y ulceración aftosa o lineal discreta. Además, el 20 % de los niños con EC tendrán afectación perianal, incluidos acrocordones, fisuras, fístulas o abscesos.[27] Las características histológicas comunes a la EC y la CU incluyen evidencia de inflamación activa —es decir, neutrófilos— y cronicidad —pérdida o ramificación de las criptas, agotamiento de mucina o linfocitosis de la lámina propia—. Aunque la inflamación y la lesión en la CU se limitan a la mucosa, la EC puede ser un proceso transmural. El contexto clínico-patológico adecuado puede distinguir la EC de la CU. El término *EIInC* está reservado para pacientes que no pueden clasificarse definitivamente como CU o EC.[15]

La cápsula endoscópica (CE) puede estar indicada para evaluar el intestino delgado cuando existe una alta sospecha de EC y el diagnóstico no puede confirmarse mediante los resultados de la endoscopia y las imágenes convencionales.[3,4]

Imágenes

Las imágenes del intestino delgado son esenciales para mapear la ubicación de la enfermedad, evaluar la gravedad e identificar complicaciones, como fístulas, abscesos y estenosis intestinales. Las imágenes complementan la evaluación endoscópica —la esofagogastroduodenoscopia y la ileocolonoscopia—.

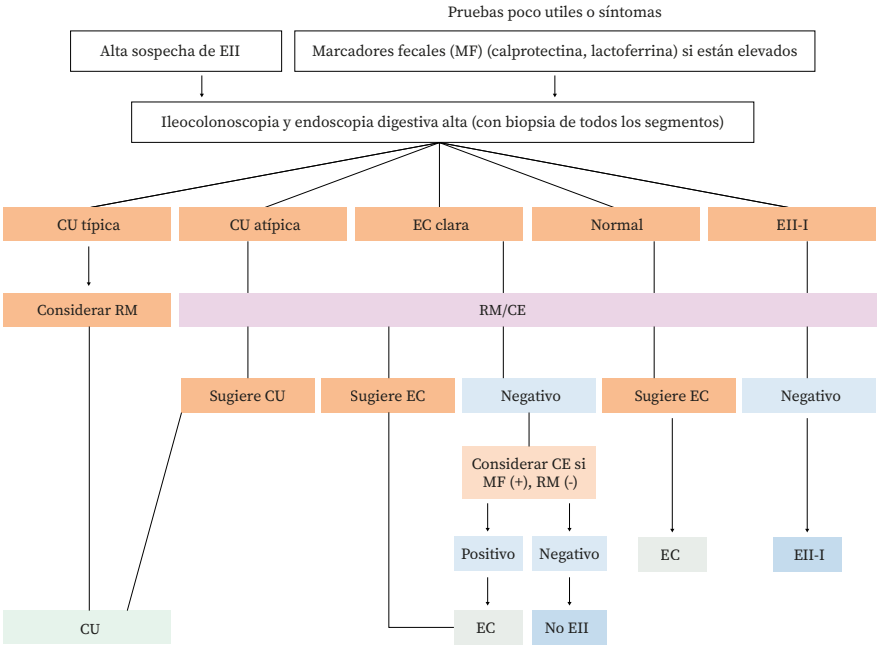
La enterografía por tomografía computarizada, la enterografía por resonancia magnética (ERM) y la ultrasonografía son modalidades utilizadas para evaluar EII que requieren protocolos de imágenes especializados. Para cumplir su objetivo, estas permiten la evaluación de la luz, la mucosa, la pared intestinal y las complicaciones intraabdomi-

nales.[4] La *enterorresonancia* es el estándar de referencia y la modalidad de elección para evaluar el compromiso de la actividad de la EC. Es una técnica útil, no invasiva y libre de radiación.

En la población pediátrica se debe evitar la exposición a radiación ionizante, pues estos pacientes requerirán múltiples estudios de seguimiento a lo largo de su vida.[3] La resonancia magnética pélvica en centros con experiencia es la modalidad preferida para evaluar compromiso perianal.[26]

Figura 1.

Abordaje inicial de pacientes con sospecha de EII de inicio pediátrico



CU: colitis ulcerativa; CEI: cápsula endoscópica inalámbrica; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EII-I: EII indeterminada o no clasificada; ERM: enterografía por resonancia magnética. Tomado de Vera-Chamorro et al.[3] Adaptada de Levine et al.[15]

Tratamiento

Los pacientes pediátricos a menudo enfrentan un curso de la enfermedad más agresivo y refractario al tratamiento estándar, lo que representa aumento de la carga anual de enfermedad y morbilidades asociadas. La diferenciación correcta entre los diferentes fenotipos, especialmente CU y EC, tiene importantes implicaciones al definir la historia natural de la enfermedad, las estrategias terapéuticas de inducción y mantenimiento, además de los aspectos quirúrgicos.[16,27]

Aunque la remisión clínica tradicionalmente ha sido el objetivo del tratamiento más importante, ha quedado claro que la resolución de los síntomas no implica necesariamente la resolución de la inflamación intestinal subyacente, lo que pone a los pacientes en riesgo de sufrir daño intestinal continuo y una mayor morbilidad a largo plazo. Por lo tanto, los más recientes objetivos del tratamiento se han vuelto más estrictos, considerando el alivio sintomático un objetivo a corto plazo; la remisión clínica y la normalización de la calprotectina fecal y la proteína C reactiva son objetivos a medio plazo; la curación endoscópica y transmural, normalizar la calidad de vida, restaurar el crecimiento y prevenir complicaciones minimizando al mismo tiempo los efectos adversos de los medicamentos son objetivos a largo plazo.[3,23,28]

Las terapias para la EIIP pueden clasificarse en términos generales según su capacidad para inducir la remisión de la enfermedad activa y mantener la remisión en pacientes con enfermedad inactiva. Algunas terapias son efectivas solo para la inducción o el mantenimiento de la remisión, mientras que otras son apropiadas para ambas indicaciones. Las opciones terapéuticas pueden incluir agentes con efecto antiinflamatorio local, mediante administración oral o rectal, como aminosalicilatos y esteroides no sistémicos, así como métodos de inmunosupresión sistémica con corticosteroides, inmunomoduladores —tiopurinas, metotrexato—, fármacos biológicos y agentes de moléculas pequeñas emergentes.[21,28]

Dentro de la atención pediátrica, la *nutrición enteral exclusiva* (NEE) es una terapia ahorradora de esteroides bien aceptada en la enfermedad de Crohn. Tanto las guías norteamericanas como las europeas recomiendan actualmente la NEE como tratamiento de primera línea para pacientes pediátricos con EC y enfermedad puramente inflamatoria; sin embargo, a menudo está infrautilizada y esto se debe principalmente a la *falta de adherencia* —modificación de la dieta durante un período relativamente largo, mala palatabilidad—. Los corticosteroides son igualmente eficaces para inducir la remisión, pero pueden causar efectos secundarios sistémicos. Además, la NEE tiene el beneficio de mejorar la condición nutricional, que a menudo se ve afectada en el momento del diagnóstico.[29]

Los pacientes con EC con factores predictivos de malos resultados al inicio de la enfermedad —es decir, enfermedad panénterica, úlceras colónicas profundas, fístula perianal y enfermedad estenosante o penetrante— son candidatos para recibir terapia biológica inicial con anti TNF —infliximab, adalimumab—. También se debe considerar la terapia inicial con biológicos anti TNF en caso de retraso grave en el crecimiento. En general, se recomienda un paso temprano a la terapia anti TNF en todos los pacientes si no se han alcanzado los objetivos de tratamiento a corto y mediano plazo, doce semanas después de iniciar la terapia de inducción.[3,29]

Para la CU pediátrica, se utilizan corticosteroides, aminosalicilatos o ambos para inducir la remisión, y el tratamiento de mantenimiento consiste principalmente en monoterapia con aminosalicilato. La NEE no se utiliza actualmente en la colitis ulcerosa.[30] Después de la terapia de inducción, la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría clínica en un plazo de dos a cuatro semanas.[3]

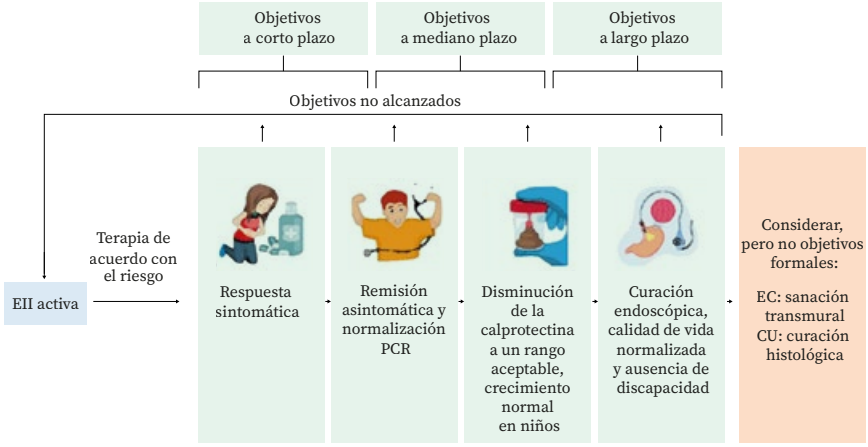
La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) ha perfeccionado significativamente el enfoque de los agentes biológicos porque prevé la optimización de la dosis, la eficacia a largo plazo y la minimización de los efectos adversos de los fármacos. La MTF consiste en

determinar los niveles mínimos de medicación —niveles séricos justo antes de la siguiente administración intravenosa o subcutánea— para adaptar la dosis del fármaco, el intervalo de administración, o ambos, a la farmacocinética de un individuo. Los niveles mínimos objetivo ahora están bien establecidos para los agentes anti TNF, pero aún no se han establecido para los productos biológicos nuevos como vedolizumab y ustekinumab.[29]

La iniciativa *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE II) de la Organización Internacional para el Estudio de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (IOIBD) ha propuesto objetivos de tratamiento en la EII tanto en adultos como en niños. El grupo desarrollador de la guía colombiana resume las recomendaciones de este consenso aplicadas a la población pediátrica de vital importancia para dirigir las decisiones terapéuticas.[3]

Figura 2.

Algoritmo de tratamiento por objetivos



Tomado de Vera-Chamorro et al.[3] Adaptado de Turner et al.[30]

La forma de presentación, evolución, comportamiento y pronóstico son notablemente diferentes cuando la enfermedad inflamatoria es de comienzo pediátrico: tiene un curso clínico más agresivo en términos de progresión y extensión que obliga a mayor utilización de corticoides, inmunosupresores y terapia biológica,[30] especialmente en las formas tempranas, por lo que su manejo debe ser realizado por grupos multidisciplinarios liderados por gastroenterólogos pediatras.

Las recomendaciones completas para el adecuado diagnóstico y tratamiento están basadas en el "Consenso colombiano de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica" publicado recientemente en la *Revista Colombiana de Gastroenterología*.[3]

Referencias

1. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2018 Jul 7;24(25):2741–63. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i25/2741.htm
2. Khan R, Kuenzig ME, Benchimol EI. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2023 Sep;52(3):483–96. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855323000523
3. Vera-Chamorro JF, Sánchez-Franco C, Vargas-Sandoval M, Mora-Quintero DV, Riveros-López JP, Sarmiento-Quintero F, et al. Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Rev Colomb Gastroenterol. 2023;38(Supl 1):1–72.
4. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Vol. 169, JAMA Pediatr. 2015;169(11):1053–60.

5. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 31;383(27):2652–64. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2002697
6. Parente P, Pastore M, Grillo F, Fassan M, Francalanci P, Dirodi A, et al. Very Early Onset-IBD: evidence for the need of a multidisciplinary approach. Pathologica. 2022;114(1):3–11.
7. Dhaliwal J, Walters TD, Mack DR, Huynh HQ, Jacobson K, Otley AR, et al. Phenotypic Variation in Paediatric Inflammatory Bowel Disease by Age: A Multicentre Prospective Inception Cohort Study of the Canadian Children IBD Network. J Crohn's Colitis. 2020 May 21;14(4):445–54.
8. Cucinotta U, Arrigo S, Dipasquale V, Gramaglia SMC, Laganà F, Romano C, et al. Clinical Course of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023; Publish Ahead of Print(5):590–5.
9. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients with Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(3):389–403.
10. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2014;147(5):990-1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023
11. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: Implications for the understanding of inflammatory bowel disease. Gut. 2013;62(12):1795–805. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956.

12. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):60–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw118.
13. Arai K. Very early-onset inflammatory bowel disease: A challenging field for pediatric gastroenterologists. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020;23(5):411–22. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411.
14. Report C. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44(5):653–74. doi: 10.1097/MPG.0b013e31805563f3.
15. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
16. Grupo de trabajo en EII pediátrica - COLGAHNP. Registro Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Niños y Adolescentes. Bogotá; 2021.
17. Vergara-Espitia A, Mora Quintero D, De la Hoz-Valle J, AM CF, F S-Q. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes [Internet]. Universidad El Bosque; 2024. Disponible en: http://hdl.handle.net/20.500.12495/12040
18. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatrics [Internet]. 2023 Jan 1;151(1). Disponible en: https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/1/e2022058037/190342/Pediatric-Inflammatory-Bowel-Disease

19. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Adv Pediatr. 2021;68:121–42.
20. Xiong LJ, Xie XL, Li Y, Deng XZ. Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: a scoping review. World J Pediatr. 2021;17:1–10. doi: 10.1007/s12519-020-00364-2.
21. Oliva S, Thomson M, De Ridder L, Martín-De-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):414–30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002092.
22. Wetwittayakhlang P, Al Khoury A, Hahn GD, Lakatos PL. The optimal management of fistulizing crohn's disease: evidence beyond randomized clinical trials. J Clin Med. 2022;11(11). doi: 10.3390/jcm11113045.
23. Martín De Carpi J, Vila V, Varea V. Aplicación de los criterios de Oporto para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en un centro pediátrico de referencia. An Pediatr. 2011;75(4):232–8. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.03.011
24. Zhang X, Rosh JR. Safety Summary of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Therapies. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2023 Sep;52(3):535–48. doi: 10.1016/j.gtc.2023.05.007.
25. Van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohn's Colitis. 2021;15(2):171–94. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
26. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018 Aug;67(2):257–91. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.

27. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018 Aug;67(2):292–310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036.
28. Vieujean S, D'Amico F, Netter P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Landscape of new drugs and targets in inflammatory bowel disease. United Eur Gastroenterol J. 2022;10(10):1129–66. doi: 10.1002/ueg2.12305.
29. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2019 Jan 10;25(2):394–402. doi: 10.1093/ibd/izy254.
30. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33359090.

Parte III

6.
Síndrome de intestino corto

Ailim Margarita Carías Domínguez

Definición

El *síndrome del intestino corto* (SIC) es un estado de malabsorción que ocurre como resultado de la resección quirúrgica o enfermedad congénita de una porción significativa del intestino delgado.[1] Se caracteriza por una longitud intestinal residual inferior al 25 % de la prevista para la edad gestacional o como la necesidad de nutrición parenteral durante más de 42 días después de la pérdida intestinal de la función o resección quirúrgica.[2] El SIC es la principal causa de insuficiencia intestinal en los niños y la causa subyacente en el 50 % de los pacientes que reciben nutrición parenteral en el hogar.[2]

La *insuficiencia intestinal* (IF) se define como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes o agua y electrolitos, de modo que se requiere la suplementación intravenosa para mantener la salud o el crecimiento.[3] Caporilli y colaboradores definen insuficiencia intestinal (IF) como la reducción crítica de la masa intestinal o su función por debajo del mínimo necesario para absorber los nutrientes y líquidos necesarios para un crecimiento adecuado en los niños, durante un mínimo de 60 días dentro de un intervalo de 74 días consecutivos.[2]

La insuficiencia intestinal (FI) es una afección rara, potencialmente mortal y debilitante que presenta desafíos de manejo médico agudos y crónicos.[4] A partir de los datos de la literatura, la longitud del intestino delgado en el recién nacido a término se ha estimado entre 176 y 305 cm; la longitud del intestino se duplica en el tercer trimestre de gestación.[2]

En el SIC, la superficie mucosa severamente reducida resulta en malabsorción por diarrea, desequilibrios hidroelectrolíticos y desnutrición.[5] El SIC puede ser reversible o irreversible, dependiendo de varios factores, como la causa subyacente, la longitud del intestino restante y el tratamiento utilizado para desarrollar o restaurar la autonomía intestinal.[5]

Incidencia

Los datos epidemiológicos pediátricos sobre la prevalencia exacta o la incidencia de la insuficiencia intestinal son fragmentarios. Se estima que la incidencia de SIC es de aproximadamente 24,5 por cada 100 000 nacidos vivos por año.[3-6] La prevalencia ha aumentado en las últimas décadas con una mejor supervivencia de los niños afectados debido a los avances en el apoyo nutricional y los cuidados intensivos neonatales, la anestesia y las técnicas quirúrgicas. Cole et al. publicaron datos que se refieren a la incidencia de SIC en una gran cohorte de bebés de muy bajo peso al nacer, de una selección de 16 centros neonatales terciarios en los Estados Unidos.[7] Las estimaciones mostraron que la incidencia de SIC quirúrgico fue de 0,7 % (7 por 1000) entre 12 316 recién nacidos de muy bajo peso al nacer; y fue de 1,1 % (11 por 1000) entre 5 657 lactantes de peso extremadamente bajo al nacer. La incidencia de falla intestinal fue descrita como 0,1 % en todos los nacidos vivos (26/30 353) y 0,5 % (26/5088) entre los neonatos pertenecientes a la unidad de cuidados intensivos neonatales.[2]

Clasificación

La medición exacta del intestino remanente sigue siendo difícil incluso con la ayuda de la evaluación radiográfica. Se plantean diversas clasificaciones, como las siguientes:

- Clasificación funcional: tipo I o una condición aguda a corto plazo; tipo II o una condición aguda prolongada; y tipo III una condición potencialmente crónica.
- Clasificación fisiopatológica: intestino corto, fístula intestinal, dismotilidad intestinal, obstrucción mecánica y enfermedad extensa de la mucosa del intestino delgado.

- Clasificación clínica: sobre la base de la energía y el volumen de la suplementación intravenosa requerida.

Dependiendo de la anatomía del intestino remanente, se identifican tres categorías de SIC.[3]

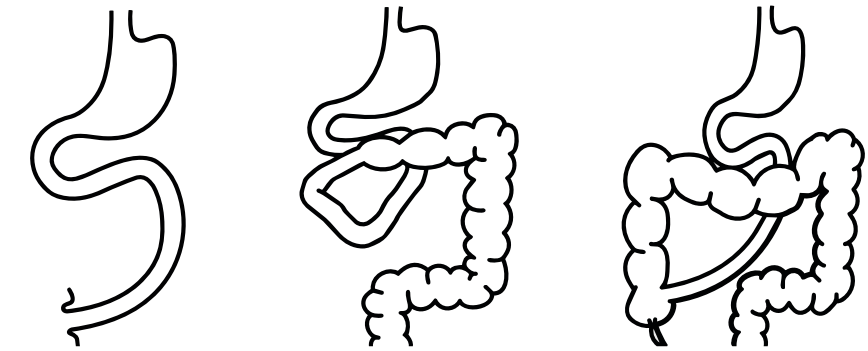
Tipo 1 con enterostomía final o anastomosis entero-rectal con ausencia de colon.

Tipo 2 con anastomosis yeyuno cólica.

Tipo 3 con anastomosis yeyuno-ileocólica que preserva la válvula ileocecal y el colon.

Figura 1.

Anatomía del intestino corto en la infancia. Clasificación anatómica de acuerdo con la anatomía del intestino remanente y causas de resección



Adaptado de Goulet et al.[5]

Causas

En la edad pediátrica, la causa más común de SIC es la resección quirúrgica secundaria a enterocolitis necrosante (26 %), seguida de gastrosquisis (16 %), atresias congénitas (10 %), vólvulo (9 %), aganglionosis intestinal (4 %) y otros (18 %).[1] El 80 % de los casos se desarrolla en el período neonatal, con una incidencia estimada de alrededor del 0,02 % al 0,1 % entre todos los nacidos vivos, y entre el 0,5 % y el 2 % de todos los ingresos en cuidados intensivos neonatales.

En general, el 20 % del SIC se desarrolla en la población no neonatal y se relaciona con diferentes causas, como vólvulo y traumatismo. En adultos jóvenes, raramente en niños, la enfermedad de Crohn, que conduce a múltiples resecciones intestinales masivas, es la causa más frecuente. Las etiologías menos prevalentes de SIC en poblaciones pediátricas son el infarto mesentérico relacionado con la enfermedad trombótica y el cáncer, que se observa con mayor frecuencia en adultos que en niños.[2]

Tabla 1.

Causas de síndrome de intestino corto

Prenatales	**Posnatales**
Atresia intestinal Síndrome *apple peel* Gastrosquisis	Enterocolitis necrotizante Vólvulo de intestino medio Trombosis vascular Tumor traumatismo
Enteropatía congénita Enfermedad de inclusión microvellosa Displasia intestinal epitelial Síndrome tricohepatoentérico	Enfermedad neuromuscular Síndrome de pseudoobstrucción intestinal Enfermedad de Hirschsprung total o parcial

La falla intestinal pediátrica se debe más comúnmente a enfermedades o malformaciones intestinales congénitas o neonatales, divididas en tres grupos:

1. Reducción de la longitud intestinal y, en consecuencia, reducción de la superficie de absorción —como en el síndrome del intestino corto (SIC)— o aganglionosis extensa.
2. Desarrollo anormal de la mucosa intestinal, como enfermedades congénitas del desarrollo de enterocitos.
3. Disfunción extensa de la motilidad, como síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica.[6]

Adaptación intestinal

Después de la pérdida intestinal masiva, el tracto gastrointestinal responde con un proceso llamado *adaptación intestinal*, que consiste en que el intestino restante sufre cambios fisiológicos en la morfología y la función intestinal con el fin de mejorar gradualmente la absorción de nutrientes y líquidos adecuados y recuperar parte de la funcionalidad residual. En pacientes pediátricos, este proceso comienza poco después de la pérdida intestinal y continúa durante varios años, tanto a nivel macroscópico como microscópico.[2]

La adaptación intestinal es el proceso mediante el cual el intestino intenta incrementar la absorción de fluidos y nutrientes hasta alcanzar los niveles previos a la resección. Esta propiedad es la que garantiza la posibilidad de sobrevivir después de resecciones masivas. En el ser humano, este proceso comienza a las 24 a 48 horas de la resección e incluye cambios morfológicos —adaptación estructural— y funcionales —adaptación funcional—, además de una hiperfagia —aumento de la ingesta— que intenta compensar la pérdida en la capacidad de absorción.

Se han descrito tres fases clínicas que se desarrollan tras la resección intestinal:

- En la primera fase, en el postoperatorio inmediato, la prioridad es mantener el equilibrio hidroelectrolítico y alcanzar la estabilidad. Tiene lugar durante las primeras semanas.
- En la segunda fase, además del intento de mejorar la absorción de fluidos y electrolitos, comienza el proceso mediante el cual se intenta alcanzar el equilibrio nutricional. Este puede durar entre uno y dos años.
- En el último estadio, se alcanza la situación de equilibrio y se entra en una fase de mantenimiento en la que ya no tienen lugar procesos de adaptación.

Según este esquema, el proceso de adaptación se produce durante la segunda fase y es en ese momento cuando tienen lugar los cambios destinados a intentar alcanzar la adaptación. Para ello se producen dos tipos de cambios: funcionales y estructurales

- La adaptación estructural incluye procesos de hipertrofia e hiperplasia, es decir, incremento en el diámetro y longitud del intestino, alargamiento del villi, aumento en la profundidad de las criptas e incremento en la tasa de proliferación enterocitaria, lo que incrementa el número de enterocitos por unidad de superficie. Todo ello produce un incremento en la superficie de absorción.
- La adaptación funcional implica modificaciones en la permeabilidad de la membrana del borde en cepillo con aumento en la capacidad de absorción del enterocito e incremento en el recambio eritrocitario. Además, se produce un enlentecimiento en la velocidad de tránsito para incrementar el tiempo de contacto de la superficie con los nutrientes. Estos cambios tienen como consecuencia un aumento en la tasa de absorción por cm^2 de mucosa.[8,9]

Existen numerosos factores que determinan la posibilidad de conseguir la adaptación intestinal. Entre ellos la ausencia o no de colon, de válvula ileocecal, la longitud e integridad del intestino remanente, la edad del paciente, o la comorbilidad.[8]

Pronóstico

Para determinar el pronóstico del SIC y la duración de la dependencia de nutrición parenteral, deben revisarse múltiples factores, como el diagnóstico subyacente, el tipo y condición de los segmentos intestinales preservados, la presencia/ausencia de la válvula íleo-cecal (VIC) o colon, una enterostomía a largo plazo versus una anastomosis primaria, cualquier trastorno de motilidad asociado —especialmente en la atresia intestinal y gastrosquisis—, el número de procedimientos quirúrgicos, así como la edad del paciente en el momento de la cirugía.[2]

Los marcadores de la función intestinal y el resultado incluyen la longitud del intestino remanente, la calidad del intestino residual, el sitio del intestino delgado resecado, la pérdida del íleon o la válvula ileocecal o el colon, la presencia potencial de continuidad intestinal y la autonomía enteral. La longitud del intestino remanente, medida a partir del ligamento de Treitz, se describe históricamente como un factor predictivo crítico para determinar el pronóstico en el SIC. Se discute la cuantificación de la longitud intestinal normal en la población pediátrica porque es variable entre diferentes edades y el potencial de crecimiento intestinal es más pronunciado en niños que en adultos. Además, la parte del intestino perdida afecta el pronóstico más en neonatos a término que en prematuros.[2]

El íleon es más adaptable que el yeyuno y su preservación está relacionada con un mejor resultado; el íleon es más capaz de mejorar el área de superficie de las vellosidades, en altura de vellosidades y profundidad de cripta, y de desarrollar procesos de aumento de la lon-

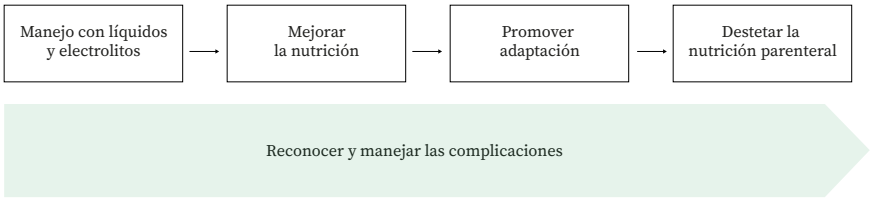
gitud, del diámetro y de la función motora. Además, sobre la calidad del intestino restante, en términos de estenosis o dilatación anormal, debe considerarse que la válvula ileocecal impide el paso del contenido del intestino delgado al colon, lo que ralentiza el tiempo de tránsito intestinal. Su presencia también previene el reflujo del contenido colónico en el intestino delgado y limita el riesgo de desarrollar sobrecrecimiento bacteriano en él (SIBO).[2] El SIBO influye negativamente en el estado de malabsorción, lo que exacerba la diarrea y la desnutrición. Los pacientes con una resección masiva del intestino delgado, además de un colon resecado, pierden una gran parte de su tracto gastrointestinal y, en particular, corren un mayor riesgo de deshidratación.[2]

Manejo

Para lograr los mejores resultados, los pacientes con SIC deben ser manejados por un equipo multidisciplinario especializado. El tratamiento quirúrgico inicial tiene como objetivo rescatar la longitud máxima del intestino extirpando solo el intestino dañado y manteniendo cualquier parte viable *in situ*. Después de la fase aguda, el restablecimiento de la continuidad intestinal a través del cierre del estoma debe ser el objetivo quirúrgico siempre que sea posible. Esto permite una mejor absorción de líquidos y electrolitos, reduce el riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral y disminuye la dependencia de esta.[10] La presentación clínica y posteriormente el manejo nutricional se pueden dividir en etapas como se describe en la siguiente figura.

Figura 2.

Etapas en el manejo de la falla intestinal



Adaptado de Cernat et al.[10]

Los agentes farmacológicos y nutricionales se clasifican, según su papel efectivo, en la capacidad de absorción, la adaptación intestinal y la motilidad intestinal; las tres estrategias principales empleadas en el manejo del SIC. Las piedras angulares para la terapia del SIC son los líquidos administrados meticulosamente y la terapia nutricional parenteral y enteral personalizada. Los lactantes que se han sometido a una resección intestinal masiva deben recibir nutrición parenteral al principio del período postoperatorio, y la NE debe iniciarse poco después.

Para establecer una terapia nutricional parenteral y enteral adecuada, es necesario considerar: la causa de la insuficiencia intestinal, el estado nutricional subyacente —considerando la prematuridad, el bajo peso al nacer o el tamaño apropiado para la edad gestacional—, la anatomía gastrointestinal —longitud del residuo del intestino delgado y grueso—, el acceso vascular, las enfermedades médicas y quirúrgicas concomitantes, la historia médica familiar y la historia social. La nutrición parenteral generalmente se inicia en el período posoperatorio inmediato para proporcionar una ingesta calórica y de nutrientes adecuada para optimizar el crecimiento y el desarrollo.[6]

Un suministro de energía bien equilibrado de proteínas, carbohidratos y grasas es esencial para mantener el crecimiento. Las necesidades nutricionales pueden estimarse en la mayoría de los casos en

función de la edad corregida, el grado de desnutrición y la enfermedad subyacente. Aproximadamente el 75 % de las calorías no proteicas deben proporcionarse como carbohidratos y el 25 % como grasas. Las tasas de infusión de glucosa no deben exceder las tasas de oxidación, que varían con la edad, el peso y la fase de la enfermedad.

Los aminoácidos son esenciales para la acumulación de proteínas y sus requerimientos pueden variar según la edad: en los recién nacidos prematuros pueden ser tan altos como 4 g/kg/día y bajar a alrededor de 1 g/kg/día después de 1 año de nacido.[11] La alimentación oral o por sonda debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la cirugía y la resección intestinal, una vez que el niño esté clínicamente estable y el íleo posquirúrgico se haya resuelto.

La alimentación oral tiene claros beneficios para el paciente de intestino corto. Proporciona una vía de administración más fisiológica con estimulación de las glándulas salivales, secreciones gástricas y pancreáticas, factores enterales tróficos y secreción local de hormonas entéricas en respuesta a bolos alimentarios.[11] La nutrición enteral (NE) promueve cambios compensatorios específicos del segmento que mantienen la función de absorción intestinal —es decir, el aumento en el grosor de la mucosa del intestino delgado, la longitud de las vellosidades, la profundidad de la cripta—, que disminuyen en última instancia los requisitos de NP. La falta de alimentación enteral perjudica la circulación enterohepática y la secreción/absorción de ácidos biliares, lo que lleva a la atrofia de la mucosa y aumenta el riesgo de translocación bacteriana.

Se ha informado que el inicio de la alimentación enteral después de la resección intestinal mejora la tasa de autonomía enteral. Los alimentos deben aumentar gradualmente según se tolere. La tolerancia se evalúa midiendo el número y el volumen de las heces y mediante la observación de vómitos, irritabilidad y distensión abdominal e intestinal. Para los lactantes con SIC, la leche materna a menudo se elige para nutrición enteral. Se ha planteado la hipótesis de que el uso de

leche materna puede resultar en menos días de dependencia de NP y puede reducir el riesgo de enfermedad hepática asociada.[10] Las dietas poliméricas no se utilizan habitualmente, mientras que se prefiere la *fórmula extensamente hidrolizada* (FEH).[2] Si el niño no puede tolerar la proteína de leche entera, ya sea porque no hay suficiente área de superficie luminal para la digestión y absorción o debido a alergia, se puede ofrecer una FEH en su lugar. Muchos autores consideran que las FEH son la primera fórmula de elección si la leche materna no está disponible. Las fórmulas infantiles a base de aminoácidos (FAA) se prueban cuando la FEH ha fallado.[12]

Las estrategias nutricionales incluyen fibra soluble, grasa enteral, proteínas complejas, glutamina y probióticos. La suplementación con sodio influye en los síntomas de la diarrea, la función pancreático-biliar y favorece el proceso de adaptación intestinal.[2] El objetivo final para todos los niños con SIC es la autonomía enteral; es decir, estar libre de NP mientras se mantiene un crecimiento y desarrollo adecuados.

Las siguientes medidas ayudan a mejorar la función intestinal y promueven la autonomía enteral:

- Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO): la longitud del intestino acortada aumenta el riesgo de SIBO al presentar una mayor carga de carbohidratos no absorbidos. La presentación suele ser en forma de aumento de la frecuencia de las heces, distensión abdominal o tolerancia reducida a la alimentación y en formas graves con acidosis D-láctica. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas de aliento de hidrógeno/metano, medición de los niveles séricos de D-lactato, niveles de ácido 4-hidroxifenilacético en orina y cultivo de líquido duodenal. El manejo de SIBO debe centrarse en identificar y corregir las causas subyacentes, tratar el cre-

cimiento excesivo y abordar las deficiencias nutricionales donde se detecten.

- La terapia con antibióticos es la piedra angular en el tratamiento de SIBO. Rifaximina, un semisintético, se utiliza cada vez más como primera línea en niños debido a la baja absorción gastrointestinal y una buena actividad antibacteriana. Se usa en dosis de 10 – 30 mg/kg/día en niños menores de 8 años y 600 mg/día en mayores de 8 años durante 5 a 28 días. Las opciones son gentamicina, metronidazol, ciprofloxacina y otros solos o en combinación.
- La hipersecreción de ácido gástrico es común en pacientes con SIC y los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 se usan comúnmente para el tratamiento.
- Los niños con SIC tienen diarrea debido a una anatomía anormal que resulta en un tránsito rápido del intestino delgado que puede retrasar la progresión enteral. El tratamiento suele ser a través de agonistas de los receptores opioides como la loperamida, que ralentiza la motilidad intestinal y aumenta el tiempo de tránsito. Las resinas fijadoras de ácidos biliares —como colestiramina— pueden ser beneficiosas para tratar la diarrea causada por la malabsorción de sales biliares.
- Se han publicado algunos estudios de hormona de crecimiento humana recombinante sola o en combinación con glutamina en niños dependientes de NP con SIC. A pesar de cierta disminución en los requerimientos de NP durante el tratamiento, estos ensayos mostraron poco beneficio en la absorción de la mucosa a largo plazo. Teduglutide, un péptido similar al glucagón 2 (GLP-2), ha dado resultados prometedores, ya que se ha demostrado que promueve el

crecimiento de vellosidades y, por lo tanto, disminuye la necesidad de NP.

- Las opciones quirúrgicas en pacientes con FI a largo plazo, también llamada *reconstrucción gastrointestinal autóloga*, incluyen el procedimiento de alargamiento y adaptación intestinal longitudinal (LILT o Bianchi) y el procedimiento de enteroplastia transversal seriada (STEP). Estos solo deben realizarse después de maximizar el tratamiento médico en un intento de lograr la autonomía intestinal.[11]

La suplementación con micronutrientes —vitaminas y minerales— es un aspecto crítico de la terapia nutricional: las deficiencias comunes de nutrientes que se desarrollan en niños con SIC incluyen deficiencias de vitamina D, zinc, hierro y vitamina B12; las deficiencias de estos y otros nutrientes se pueden observar incluso con el uso de NP completa o "total", especialmente durante el destete de la nutrición parenteral a la enteral. Las preparaciones de vitaminas liposolubles, formuladas en presentaciones hidrosolubles para administración enteral, son útiles.

En pacientes que se han sometido a una resección ileal terminal, puede ser necesaria la vitamina B12 parenteral. Estos pacientes deben someterse periódicamente a pruebas de laboratorio para identificar cualquier deficiencia de micronutrientes, que pueden implementarse, ya que también pueden ser asintomáticas.[2] Sugerimos el monitoreo paraclínico de estos pacientes de forma regular.

Tabla 2.

Cuadro para la evaluación de frecuencia de toma de paraclínicos

Parámetro	**Frecuencia**			
	Dependiente de nutrición parenteral		Autonomía enteral	
	Mensual	Cada 3 meses	En cada control	Cada 3 a 12 meses
Hemograma	X		x	
Electrolitos, glucosa, BUN, creatinina, calcio, magnesio, fósforo	X		x	
ast, alt, ggt, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada, albúmina, protrombina, INR	X		x	
Colesterol, triglicéridos, hierro, % saturación de hierro, vitaminas A, D y E, zinc, cobre, selenio, vitamina B12		x		x
TSH, T4 libre, yodo y sodio en orina		x		x

Adaptado de University of Virginia GI Nutrition Support Team[15]

Complicaciones

Los niños con SIC tienen una mayor morbilidad y están en riesgo de complicaciones debido a su etiología primaria o como resultado de intervenciones terapéuticas.[2]

Complicaciones nutricionales

La reducción de la longitud intestinal aumenta el riesgo de insuficiencia nutricional generalizada o deficiencia de nutrientes específicos. Factores como la ingesta deficiente, la malabsorción y el SIBO favorecen esto. Una proporción de niños desarrolla baja densidad mineral ósea como consecuencia de la ingesta reducida de calcio, los bajos niveles de vitamina D y la adaptación fisiológica al estado de enfermedad crónica.[3]

Complicaciones quirúrgicas

- Obstrucción intestinal
- Úlcera anastomótica
- Complicaciones estomales

Problemas relacionados con catéter venoso central

- Infecciones, daño mecánico, bloqueos y trombosis.
- Las infecciones son la complicación más común con incidencia < 1 por cada 1000 días de nutrición parenteral (PN).
- Enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal
- Acidosis láctica
- Nefrolitiasis
- Otras complicaciones

Los pacientes con SIC están en riesgo de otras complicaciones crónicas como enfermedad ósea metabólica, disfunción renal y neurológica y una mala calidad de vida. La prevención de infecciones asociadas a catéteres genera diferencia en la calidad de vida y la morbimortalidad del paciente con falla intestinal. La insuficiencia intestinal requiere de la colocación y mantenimiento de un catéter venoso central a largo plazo con el objetivo de suministrar los requerimientos nutricionales del paciente. Existen diferentes factores que influyen en el riesgo de desarrollo de infección asociada al catéter: tiempo prolongado de uso, necesidad de nutrición parenteral, patología subyacente, longitud intestinal, enfermedad hepática, sobrecrecimiento bacteriano, tener menos de 2 años y baja movilidad intestinal. Las complicaciones asociadas al acceso central de estos pacientes contribuyen significativamente a su morbimortalidad.[16]

La terapia de sellos ha demostrado ser una terapia efectiva para controlar las infecciones asociadas a uso de catéter central. El etanol en diferentes concentraciones es seguro para la terapia de sello. La taurolidina es un prospecto de uso en terapia de sello.[16]

Referencias

1. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47(Suppl 1):S33–6.
2. Caporilli C, Giannì G, Grassi F, Esposito S. An overview of short-bowel syndrome in pediatric patients: focus on clinical management and prevention of complications. Nutrients. 2023;15(10):2341. doi: 10.3390/nu15102341.
3. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. Clin Nutr. 2021;40(9):5196–220. doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.002.
4. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, Volpert D, Warner BW, Goday PS. Nutrition Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 nov;65(5):588-596. doi: 10.1097/MPG.0000000000001722. PMID: 28837507.
5. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: some insights into the management. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019;22(4):303–10. doi: 10.5223/pghn.2019.22.4.303.

6. Koletzko B, Goulet O, Puntis JWL, et al. Nutrition and intestinal rehabilitation of children with short bowel syndrome: a position paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: from intestinal resection to home discharge. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Publicación anticipada. doi: 10.1097/MPG.0000000000003849.
7. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: Part 1. Am J Gastroenterol. 2004 jul;99(7):1386-95.
8. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: Avoidance of total parenteral nutrition. Gastroenterology. 2006 feb;130(2 Suppl 1):S60-6.
9. Ramos Boluda ME. Resultados y complicaciones del trasplante intestinal del niño [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2014.
10. Cernat E, Corlett C, Iglesias N, et al. Short bowel syndrome in infancy: recent advances and practical management. Frontline Gastroenterol. 2021;12:614–21.
11. Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(2):295–307.
12. Wendel D, Cole CR, Cohran VC. Approach to intestinal failure in children. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(8):1–9.
13. Parrish CR. Pediatric short bowel syndrome: nutritional care. Pract Gastroenterol. 2021 Jan:35–43.
14. Puoti MG, Köglmeier J. Nutritional management of intestinal failure due to short bowel syndrome in children. Nutrients. 2023;15(1):62. doi: 10.3390/nu15010062.
15. University of Virginia GI Nutrition Support Team. Pediatric short bowel syndrome: nutritional care. Practical Gastroenterology. 2021 Jan. Disponible en: https://med.virginia.edu/

ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2021/01/Pediatric-Short-Bowel-Syndrome-Jan-2021.pdf

16. Wolf J, Shenep JL, Clifford V. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(4):621–6. doi: 10.1002/pbc.24249.

Parte

IV

Parte IV

1.
Hepatitis en pediatría

Margarita Suárez

Definición

La palabra hepatitis viene del griego *hepatos* (hígado) e *itis* (inflamación). La forma más fácil de acceder al diagnóstico de hepatitis es a través de la bioquímica hepática, debido a que la confirmación se realiza con la biopsia hepática, que es una prueba invasiva.[1]

La anamnesis y la exploración física son las primeras herramientas diagnósticas.[1,2] El perfil hepático comprende marcadores de lesión hepatocelular, colestasis, síntesis y detoxificación hepática.[1] Debe valorarse de forma completa, especialmente cuando uno de los marcadores presenta alteración.

- Hepatocelular (citólisis): las *transaminasas*, como la alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST), son enzimas intracelulares presentes en varios tejidos. La AST se encuentra en el músculo, el hígado, el corazón, el páncreas, los leucocitos, los eritrocitos, entre otros; mientras que la ALT se encuentra en baja proporción en otros tejidos y tiene como principal fuente el parénquima hepático.[2]
- Colestasis: bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT) y ácidos biliares.[2]
- Síntesis: proteínas totales, albúmina, tiempos de coagulación (TP, INR, TPT).[2]
- Detoxificación: amonio.[2]
- Anatomía: ecografía abdominal (énfasis hepatobiliar)

Para descartar causa extrahepática de la alteración de transaminasas es importante incluir, entre los estudios a realizar, creatinfosfoquinasa (CPK), deshidrogenasa láctica, hemoleucograma con extendido de sangre periférica y reticulocitos, para evaluar origen muscular o hemólisis.[2,3]

Es frecuente usar indistintamente los términos de *hepatitis* e *hipertransaminasemia* (HT), definida esta última como el aumento del valor mayor a dos veces el límite superior de normalidad (LSN). Aunque no hay unos valores de referencia establecidos, cada vez hay más artículos que avalan puntos de corte según edad y sexo para este parámetro en la edad pediátrica (tabla 1).[1-3] Este capítulo se centrará en la hipertransaminasemia.

Tabla 1.

Valores de ALT según edad y sexo

ALT UI/L	**0 – 18 meses**	**Mayor de 18 meses**	**12 – 17 años**	
Hombre	60	40	26	
Mujer	55	35	22	
AST UI/L	**< 1 año**	**1 – 4 años**	**5 – 8 años**	**> 9 años**
Hombre/mujer	65	55	50	40

Tomado de Ros Arnal et al.[1]

Clasificación

Grado de elevación de transaminasas.[1-3]

- Leve < 5 x LSN.
- Moderado > 5 < 10 x LSN.
- Severo > 10 x LSN.

Tiempo:

- > 15 días: persistente.
- 6 meses: crónico.[1-3]

La hipertransaminasemia suele ser reactiva y autolimitada a una noxa primaria del hígado o secundaria a alteraciones sistémicas. No existe correlación fiable entre el grado de elevación de las transaminasas y la gravedad o el pronóstico.[2] Sin embargo, las cifras muy elevadas suelen asociar daño extenso.[1] En ese sentido, es indispensable indagar sobre algunos antecedentes y banderas rojas:[1,2]

- Estado general y compromiso multisistémico.
- Criterios de falla hepática aguda: paciente previamente sano, alteración de bioquímica hepática, INR > 1,5 con signos de encefalopatía o INR > 2 sin encefalopatía, que no mejore con administración de vitamina K.
- Hipertransaminasemia moderada/severa o persistente.
- Colestasis asociada.
- Presencia de banderas rojas: masas abdominales, palidez, ictericia, megalias, acolia, coluria, hipoglucemia, signos de hepatopatía crónica —ascitis, circulación colateral—, sangrado por cualquier vía (hematemesis, melenas—, historia personal o familiar de enfermedad hepática o autoinmunidad.

Existe variabilidad en relación con el tiempo de resolución; sin embargo, se recomienda en cuadros agudos sin signos de alarma, con elevación leve, revaloración de clínica y bioquímica a las dos semanas.[1,2] Cuando hay una elevación moderada en contexto de etiología claramente infecciosa, revaloración en 48 – 72 horas.[2] En cualquier caso que se presenten signos de alarma, remitir para ingresar a hospitalización.[1,2] Algunos autores mencionan valoración de tres a seis meses después de resolución en casos de etiología inexplicada,[1] aunque se debe evitar cerca a la toma de la muestra, ya que puede producir aumento de transaminasas secundarias —infección, medicación, ejercicio, etc.—.

Toda HT leve con signos de alarma o moderada/severa debe ser estudiada en búsqueda de la etiología responsable de la alteración (tabla 2)[2,3]. Cada una de las etiologías es merecedora a un capítulo diferente de abordaje; sin embargo, no es el objetivo de esta revisión. Por eso, se ofrece un enfoque práctico de las causas más frecuentes.

Tabla 2.

Principales causas de hipertransaminasemia en niños asintomáticos

Origen hepático	Origen extrahepático
Infecciones virales	Miopatía
Enfermedad hepática autoinmune	Distrofia muscular
Hígado graso	Ejercicio extremo
Enfermedad de Wilson	Lesión muscular inducida por medicamentos
Lesión hepática asociada a medicamentos	Miocardiopatía
Enfermedad inflamatoria intestinal	Nefropatía
Fibrosis quística	Enfermedades hemolíticas
Errores innatos de metabolismo	Macro AST

Tomado de Costa et al.[2]

Infecciones

Son la primera causa de alteración en bioquímica hepática. Cualquier infección viral o bacteriana puede cursar con HT.[2] En cuadros bacterianos, el compromiso sistémico puede guiar la sospecha, algunas veces confirmada por hemocultivo o aislamiento del germen.

Los virus tienen una amplia gama de presentación. Algunos de ellos son *hepatotropos,* con compromiso específico del hígado —virus hepatitis (VH) A, B, C, D, E— y otros con predilección por el tejido hepático —citomegalovirus (CMV), virus del Epstein-Barr (VEB), adenovirus, herpes 1 y 2, parvovirus, entre otros— (tabla 3).[3] El enfoque siempre estará guiado por antecedentes personales, familiares, manifestaciones clínicas y prevalencia de enfermedades en la zona en que se encuentren.[2]

Tabla 3.

Principales agentes infecciosos asociadas a HT

Agente viral	Laboratorio	Manejo*
Hepatitis A	Inmunoglobulina G (IgG); Inmunoglobulina M (IgM) VHA	Sintomático
Hepatitis B	Antígeno superficie VHB; Anticuerpo contra antígeno de superficie VHB; AntiCore IgG – IgM VHB. Confirma con carga viral VHB	Tratamiento específico
Hepatitis C	Anticuerpos VHC. Confirmación con carga viral VHC	Tratamiento específico
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Anticuerpo VIH. Confirmación con carga viral VIH	Tratamiento específico
Sífilis	Prueba no treponémica (VDRL)	Tratamiento específico
Herpes	IgM IgG Herpes I y II. Confirma PCR herpes I y II Sospechar neonatos e inmunosuprimidos	Tratamiento específico
Toxoplasma	IgG IgM toxoplasmosis	Tratamiento específico
Citomegalovirus	IgG IgM CMV. Confirma carga viral CMV	Tratamiento específico
Epstein-Barr	IgG IgM VEB. Confirma carga viral VEB	Sintomático
Dengue	PCR; Antígeno; IgG – IgM dengue	Sintomático
* Para definir el manejo, se debe valorar el estado general del paciente, el estado de inmunosupresión y las comorbilidades.		

Autoinmunidad

La *hepatitis autoinmune* (HAI) es una hepatopatía crónica de etiología desconocida, caracterizada por activación inmunológica y actividad inflamatoria, asociada a hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes.[4] Sin embargo, pueden existir casos con inmunoglobulina (Ig) G normal o ausencia de anticuerpos.[3] Esta se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales de la etiología autoinmune en todo paciente pediátrico con hepatopatía.

Desde el punto de vista inmunológico, la hepatitis autoinmune se puede clasificar, según la presencia de títulos de ciertos anticuerpos, en:[3,4]

- HAI tipo 1: se caracteriza por tener anticuerpos antinucleares (ANAS) o anticuerpos antimúsculo liso (AMl) positivos.
- HAI tipo 2: puede tener anticuerpos microsomales hígado y riñón (anti LKM-1) o anticitosol hepático tipo 1 positivos.

Las escalas de valoración para el diagnóstico aún no están bien definidas para la población pediátrica. Sin embargo, se utilizan actualmente los criterios internacionales publicados por el grupo de trabajo de HAI en 1999, adaptados en 2008 (tabla 4). Si el resultado es igual a 6, es probable HAI; si es mayor o igual a 7, es diagnóstico. Teniendo en cuenta que en pediatría los títulos de los anticuerpos son positivos a más bajas diluciones, son significativos AMl o ANAS ≥ 1:20, y anti LKM ≥ 1:10.[4]

Tabla 4.

Sistema de puntuación simplificada para HAI, por el grupo internacional de HAI

Puntos	Criterios
1	Antimúsculo liso (AMl) positivo o anticuerpos antinucleares (ANAS) ≥ 1:40
2	Antimúsculo liso (AMl) positivo o anticuerpos antinucleares (ANAS) ≥ 1:80
2	Anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón (anti LKM1) ≥ 1:40
2	Anticuerpos antisoluble hepático (anti-SLA): positivo
1	IgG encima del límite normal
2	IgG > 1,1 veces por encima del límite normal
1	Histología compatible con HAI —hepatitis crónica con infiltrados linfocíticos—
2	Histología típica de HAI —hepatitis de interfase, infiltrado linfocítico/linfoplasmocítico portal, formación de rosetas—
2	Ausencia de hepatitis viral

Adaptado de Mieli-Vergani et al.[4]

ESPGHAN 2017 hace una propuesta para diagnóstico (tabla 5)[4] aún no validada internacionalmente, pero que tiene importancia para apoyar en el enfoque del paciente.

Tabla 5.

Propuesta de criterios diagnósticos ESPGHAN

Criterio	**Resultado**	**HAI**	**CSA**
ANAS o AMl	>= 1:20	1	1
	>= 1:80	2	2
Anti LKM1	>= 1:10	1	1
	>= 1:80	2	2
Anti-LC-1	Positivo	1	1
Anti SLA	Positivo	2	2
IgG	> VR	1	1
Biopsia	> 1,20 VR	2	2
	Compatible HAI	1	1
	Típica HAI	2	2
Ausencia de hepatitis A, B, E, VEB, Exposición a medicamentos o enfermedad de Wilson	Sí	2	2
Presencia de autoinmunidad extrahepática	Sí	1	1
Historia familiar de enfermedades autoinmunes	Sí	1	1
Colangiografía	Normal	-2	-2
	Anormal	2	2
Puntaje ≥ 7	Diagnóstico probable		
Puntaje ≥ 8	Diagnóstico definitivo		

Tomado de Mieli-Vergani et al.[4]

Al confirmar el diagnóstico de HAI, se debe iniciar de manera precoz el tratamiento para evitar progresión de la enfermedad a fibrosis/cirrosis que pueda requerir trasplante hepático.[4] En el esquema de primera línea de tratamiento, el pilar es el esteroide. Se inicia en inducción a dosis de prednisolona 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) con un descenso progresivo durante seis a ocho semanas, hasta una dosis

basal de 2,5 a 5 mg/día.[4] A las dos semanas del inicio del esteroide, se adiciona al manejo la azatioprina. Generalmente, se inicia a dosis de 0,5 mg/kg/día y se evalúa que el paciente no presente efectos adversos asociados. Se puede incrementar hasta un máximo de 2 a 2,5 mg/kg/día —algunas escuelas lo inician desde la inducción, teniendo en cuenta que puede tener entre sus efectos adversos la colestasis o HT, y confundirse con no mejoría del compromiso hepático—.[4]

Otra entidad autoinmune en edad pediátrica es la colangitis esclerosante autoinmune, que debe ser estudiada por medio de colangiorresonancia para descartar el síndrome de sobreposición al cual se le añadirá al manejo el ácido ursodeoxicólico (10 – 15 mg/kg/día).[4] Se debe repetir el estudio cada cinco años o antes si cambia la clínica o hay elevación de GGT.

Para tener en cuenta algunas definiciones:[4]

- Remisión: transaminasas e IgG normales, asociado a autoanticuerpos negativos o títulos bajos ANAS/ASMA (< 1:20) o anti-LKM1 (< 1:10) y una biopsia hepática sin inflamación —esta última no realizada durante seguimiento por ser procedimiento invasivo—.
- Recaída: aumento de transaminasas posterior a remisión.

Hasta el 3 % de HAI tipo 1 y el 25 % de la HAI tipo 2 debutan como falla hepática aguda; y entre 9 a 55 % requerirán trasplante hepático en el curso de su enfermedad. Entre 2 a 5 % de los casos de HAI en Estados Unidos y Europa demandan trasplante hepático pediátrico.[4]

Se ha considerado la opción de retirar el tratamiento en aquellos pacientes que se encuentren en remisión por más de dos a tres años, con biopsia que confirme normalidad histológica.[4] Sin embargo, es una decisión en conjunto con el paciente y su familia, considerando el alto riesgo de recaída especialmente en la HAI tipo 2.

Enfermedades genéticas y errores innatos del metabolismo (EIM)

Los desórdenes genéticos, incluyendo los EIM con compromiso hepático, se detectan hoy de forma más temprana. Esto es debido a una mejor aproximación diagnóstica gracias al advenimiento de técnicas moleculares, como la secuenciación de próxima generación, que han surgido en los últimos años, gracias a los estudios de biología molecular y genética.

Entre los ejemplos de EIM con compromiso hepático están la fibrosis quística, el déficit de alfa-1-antitripsina, la enfermedad de Wilson, la glucogenosis (I, III, IV, VI y IX), la esfingolipidosis (Gaucher, Nieman-Pick), las mitocondriopatías, los trastornos beta-oxidación ácidos grasos, el déficit de lipasa ácida lisosomal, los trastornos congénitos de la glicosilación, los defectos de la síntesis de ácidos biliares, los defectos del ciclo de la urea, la alteración del metabolismo de las lipoproteínas, entre otros.[3,5]

La valoración integral incluye un adecuado examen físico con estudios dirigidos y escalonados, según la sospecha diagnóstica. Es importante resaltar que el enfoque inicial adecuado es fundamental, así como la remisión temprana a un grupo multidisciplinario.

Algunos hallazgos que pueden hacer sospechar EIM son:[5]

- Síntomas antenatales
  - » Displasias: anormalidades en la fosa posterior, poliquistosis renal o hepática.
  - » Signos clínicos: restricción del crecimiento intrauterino, hidrops fetal, hepatoesplenomegalia, microcefalia y dismorfismo facial.
- Periodo neonatal
  - » Encefalopatía y tormenta metabólica.
  - » Convulsiones sin etiología clara o refractaria.
  - » Hipotonía y disfunción motora.

  - » Hepatomegalia, falla hepática, colestasis con falla de medro, esteatosis hepática.
  - » Falla cardiaca, cardiomiopatía hipertrófica.
- Niños escolares, adolescentes y adultos
  - » Crisis recurrente de encefalopatía o deterioro neurológico.
  - » Coma, accidente cerebrovascular, episodios de emesis con letargia.
  - » Síntomas psiquiátricos.
  - » Síndrome de Reye.
  - » Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente.
  - » Enfermedad gastrointestinal crónica, falla de medro, anemia e infecciones recurrentes.

Enfermedad de hígado graso

Esta patología ha recibido diferentes nombres sin llegar a un consenso universal: *enfermedad de hígado graso no alcohólica* (NAFLD), *enfermedad pediátrica de hígado graso* y, la última recomendación de expertos, *disfunción metabólica asociada a enfermedad grasa del hígado* (MAFLD).[6,7]

Se considera una enfermedad crónica secundaria a la acumulación de grasa en el hígado, no asociada a desórdenes genéticos, metabólicos, infección, desnutrición, consumo de medicamentos o alcohol.[7] La historia natural de la enfermedad no está completamente definida,[6] pues generalmente es asintomática y su compromiso progresa en años o décadas. Se ha considerado una enfermedad multisistémica asociada a desarrollo de síndrome cardiometabólico, cirrosis y cáncer hepático en la edad adulta.[7] La esteatosis en pacientes no obesos puede sugerir hepatopatía metabólica/genética de base y requerir un enfoque diferente.

La prevalencia varía entre 1,3 % al 22,5 %[6], y se ha venido incrementando paralelamente al aumento del sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > p85, z-score > + 1 y ≤ + 2) y la obesidad (IMC > p95, z-score > + 2). Estos últimos se consideran factores de riesgo al igual que la resistencia a la insulina, la diabetes, la dislipidemia, el estilo de vida sedentario, la apnea obstructiva del sueño, el hipopituitarismo o la historia familiar de "hígado graso".

El tamizaje con ALT se ha considerado en pacientes mayores de 10 años con factores de riesgo, con sensibilidad de 88 % y especificidad de 26 %,[7,8] repitiendo valoración cada dos a tres años si persisten los factores de riesgo o antes según clínica.[8]

La ecografía se ha usado para el diagnóstico; sin embargo, tiene baja sensibilidad y especificidad sobre todo en pacientes con bajo grado de esteatosis.[7] En la práctica clínica, es una herramienta que sugiere frecuentemente el diagnóstico como hallazgo incidental.[8]

La biopsia, a pesar de ser la prueba de oro, no se considera método diagnóstico inicial por ser un estudio invasivo.[7] Por lo tanto, se ha empleado la suma de herramientas no invasivas que hacen sospecharla, como la alteración bioquímica, la imagen sugestiva, los factores de riesgo y la exclusión de otras patologías. La biopsia se indica cuando no hay claridad en el diagnóstico o cuando los pacientes son niños con factores de riesgo que progresan o en aquellos con signos de fibrosis, esplenomegalia, alteración bioquímica a pesar del manejo o pérdida de peso. [7]

Basados en la biopsia, los resultados se pueden dividir en:

1. Esteatosis: grasa en más del 5 % del tejido. Se clasifica según el porcentaje de compromiso[8] en:
    - Grado I: 5 – 33 %
    - Grado II: 34 – 66 %
    - Grado III: más del 67 %

2. Esteatohepatitis: esteatosis asociada a actividad necroinflamatoria y hepatocelular con o sin fibrosis.[7]

   El manejo se basa en estilo de vida saludable, ejercicio y nutrición adecuada, lo que muestra mejoría incluso de la inflamación/fibrosis asociada cuando el manejo se inicia de forma temprana.[8] Entre las recomendaciones adicionales se encuentran:[8]

   - » Evitar exposición a toxinas: licor, drogas, cigarrillo.
   - » Garantizar el esquema de vacunación contra hepatitis A y B.
   - » Ante uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, realizar pruebas hepáticas basales y seguimiento clínico y bioquímico.
   - » Apoyo psicosocial cuando sea necesario.

Algunos medicamentos se han valorado —como la metformina, la vitamina E y C, el ácido ursodesoxicólico, el ácido docosahexaenoico (DHA) y los probióticos— sin demostrar evidencia estadísticamente significativa, en comparación con el placebo en edad pediátrica.[7,8]

Lesión hepática inducida por medicamento

La lesión hepática inducida por medicamentos, conocida como DILI por sus siglas en inglés (*Drug Induced Liver Injury)*, antes denominada *hepatotoxicidad*, posee una patogénesis compleja. Esta se debe a la interacción de las propiedades farmacológicas del medicamento con factores del receptor, entre ellos susceptibilidad genética y factores ambientales.[9]

Entre los mecanismos implicados se han descrito los siguientes: la generación de metabolitos reactivos —principalmente durante el metabolismo hepático a través del sistema enzimático del citocromo

P450—; la activación anómala del sistema inmunitario adaptativo asociada con alteraciones en el complejo mayor de histocompatibilidad; la disfunción mitocondrial; y el aumento del estrés oxidativo.[9,10]

La incidencia no está claramente establecida. Series reportan entre 13,9 y 19 casos por 100 000 habitantes,[9,11] secundario a medicamentos (75 %), suplementos nutricionales y productos herbales (16 %) y a múltiples agentes (9 %). Varios aspectos se han extrapolado de los adultos por la falta de estudios e información en población pediátrica. Con estos datos, se ha logrado clasificar en:[9,10]

- Intrínseco o predecible: relacionado con dosis, periodo de latencia entre horas y días.
- Idiosincrático: no relacionado con dosis, de manifestación impredecible y periodo de latencia entre días y semanas, en el cual se centra este documento.

El DILI fue definido en 2011 como: [9-11]

- ALT ≥ 5 LSN o
- FA ≥ 2 LSN (asociada a elevación de GGT en ausencia de enfermedad ósea) o
- ALT ≥ 3 LSN + BT > 2 LSN

Según el patrón: [9-11]

- Hepatocelular: relación ALT/FA ≥ o ALT ≥ 5 LSN
- Colestásica: relación ALT/FA < 2 o FA ≥ 2 LSN
- Mixto: relación ALT/FA entre 2 y 5

Según severidad: [9-11]

- Leve ALT ≥ 5 LSN o FA ≥ 2 LSN + BT < 2 × LSN
- Moderado: ALT ≥ 5 LSN o FA ≥ 2 LSN + BT ≥ 2 LSN

- Severo: ALT ≥ 5 LSN o FA ≥ 2 LSN + BT ≥ 2 LSN + al menos uno de los siguientes:
  - » INR ≥ 1,5
  - » Ascitis o encefalopatía, menos de 26 semanas de duración de enfermedad y ausencia de cirrosis de base.
  - » Falla de órgano diferente secundaria a DILI.
- Desenlace trasplante o muerte.

Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas y la ausencia de marcadores específicos genera un reto en su diagnóstico. Por eso, se requiere un alto índice de sospecha, producto de la evaluación de los agentes más frecuentemente asociados (tabla 6)[9-10], y un enfoque escalonado, con el objetivo de descartar otras etiologías. Algunas herramientas tecnológicas útiles para evaluar el riesgo de los medicamentos son https://www.uptodate.com y https://livertox.nih.gov/ resource.html.[10]

Tabla 6.

Ejemplos de medicamentos asociados a lesión hepática

Intrínseco	**Idiosincrático**
Acetaminofén	Amoxicilina - ácido clavulánico
Estatinas	Diclofenaco
Esteroides	Isoniazida
Colestiramina	Nitrofurantoína
Ácido valproico	Fenitoína
Antirretrovirales	Estatina
Metotrexato	Carbamazepina

Tomado de European Association for the Study of the Liver[10]

La biopsia no es usualmente requerida, pero ayuda a excluir otras causas;[9] sin embargo, es de anotar que puede imitar tanto clínica como histopatológicamente a varias entidades.[10] Se considera su rea-

lización en casos de cronicidad —más de seis meses—, sospecha de ductopenia, sospecha de hepatopatía crónica de base y no respuesta a manejo instaurado.[9,10]

El tratamiento se basa en sospechar, suspender el agente etiológico e iniciar medidas de soporte.[3,10] Aunque no hay un manejo estandarizado en la población pediátrica, excepto en antídotos en caso de intoxicaciones, el uso de N-acetilcisteína ha mostrado efectividad no solo en la intoxicación por acetaminofén, sino en otras etiologías que llevan a falla hepática aguda secundaria a DILI.[10] Adicionalmente, los esteroides pueden ser útiles cuando el DILI está asociado a etiología autoinmune o con características de hipersensibilidad, pero debe individualizarse la decisión, contemplando riesgos/beneficios.[10]

Entre el 5 y el 10 % de los casos tiene desenlace desfavorable (transplante/muerte). Al respecto, los predictores de mal pronóstico son el patrón hepatocelular asociado a ictericia (AST > 17,3 LSN), altos niveles de bilirrubina (BT > 6,6 LSN), sexo femenino y relación AST/ALT > 1,5.[10]

El complejo universo de esta etiología debe hacer que siempre se la considere como diagnóstico diferencial. Con el advenimiento de la farmacogenética, se abre la puerta a una evaluación personalizada para aquellos pacientes que requieran tratamientos crónicos o multimedicados.

Referencias

1. Ros Arnal I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, de la Calle Navarro E, Vegas Álvarez AM. Diagnostic action against hypertransaminasemia in paediatrics: Consensus document of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pe-

diatría de Atención Primaria (AEPap) and Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). An Pediatr (Engl Ed). 2022 May;96(5):448.e1-448.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.04.009.

2. Costa JM, Pinto SM, Santos-Silva E, Moreira-Silva H. Incidental hypertransaminasemia in children-a stepwise approach in primary care. Eur J Pediatr. 2023 Apr;182(4):1601-1609. doi: 10.1007/s00431-023-04825-4.
3. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. World J Gastroenterol. 2013 May 14;19(18):2740-51. doi: 10.3748/wjg.v19.i18.2740.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, de Ville de Goyet J, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):345–60.
5. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Pediatr Clin North Am. 2018 Apr;65(2):179-208. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.002.
6. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, Xanthakos SA. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 feb;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.

7. Brecelj J, Orel R. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Medicina (Kaunas). 2021 jul 16;57(7):719. doi: 10.3390/medicina57070719.
8. Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 oct;6(10):864-873. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.
9. Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. Ann Hepatol. 2021 Sep-Oct;24:100321. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100321.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
11. Monge-Urrea F, Montijo-Barrios E. Drug-induced liver Injury in pediatrics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 oct 1;75(4):391-395. doi: 10.1097/MPG.0000000000003535.

Parte IV

2.
Hígado graso en pediatría

Victoria Fernández de Cuevas
Gustavo Boldrini

Introducción

La *enfermedad de hígado graso no alcohólico* (EHGNA) o *enfermedad hepática esteatósica* (SLD, por sus siglas en inglés), asociada a disfunción metabólica (MASLD), anteriormente conocida como *enfermedad del hígado graso no alcohólico* (NAFLD)1, está aumentando a nivel mundial y creando un creciente problema de salud pública. Sin embargo, esta enfermedad a menudo no se diagnostica y los datos precisos sobre su epidemiología son limitados en muchas regiones geográficas, lo que dificulta brindar una atención adecuada e implementar planes nacionales eficaces.

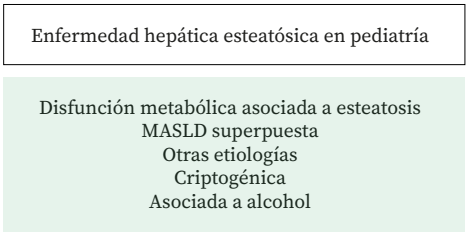
El término *enfermedad del hígado graso no alcohólico* (NAFLD) y su definición tienen limitaciones tanto para adultos como para niños en quienes el consumo de alcohol no suele ser una preocupación.[2] Esta redefinición de NAFLD a MASLD en la población adulta se basa en la detección de esteatosis junto con la presencia de uno de tres criterios: sobrepeso u obesidad, diabetes tipo 2 o disfunción metabólica. En pediatría existen diferentes etiologías de esteatosis y difiere la historia natural y el pronóstico de la enfermedad del hígado graso en los niños en comparación con la de los adultos.

Recientemente, un consenso de expertos ha redefinido la MASFLD en pediatría. La nueva clasificación de enfermedad hepática esteatósica (SLD) en pediatría se subdivide en cinco subgrupos (figura 1).

- Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica. Debe cumplir uno de los cinco criterios de disfunción metabólica —IMC, TA, glucosa, triglicéridos y HDL—.
- SLD asociado a otras enfermedades —hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatotoxicidad, enfermedad celíaca, alfa-1 antitripsina—.
- Otras etiologías —errores congénitos del metabolismo como defectos del ciclo de la urea, aciduria orgánica, ami-

noaciduria, enfermedad lisosomal o defectos de la oxidación de ácidos grasos—.
- Criptogénicas —no clasificables que ameritan constantes estudios—.
- Asociada a la ingesta de alcohol.

Figura 1.
Clasificación de enfermedad esteatósica en pediatría



Esta clasificación permite determinar una etiología y saber qué tipo es más prevalente.
Adaptado de Rinella et al.[1]

Epidemiología

La prevalencia exacta de EHGNA pediátrico se desconoce, pero los datos disponibles revelan una prevalencia que oscila entre el 3 y el 12 % en la población pediátrica general, con picos del 70 % en niños obesos. Las series clínicas de niños con EHGNA demuestran el mayor predominio en niños frente a niñas en una relación 2:1.[4] La raza y la etnia también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la EHGNA, pues es más prevalente en niños y adolescentes hispanos cuando se los compara frente a niños y adolescentes de raza negra.[5]

En Occidente se estima una prevalencia de EHGNA entre el 20 y el 46 %, mientras que en Asia es del 5 al 18 %. En Australia, la preva-

lencia de EHGNA pediátrica se estimó del 10 % en la población total y del 27,6 % entre los niños con sobrepeso y obesidad. La edad es otro llamativo factor de riesgo como lo demuestra un estudio *postmortem* en EE. UU. que mostró que un 17 % de los adolescentes padecían EHGNA, frente al 0,7 % de niños entre 2 y 4 años. La obesidad es el principal factor de riesgo de EHGNA pediátrica. De hecho, su prevalencia en niños obesos aumenta hasta un 80 % en varios países obesogénicos, incluidos EE. UU., Europa y Japón.[6]

La falta de claridad en la definición del trastorno es uno de los principales problemas que afectan el estudio de la incidencia y la prevalencia de la EHGNA. La biopsia hepática es el criterio estándar para el diagnóstico de la EHGNA, pero no es factible como herramienta epidemiológica, al igual que los marcadores indirectos, como las transaminasas o la presencia de un hígado ecogénico en la ecografía. La verdadera sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de estos estudios no es conocido. Se ha descrito que una elevación de las transaminasas solo puede detectarse en el 60 % de los casos de EHGNA.[2, 7]

La EHGNA en niños representa una afección metabólica que está fuertemente asociada a otras características, como un percentil de cintura > 95, hipertensión y la resistencia a la insulina, que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares a una edad temprana. Aunque las personas con hígado graso tienen décadas de duración de su enfermedad, no está claro si la tasa de progresión en los jóvenes con esteatosis es similar o diferente a la de los adultos. Se ha descrito que hasta el 70 % de los pacientes pediátricos que fueron sometidos a biopsia evidenciaron cierto grado de fibrosis hepática en el momento del diagnóstico, y el 16 a 31 % presentaba fibrosis avanzada (estadios 2-4).[8] El hígado graso puede conducir a fallo hepático que requiera trasplante hepático y se han descrito casos de carcinoma hepatocelular en niños y adolescentes.[9,10]

Patogénesis/genética

Varios mecanismos pueden conducir a la esteatosis: hábitos alimentarios, factores ambientales y genéticos, desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad con proliferación de adipocitos y la composición de la microbiota intestinal. El tejido adiposo es un órgano endocrino metabólicamente activo que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-α e IL-6, mientras que se suprime el beneficio de las adipoquinas.

Esta situación conduce al desarrollo de resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia y a la presencia de ácidos grasos en el hepatocito. La alteración normal de la insulina en el hepatocito y la mayor abundancia de ácidos grasos conduce a la alteración del metabolismo lipídico, caracterizado por la sobreactivación de los factores transcripcionales de la lipogénesis de novo (DNL), lo que hace que la grasa y la glucosa se desvíen a estas vías lipogénicas. También se inhibe la betaoxidación en las mitocondrias, así como el empaquetamiento y la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que provoca la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos.

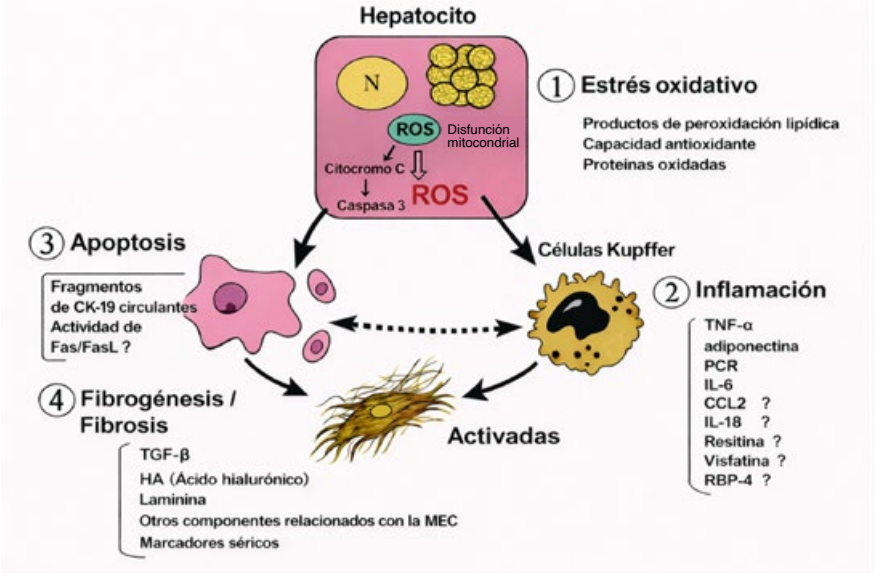
Se cree que la disfunción mitocondrial desempeña un papel central en la progresión de la esteatosis a EHGNA y cirrosis. Se ha propuesto una mayor producción de estrés oxidativo (1) y aumento en la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, dando lugar a una cascada de acontecimientos que conducen a (2) inflamación, (3) apoptosis hepatocelular y (4) fibrogénesis y fibrosis (figura 2).[11]

La gluconeogénesis no se suprime a pesar de la hiperinsulinemia resistente a la insulina en el hepatocito, y el aumento de los niveles de glucosa proporciona más sustrato para la DNL y una retroalimentación positiva.[12] Recientemente se ha considerado el papel de la microbiota intestinal dentro de esta desregulación metabólica. Una mala dieta —rica en grasas y lípidos— y el aumento de los productos de las bacterias intestinales —es decir, endotoxinas, proteínas, metaboli-

tos, lipopolisacáridos (LPS), con la consiguiente activación de la vía de los receptores Toll-like (TLR)— pueden actuar como inductores de la inflamación y la progresión de la esteatosis hepática a EHGNA y fibrosis. Este proceso parece agravarse por el aumento de la permeabilidad intestinal que se ha demostrado en sujetos con hepatopatía, en la que el intestino parece sufrir un proceso de alteración de las uniones estrechas. Esto podría revertirse con cambios en la microbiota.[13]

Figura 2.

Posibles objetivos racionales para el desarrollo de biomarcadores en NASH basados en la fisiopatología de la enfermedad



Tomado de Wieckowska et al.[7]

Factores de riesgo para hígado graso pediátrico

La identificación de los factores de riesgo es crucial para la prevención, detección temprana y manejo clínico. A continuación, se presentan los factores de riesgo asociados con el desarrollo de hígado graso en población pediátrica:

Obesidad

La *obesidad* se define como IMC > 95 percentil o sobrepeso IMC > 85 percentil en niños. La acumulación de grasa visceral es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA pediátrico. La *circunferencia abdominal* es una medida simple y accesible que se utiliza para evaluar la distribución de la grasa visceral. Se ha demostrado que la acumulación de grasa en el área abdominal está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de desarrollar esteatosis hepática. Lin et al. describieron que, en adolescentes obesos, por cada 5 cm de aumento del perímetro de la cintura, había una odds ratio (OR) de 1,4 para predecir la esteatosis hepática en la ultrasonográfica, pero no se dieron detalles sobre los percentiles. Es necesario disponer de tablas internacionales normalizadas de perímetro de cintura, pues la medición regular puede ser útil para monitorear los cambios en la composición corporal durante el tratamiento de la esteatosis hepática y la pérdida de peso.[17]

Síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico en niños, caracterizado por la combinación de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiper-

tensión arterial y dislipidemia, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar hígado graso pediátrico.[18]

Sexo, edad y factores raciales

La prevalencia se incrementa con la edad, pues es frecuente en mayores de 10 años y extremadamente raro en menores de 3 años. El sexo masculino presenta más riesgo que el femenino en la mayoría de los trabajos —se considera que los estrógenos tienen un rol protector— y la raza hispana presenta una mayor prevalencia. Estudios estadounidenses han revelado que el riesgo de esteatosis hepática es cuatro veces mayor en los adolescentes hispanos —de 11 a 22 años— que en los no hispanos.[8] Los niños blancos y asiáticos también presentan una prevalencia elevada, en comparación con los afroamericanos.[5, 14]

Antecedentes familiares

Existe una predisposición genética al hígado graso pediátrico. Los niños con antecedentes familiares de enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2, la obesidad o la esteatosis tienen un mayor riesgo de desarrollar EHGNA.[14]

Dieta inadecuada

Se describen múltiples factores nutricionales. El exceso de fructosa, grasas saturadas y carbohidratos refinados son predisponentes al desarrollo de EHGNA. Por el contrario, el consumo de ácidos grasos omega-3 tipo DHA y la lactancia materna parecen ser factores protectores.

Sedentarismo

La falta de actividad física y un estilo de vida sedentario son factores que contribuyen al desarrollo de la obesidad y, por ende, al hígado graso pediátrico. La actividad física regular es fundamental para mantener un peso saludable y prevenir el desarrollo de EHGNA.

Trastornos endocrinos

Algunos trastornos endocrinos, como el síndrome de ovario poliquístico y el hipotiroidismo, están asociados a un mayor riesgo de hígado graso en la población pediátrica.[19]

Apnea obstructiva del sueño (AOS)

La *apnea obstructiva del sueño* (AOS) es un trastorno común en niños obesos y se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores. La hipoxia intermitente y el estrés oxidativo inducidos por la AOS pueden promover la acumulación de lípidos en el hígado y la inflamación hepática, lo que aumenta el riesgo de esteatosis en esta población.[20] Por lo tanto, la evaluación y el manejo de la AOS en niños obesos son fundamentales para reducir el riesgo de desarrollo y progresión del hígado graso pediátrico.

La EHGNA pediátrica es una condición en la que la interacción de diversos factores genéticos y ambientales y el estilo de vida contribuyen a su desarrollo. La identificación temprana y el manejo de los factores de riesgo son esenciales para prevenir la progresión de la enfermedad y sus complicaciones a largo plazo en la población pediátrica.

Screening

En la literatura se puede apreciar la falta de consenso en cuanto a cuáles son los métodos diagnósticos utilizados para la pesquisa en los pacientes con factores de riesgo. El hecho de que las dos guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la sociedad norteamericana y europea no coincidan en el método de pesquisa es un fiel reflejo del desafío que representa el correcto diagnóstico para el médico tratante.

La Sociedad Europea de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) sugiere utilizar tanto la medición de la concentración sérica de alanina aminotransferasa (ALT) como la ecografía hepática como método de detección. Se recomienda realizar pruebas de cribado de la función hepática y ecografías a todos los niños y adolescentes con obesidad (IMC > 95 percentil)[19]; la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) indica el uso exclusivo de la ALT y no recomienda la realización de la ecografía hepática en los EE. UU. A su vez, indica la pesquisa a partir de los 9 años en todos los niños con sobrepeso (IMC ≥ 85º y < 94º percentil) y obesos (IMC ≥ 95º percentil), que presenten factores de riesgo —adiposidad central, insulinorresistencia, prediabetes o diabetes, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o historia familiar de EHGNA—. Por otra parte, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) sugiere usar US y no ALT.[21]

Esta disparidad en los métodos diagnósticos utilizados para la pesquisa obstaculiza los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de EHGNA en pediatría. Independientemente del método utilizado, el hallazgo de ALT > 30 – 40 UI/L o una puntuación ecográfica ≥ 2 garantiza una especificidad ≥ 90 %, pero la sensibilidad de estos pruebas, individualmente, no supera el 50 %, con un valor intrínseco de riesgo de falsos negativos.[22]

También es útil recordar que estos métodos no proporcionan ninguna información sobre el grado de inflamación y fibrosis hepáti-

ca.[22] A pesar del argumento pragmático a favor del uso de la ALT como prueba de cribado, los médicos deben ser conscientes de que la ALT tiene una baja sensibilidad para la EHGNA y de que los valores no se correlacionan con los hallazgos de la ecografía o la biopsia, por lo que un valor de ALT "normal" puede ser falsamente tranquilizador.[22-24]

Diagnóstico

La EHGNA es un diagnóstico de exclusión que requiere la presencia de esteatosis hepática y descartar otras causas de hepatopatía que puedan presentarse con esteatosis (tabla 2).[14]

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico comienza con la evaluación de la historia clínica del paciente, seguida de una exploración física.

Historia clínica

Se requiere una recopilación completa de antecedentes tanto familiares como personales, así como también del estado actual y los hábitos del paciente. Sin embargo, hay que centrarse en dos aspectos:

- Antecedentes familiares de EHGNA u otras enfermedades hepáticas, afecciones metabólicas —como síndrome metabólico, diabetes, hipercolesterolemia, etc.— y obesidad. Es importante consultar sobre el peso materno durante el embarazo.[22]

- Antecedentes personales de los hábitos dietéticos del paciente, actividad física, estilo de vida y consumo de fármacos. Interrogar sobre la presencia de apnea del sueño.[22]

Exploración física

La EHGNA no se caracteriza por signos y síntomas específicos, pero es posible buscar los siguientes signos de comorbilidad:

- La medición del perímetro de la cintura y el cálculo del IMC permiten evaluar tanto el sobrepeso/obesidad como la grasa visceral.
- La presión arterial debe medirse en todos los niños y compararse con los percentiles correspondientes a la edad y el sexo.
- La presencia de estrías rubicundas o estrías albas —atróficas de color púrpura o blanco— es frecuente en los pacientes obesos. La *acantosis nigricans* es una hiperpigmentación de las zonas de flexión del cuerpo —principalmente cervical, axilar e inguinales— que sugiere insulinorresistencia.
- La hepatomegalia —borde hepático palpable 2 cm por debajo del margen costal derecho— es una característica común en pacientes con EHGNA, mientras que los signos de enfermedad hepática crónica —espider, ascitis y esplenomegalia— son raros en pacientes pediátricos. Algunos niños con EHGNA sufren fatiga o molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Tabla 1.

Etiología de hígado graso en niños

General o sistémica	Genéticas y metabólicas	Desórdenes hereditarios raros	Hepatotoxicidad de las drogas
• Enfermedad sistémica aguda • Inanición aguda • Desnutrición proteico-energética • Nutrición parenteral total • Obesidad/síndrome metabólico • Síndrome de ovario poliquístico • Apnea obstructiva del sueño • Pérdida rápida de peso • Anorexia nerviosa • Caquexia • Enfermedad inflamatoria intestinal • Celiaquía • Hepatitis C • Síndrome nefrótico • Diabetes mellitus de tipo 1 y síndrome de Mauriac • Trastornos tiroideos • Trastornos hipotálamo-hipofisarios • Asa ciega (sobrecrecimiento bacteriano)	• Fibrosis quística y síndrome de Shwachman • Enfermedad de Wilson • Deficiencia de a1-antitripsina • Galactosemia • Fructosemia • Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol • Enfermedad por almacenamiento de glucógeno • (tipos I y VI) • Defectos mitocondriales y peroxisomales • Defectos de oxidación de ácidos grasos • Lipomatosis de Madelung • Lipodistrofias • Síndrome de Dorfman-Chanarin • Abetalipoproteinemia • Defectos de la oxidación a y b Porfiria cutánea tarda • Homocistinuria • Hiperlipoproteinemias familiares • Tirosinemia tipo 1 • Defectos de la síntesis de ácidos biliares • Trastornos congénitos de la glicosilación • Síndrome de Turner • Acidosis orgánica • Deficiencia de citrina • HFE (hemocromatosis)	• Síndrome de Alstrom • Síndrome de Bardet-Biedl • Síndrome de Prader-Willi • Síndrome de Cohen • Síndrome de Cantú (deleción 1p36) • Enfermedad de Weber-Christian	• Etanol • Éxtasis, cocaína • Nifedipino • Diltiazem • Estrógenos • Corticosteroides • Amiodarona • Perhexilina • Tamoxifeno • Metotrexato • Prednisolona • Valproato Vitamina • Lasparaginasa • Zidovudina y tratamientos del VIH • Disolventes • Pesticidas

Tomado de European Society for Pediatric Gastroenterology et al.[2]

Diagnóstico de laboratorio

ALT

Es un indicador preciso del daño y la inflamación hepáticos. Se ha utilizado habitualmente en el seguimiento de la enfermedad y en los ensayos clínicos de fase inicial de la NAFLD.

La NASPGHAN recomienda la evaluación de los niveles de ALT en niños mayores de 10 años con un IMC ≥ percentil 85 como herramienta de cribado de la EHGNA, tomando como puntos de corte 22 mg/dl para las niñas y 26 mg/dl para los niños.[14] Koot et al.[25] destaca que la falta de valores de corte apropiados hace que la ALT no pueda utilizarse como herramienta diagnóstica potente para la detección de la EHGNA, debido a los falsos positivos y falsos negativos que siguen sin investigarse adecuadamente.

Biomarcadores

La detección precoz de la EHGNA es indispensable para evitar la progresión de la enfermedad. La imperiosa necesidad de hallar métodos no invasivos que permitan evaluar la inflamación y la fibrosis hace que se investiguen distintos biomarcadores para la detección precoz del daño relacionado con la EHGNA. En ese sentido, se les han asignado un papel potencial a dos marcadores hepáticos de apoptosis: el Fas soluble (sFas) y el ligando Fas soluble (sFasL), que son fragmentos de citoqueratina-18 (CK-1,8) generados por la caspasa. Estos son los biomarcadores no invasivos más prometedores para diferenciar la esteatosis simple de la EHNA en niños.[26]

Fitzpatrick et al. demostraron que los niños con EHGNA documentada mediante biopsia mostraron niveles considerablemente elevados de fragmentos de CK-18 en comparación con los individuos

sanos de control.[27] Además, los niveles plasmáticos de fragmentos de CK-18 se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad, ya que los niños con esteatohepatitis presentaban niveles más elevados que aquellos con esteatosis hepática leve. Los cambios dinámicos en los niveles séricos de fragmentos de CK-18 a lo largo del tiempo y su asociación con la mejoría histológica se han estudiado en 231 adultos con EHNA y 152 niños con HGNA que participaron en dos ensayos clínicos aleatorizados prospectivos independientes.[28] En realidad, la principal limitación de estos marcadores es la aplicabilidad en las prácticas comunitarias.[22,29]

Actualmente se están investigando muchos otros biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo, apoptosis y fibrosis. Perito et al.[30] determinaron que los niveles plasmáticos de citocinas estaban asociados a los hallazgos histológicos en 235 pacientes pediátricos con EHNA. En concreto, los niveles séricos del inhibidor del activador del plasminógeno total y activado eran elevados en los pacientes pediátricos con esteatohepatitis definida e inflamación lobular, en comparación con los que presentaban EHGNA, y los niveles elevados de IL-8 y receptor soluble de IL-2-α se asociaban con fibrosis en estadio 3 y 4 e inflamación portal. Sin embargo, las adipocitoquinas como el inhibidor del activador del plasminógeno, la IL-8 o el receptor soluble de la IL-2-α son biomarcadores inconsistentes de la gravedad de la HGNA, porque no son específicos del hígado y pueden estar relacionados con la inflamación sistémica de bajo grado o con la inflamación del tejido adiposo.[31]

Diagnóstico por imágenes

Durante la última década se han propuesto varias nuevas metodologías de imagen para la estadificación no invasiva de las enfermedades hepáticas crónicas, incluida la EHGNA.

Ecografía

Debido a su alta disponibilidad, seguridad y su relativo bajo costo, la ecografía es la técnica de imagen más utilizada para diagnosticar esteatosis. La presencia de grasa en la ecografía debe considerarse siempre en un cuadro clínico, ya que la presencia de hígado hiperecoico puede ser signo de otras hepatopatías.

La esteatosis hepática en la ecografía se caracteriza por un hígado hiperecoico —hígado brillante— en comparación con el riñón derecho. Además, el hígado puede aparecer aumentado de tamaño —hepatomegalia—. La evaluación de la ecogenicidad hepática, los vasos hepáticos y la visualización del diafragma permiten la clasificación ecográfica de la esteatosis (tabla 2).

Tabla 2.

Clasificación de la HGNA mediante ecografía

Clasificación	**Hallazgo ecográfico**
Sin esteatosis – grado 0	Ecogenicidad hepática normal, con visualización de los vasos hepáticos y el diafragma.
Esteatosis leve – grado 1	Ecogenicidad hepática ligeramente aumentada, con visualización normal de los vasos hepáticos y el diafragma.
Esteatosis moderada – grado 2	Ecogenicidad marcadamente aumentada del parénquima hepático, con reducción en la visualización de los vasos hepáticos y del diafragma.
Esteatosis severa – grado 3	Parénquima hepático muy ecogénico, con escasa o nula visualización del diafragma y vasos intrahepáticos.

Un metaanálisis de 49 estudios (4720 participantes) desarrollado en 2011, describe que la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de esteatosis moderada y grave en comparación con la histología fue del 84,8 % y el 93,6 %, respectivamente[32]. De hecho, Shannon et al.[33] demostraron que la ecografía presentaba una sensibilidad de aproximadamente el 80 % y una especificidad del 86 % para el diagnóstico de esteatosis moderada a grave en 208 niños, demostrada por biopsia hepática.

La ESPGHAN recomienda la ecografía para el cribado básico de niños obesos con hipertransaminasemia.[19] Sin embargo, la NASPGHAN señaló que, aunque la ecografía está ampliamente disponible y puede excluir masas hepáticas, quistes o patología de la vesícula biliar, un resultado normal no descarta la presencia de EHGNA y, por lo tanto, no es útil por sí solo para el diagnóstico o el seguimiento.[14] Las desventajas que presenta este método diagnóstico son, principalmente, su baja sensibilidad para casos de esteatosis leve, ya que es poco fiable cuando la infiltración grasa del hígado graso es < 30 %, y no permite distinguir esteatosis y esteatohepatitis, además de que presenta limitaciones para evaluar la fibrosis.

La precisión de la ecografía en la evaluación de la esteatosis hepática se ve afectada por la presencia de fibrosis grave y la variabilidad intraobservador e interobservador, así como por el software utilizado.[24] Además, la ecografía puede ser poco fiable en la evaluación de pacientes con obesidad grave debido a un exceso de tejido graso.[34]

Parámetro de atenuación controlada (CAP)

El *parámetro de atenuación controlada* (CAP) es una medida no invasiva de la esteatosis hepática, que proporciona una evaluación cuantitativa del contenido de grasa en el hígado.[23] Se expresa en decibelios por metro (dB/m). Esta unidad de medida se utiliza para cuantificar la atenuación de la señal ultrasónica a medida que atraviesa el hígado. Cuanto mayor sea el valor de CAP en dB/m, mayor será la cantidad de grasa presente en el hígado.

El CAP permite cuantificar la esteatosis hepática también en el ámbito pediátrico, con una sensibilidad de 87 %, una especificidad de 83 % y un área bajo la curva (AUROC) de 0,93. Se ha observado que la especificidad del valor de corte es de 249 dB/m.[23] En un estudio realizado en Japón, la puntuación del parámetro de atenuación controlada en

niños con hepatopatías crónicas u obesidad era mayor (202 ± 62 dB/m) que en los niños sanos sin obesidad (179 ± 41 dB/m).[35]

Sus limitaciones son la falta de estandarización en la interpretación de los datos. Además, la disponibilidad limitada de equipos especializados puede ser barrera para su implementación en entornos pediátricos.

Tomografía computarizada (TC)

La TC permite la evaluación cuantitativa de la esteatosis hepática, ya que la atenuación del haz en el hígado está relacionada con el contenido de grasa. Ha sido sustituida en el diagnóstico de la EHGNA por técnicas de imagen, como la resonancia magnética, que han demostrado ser más precisas para detectar la esteatosis y están libres de radiaciones ionizantes. La TC no permite distinguir la detección de la inflamación y la fibrosis.

Resonancia magnética (RMN) y RM-PDFF

La *resonancia con medición de la fracción grasa de densidad protónica* (PDFF) es una variante novedosa que cuantifica la acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos mediante la medición de los grupos acilo dentro de la región hepática seleccionada de interés en niños con EHGNAD.[36]

Schwimmer et al. evaluaron la precisión de la RMN y la RMN-PDFF en comparación con la biopsia hepática en niños con EHGNA. La media de RM-PDFF del hígado fue del 2,6 % para la esteatosis de grado 0 —definida por histología—, del 9,2 % para la de grado 1, del 15,1 % para la de grado 2 y del 26,8 % para la de grado 3. La precisión global de la RM-PDFF para predecir la esteatosis determinada histológicamente

fue del 56 % (IC del 95 %: 54 – 60 %), con un AUROC de 0,82 para distinguir una esteatosis de grado 0 de una esteatosis de grado 1.[37]

Más recientemente, Middleton et al. demostraron que la RM-PDFF tiene una elevada precisión diagnóstica para predecir el grado de esteatosis, y distinguir entre esteatosis histológica de grado 1 y esteatosis de grado 2 y 3 con un AUROC de 0,87 (IC del 95 % = 0,80 – 0,94). Este estudio también halló que un punto de corte de RM-FDP del 17,5 % proporciona una sensibilidad del 74 % para discriminar la esteatosis histológica de grado 1 de los grados 2 y 3.[38]

En niños pequeños, la correcta realización de la RM puede requerir sedación, lo que no solo aumenta el costo del estudio sino también los riesgos para el paciente, lo que limita su practicidad y uso generalizado.

Diagnóstico de la fibrosis

Elastografía transitoria

La *elastografía* es una técnica que estima la rigidez del tejido hepático midiendo la propagación de ondas elásticas específicas emitidas por la sonda ecográfica.[39] El FibroScan® se utiliza para estimar la rigidez del hígado y la fibrosis hepática. Es muy útil para predecir la fibrosis avanzada (F3), mientras que la diferenciación entre F1 y F2 fue menos precisa en niños con EHGNA.[40]

Cho et al. evaluaron 214 niños e informaron que el valor óptimo de corte de elastografía por ultrasonido para la presencia de fibrosis (F1) era un valor > 5,1 KPa, mientras que la predicción avanzada de fibrosis (F > 2) era > 8,6 kPa. Al mismo tiempo, los valores iguales o mayores a 9 kPa se asociaban a la presencia de fibrosis avanzada.[35]

Deben tenerse en cuenta otros factores que pueden favorecer los valores de rigidez falsamente elevados, como la obesidad, pues se

demostró que en 30 pacientes obesos la rigidez hepática también era mayor (5,5 ± 2,3 kPa), en comparación con el grupo de control de niños sanos no obesos (3,9 ± 0,9 kPa). Otros factores incluyen la necrosis hepática —evidenciada por un aumento de las enzimas hepáticas, especialmente superior a cinco veces el valor normal), la presencia de masas hepáticas y la colestasis extrahepática. Curiosamente, la ingesta de alimentos y el consumo de alcohol también afectan el resultado, por lo que actualmente se recomienda un ayuno mínimo de dos horas antes del examen.[39] Además, los sujetos con espacios intercostales estrechos, enfisema pulmonar y ascitis no son candidatos a FibroScan®.[41]

Elastografía por resonancia magnética (ERM)

La *elastografía por resonancia magnética* (ERM) es un método no invasivo prometedor para evaluar la fibrosis. Un estudio de 90 niños con ERM mostró una precisión para discriminar entre fibrosis F2 y F3 del 87 % al 90 %. La ERM podría utilizarse para estimar la rigidez hepática en niños con EHGNA, pero los resultados pediátricos no mostraron el grado de rendimiento diagnóstico comunicado en estudios basados en adultos. Además, los autores no realizaron estudios adicionales para garantizar un alto nivel de rendimiento del instrumento.[42]

Biopsia hepática

La biopsia hepática (BH) se considera el *gold standard* para el diagnóstico de la HGNA, ya que es el único método que puede distinguir la esteatosis de la esteatohepatitis y evaluar la fibrosis. Tanto las guías de la ESPGHAN y la NASPGHAN indican los siguientes criterios para realizar una biopsia hepática cuando se sospecha EHNA: (1) la exclusión de otras enfermedades tratables; (2) la sospecha de enfermedad hepática

avanzada; (3) antes de un tratamiento farmacológico/quirúrgico; y (4) como parte de protocolo o ensayo clínico.[14,19]

Es importante destacar que la BH no debe considerarse un método de cribado.[43] Antes de realizarla es necesario un cuidadoso estudio de coagulación, ya que una alteración de la coagulación o una trombocitopenia pueden impedir la realización de esta por la vía percutánea. Además, la BH está contraindicada en caso de ascitis, dilatación biliar, hemangioma y variación anatómica como el *situs inversus*.

La BH tiene algunas limitaciones: es una técnica invasiva con riesgos de complicaciones menores y mayores, errores de muestreo —al presentarse la esteatosis en forma parcheada, la muestra obtenida puede no ser representativa o podría no obtenerse los 10 espacios porta solicitados—, la variabilidad interobservador e intraobservador plantea un grave problema diagnóstico y en los niños generalmente requiere sedación.

Debido a sus limitaciones y a su carácter invasivo, en los últimos años se han desarrollado nuevas líneas de investigación para identificar métodos seguros e igualmente eficaces para diagnosticar y estadificar. Pero actualmente continúa siendo el "estándar de referencia imperfecto".[22] Según las guías de la ESPGHAN, este procedimiento debe realizarse en un centro especializado con experiencia tanto en la realización del procedimiento quirúrgico como en la evaluación de las lesiones histopatológicas.[19]

Histopatología

Por definición, la EHGNA se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en al menos el 5 % de los hepatocitos. En relación con las características histológicas, la EHGNA puede clasificarse en tres subtipos:

- Tipo 1: esteatosis con degeneración globular o fibrosis perisinusoidal, sin afectación portal
- Tipo 2: esteatosis con inflamación o fibrosis portal, en ausencia de degeneración globosa o afectación perisinusoidal
- Tipo superpuesto: coexistencia de elementos de los tipos 1 y 2.

Esteatosis

En los niños, la esteatosis es más prominente en la zona 1 (zona periportal) del hígado, con una tendencia decreciente de la presencia de hepatocitos grasos de la zona 1 a la zona 3. La esteatosis hepatocelular es principalmente macrovesicular —una sola gota lipídica de grasa en el citoplasma que desplaza el núcleo a la periferia— o microvesicular —varias gotas lipídicas en el citoplasma que no desplazan el núcleo a la periferia—, pero a menudo se observa un patrón macro-microvesicular mixto.[44]

Balonización

La *balonización* es la manifestación del daño o de apoptosis hepatocitaria. Las células pierden su forma poligonal original y se agrandan; el citoplasma está vacuolado y pueden encontrarse *cuerpos de Mallory-Denk* (MDB), que son acúmulos eosinófilos formados por proteínas del citoesqueleto —principalmente filamentos intermedios— típicos de la EHGNA. Sin embargo, estos cuerpos también pueden estar presentes en otras hepatopatías crónicas como esteatohepatitis alcohólica Wilson, colestasis crónica y trastornos metabólicos.[45]

Inflamación

La inflamación en la HGNA, cuando está presente, suele ser leve. La evidencia de una inflamación severa y confluente debe hacer sospechar de otras enfermedades hepáticas. El principal tipo de inflamación que destaca en la EHGNA es la inflamación lobular. La inflamación portal puede estar presente, y suele caracterizarse por un infiltrado compuesto principalmente por linfocitos, histiocitos y polimorfonucleares. Esta inflamación representa el estigma de la EHGNA de tipo 2.

Fibrosis

La fibrosis es el resultado de la deposición de colágeno y otras fibras de la matriz extracelular debido a la activación de las células estrelladas hepáticas. El patrón de distribución de la fibrosis varía con la edad: en adultos y adolescentes mayores, el inicio de la fibrosis se observa típicamente en la zona acinar 3 (fibrosis perisinusoidal/pericelular), y a medida que la MASLD progresa, se ven afectadas las zonas portales. En enfermedad avanzada, puede desarrollar fibrosis en puente y cirrosis.[46]

Por otro lado, en niños y adolescentes más jóvenes, la fibrosis puede comenzar en la zona acinar 1 con una fibrosis puente que conecta las zonas portales.[44] La cirrosis rara vez se presenta en el subgrupo pediátrico y, cuando está presente, suele ser macronodular o mixta. En la fase cirrótica, toda la arquitectura hepática se ve afectada.

Sistemas de puntuación

En los últimos años, paralelamente al aumento de la obesidad pediátrica, se ha observado un aumento exponencial de la frecuencia de

EHGNA en niños, y en consecuencia se ha realizado un mayor número de BH. Esto ha impuesto la necesidad de diseñar un enfoque estandarizado para la evaluación de la HGNA. En las actividades clínicas y de investigación se utilizan tres clasificaciones:

- *Sistema Brunt*: tiene en cuenta la esteatosis, la inflamación lobular y portal y los infiltrados celulares para clasificar la HGNA en tres categorías —leve o grado 1, moderada o grado 2, grave o grado 3—. [47]
- *Sistema NASH Clinical (CRN)*: valida una puntuación histológica (NAFLD *Activity Score* o NAS) basada en la evaluación de tres parámetros, a cada uno de los cuales se asigna una puntuación: esteatosis, 0 – 3; inflamación lobular, 0 – 3; y abombamiento, 0 – 2. El NAS resulta de la suma no ponderada de estos parámetros para una puntuación total que oscila entre 0 y 8. Un NAS ≥ 5 es sugestivo de EHNA, mientras que un NAS ≤ 2 excluye la EHNA.[48]
- *Pediatric NAFLD Histological Score (PNHS):* se diseñó con el objetivo de desarrollar un nuevo sistema de puntuación que incluyera la inflamación portal. Resulta de la suma de las puntuaciones de esteatosis, la balonización lobular y la inflamación portal. Un valor de PNHS de 85 tiene una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 98 % para EHNA.[49]

Score diagnósticos compuestos

A pesar de la buena correlación con la fibrosis, ninguno de los biomarcadores circulantes no invasivos investigados individualmente ha logrado un uso clínico rutinario para predecir la fibrosis en pacientes pediátricos con EHGNA. Por otro lado, existen pruebas suficientes en

la literatura de que una combinación de marcadores incluidos en paneles multiparamétricos es más útil que un único marcador.[50,51]

Durante las últimas décadas, se han desarrollado varios sistemas no invasivos de puntuación de la fibrosis basados en suero/plasma. La mayoría han sido desarrollados en adultos considerando marcadores séricos, características del paciente y/o comorbilidades.[52,53] Lamentablemente, la mayoría de estas pruebas no son aplicables a los niños.

- *NFS (NAFLD fibrosis score): es* una puntuación compuesta que incluye varios parámetros como la edad, hiperglucemia, índice de masa corporal, recuento de plaquetas, albúmina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST/ALT). No es aplicable a la población pediátrica.[54]
- *FIB-4:* obtenido mediante la combinación de los niveles de AST y ALT, el recuento de plaquetas y la edad. No es fiable en menores de 35 años porque utiliza la edad como parámetro.[55]
- *APRI:* se calculó como AST/ULN (límite superior de la normalidad)/ Plaquetas*100. No es extrapolable a la población infantil.
- *ELF (Enhanced Liver Fibrosis):* basada en un panel de tres biomarcadores asociados (ECM PIIINP, HA y TIMP1). Representa un método de cribado de la fibrosis progresiva con una buena precisión solo o en combinación.[56, 57] En particular, el ELF mostró una alta precisión para la presencia de fibrosis significativa y avanzada en una cohorte de 112 niños con NAFLD probada mediante biopsia.[56] Sin embargo, aún faltan estudios de validación del ELF como puntuación adecuada para la fibrosis en la EHGNA pediátrica. El único índice no invasivo que resulta útil en la práctica clínica para detectar la fibrosis hepática en niños con HGNA sigue siendo el índice pediátrico de fibrosis por EHGNA.
- *PNFI (Pediatric NAFLD Fibrosis Index)*: es un modelo sencillo obtenido a partir de una combinación de mediciones

de la edad, el perímetro de la cintura y los triglicéridos.[58,59] En una cohorte de niños italianos con HGNA, el PNFI mostró un fuerte valor predictivo para detectar fibrosis cuando el valor era ≥ 9, y descartó la presencia de fibrosis para valores < 3. Sin embargo, el uso del PNFI por sí solo no es generalizable a otras poblaciones pediátricas en las que los valores de la puntuación se sitúan entre ambos puntos de corte.

Por lo tanto, con el fin de aumentar la posibilidad de identificar incluso la fibrosis avanzada, se usó un enfoque combinado que incluye la puntuación PNFI y ELF, en 112 niños con HGNA. Los resultados mostraron que la combinación predecía mejor la presencia de fibrosis en comparación con la evaluación de pruebas individuales, con un AUROC de 0,92 para cualquier fibrosis (estadio 1), 0,98 para fibrosis significativa (estadio 2) y 0,99 para fibrosis hepática avanzada.[58,59]

Hasta la fecha, la PNFS es una herramienta prometedora para seleccionar a los niños con HGNA que presentan un alto riesgo de fibrosis avanzada, pero aún debe ser validada en otra población pediátrica además de la caucásica italiana.[60]

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico para el hígado graso pediátrico. El tratamiento se basa en identificar a los niños con mayor riesgo de complicaciones hepáticas, cardiovasculares y metabólicas. De este modo, se facilita identificar a los pacientes de mayor riesgo y poder desarrollar políticas de salud frente al gran aumento de obesidad en la población infantil.

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. aprobó Rezdiffra (resmetirom) para el tratamiento de

adultos con esteatohepatitis no alcohólica no cirrótica con fibrosis hepática moderada a avanzada, para usarse junto con dieta y ejercicio. No existen tratamientos autorizados para la EHGNA para niños, y no hay ningún fármaco en fase 3 de ensayo para niños.[3,61] Los ensayos controlados aleatorios en niños no han mostrado ningún beneficio concluyente de los suplementos de vitamina E, la metformina o la mercaptamina en la histología.[62] Sin embargo, el estudio *Treatment of Nonalcoholic Fatty hepática no alcohólica en niños (TONIC) de 2011* demostró que la vitamina E (800 UI al día) se asocia con unas tasas significativamente mayores de resolución de la esteatohepatitis metabólica en comparación con el placebo (58 % frente a 28 %, p = 0 – 006).[63]

Los ácidos grasos poliinsaturados no se han estudiado con resultados validados —histología o puntuaciones no invasivas— y otros estudios han mostrado resultados inconsistentes para diversos tratamientos —como probióticos o ácido ursodesoxicólico—.[64,65] Las únicas intervenciones que han demostrado reducir la esteatosis hepática y mejorar el fenotipo metabólico en adultos son la pérdida de peso —mediante dieta o cirugía bariátrica—, el ejercicio y la reducción del consumo de fructosa.[42,65,66]

Las dificultades que presentan los pacientes y sus familias al cambiar su estilo de vida se reflejan en la baja tasa de mantenimiento de la pérdida de peso, pero los esfuerzos del equipo de salud por detectar los pacientes pediátricos en riesgo de padecer EHGNA y educar a los padres sobre la importancia de modificar el estilo de vida de la familia y de su hijo, podrá tratar la esteatosis. Esto se verá reflejado en la disminución de los riesgos de complicaciones a largo plazo como la diabetes, la aterosclerosis y el cáncer, que son las principales causas de mortalidad en los casos de EHGNA.[67]

Conclusión

Entender y abordar la EHGNA como un desafío sanitario requiere un enfoque multidisciplinario que incluya prevención, diagnóstico y tratamiento, con la colaboración entre múltiples partes interesadas en el sistema sanitario. Este enfoque debe estar guiado por estrategias nacionales y globales que deben combinarse con modelos eficientes de atención desarrollados a través de un proceso ascendente.

Aumentar el nivel de sospecha con guías claras para todos los médicos pediatras, nutricionistas, gastroenterólogos y hepatólogos pediátricos, permitirá disminuir la trayectoria de las complicaciones de la enfermedad de EHGNA no diagnosticada.

Referencias

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2024 Jan-Feb;29(1):101133.
2. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Vajro P, European Association for the Study of the Liver (EASL), North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), Latin-American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (LASPGHAN), Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN), et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2024 Mar 26; Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jpn3.12156

3. Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 oct;6(10):864–73.
4. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;7(4):195–203.
5. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut. 2009 nov;58(11):1538–44.
6. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Dec 17;1:15080.
7. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008 Sep;48(3):792–8.
8. Mann JP, De Vito R, Mosca A, Alisi A, Armstrong MJ, Raponi M, et al. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2016 Mar;63(3):745–53.
9. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sørensen TIA, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. J Hepatol. 2014 feb;60(2):325–30.
10. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: ¿coincidence or comorbidity? Pediatr Obes. 2014 oct;9(5): e99–102.
11. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. Hepatology. 2007 Aug;46(2):582–9.

12. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology. 2011 Mar;53(3):810–20.
13. Nobili V, Putignani L, Mosca A, Del Chierico F, Vernocchi P, Alisi A, et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: ¿which strains act as health players? Arch Med Sci. 2018 Jan;14(1):81–7.
14. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 feb;64(2):319–34.
15. Dybbro E, Vos MB, Kohli R. Special Population: Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis. 2023 May;27(2):471–82.
16. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. Pediatr Neonatol. 2010 jun;51(3):149–54.
17. Duncan M, Zong W, Biank VF, Hageman JR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Pediatrics. Pediatr Ann. 2016 feb;45(2):e54–8.
18. Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020 jul 28;33(7):821–33.
19. 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 May;54(5):700–13.

20. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 1;199(7):830–41.
21. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. BMJ. 2016 Sep 7;354:i4428.
22. D'Antiga L.Pediatric Hepatology and Liver Transplantation. Springer; 2019. 829 p.
23. Desai NK, Harney S, Raza R, Al-Ibraheemi A, Shillingford N, Mitchell PD, et al. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. J Pediatr. 2016 jun;173:160–4.e1.
24. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. World J Gastroenterol. 2019 Mar 21;25(11):1307–26.
25. Koot BGP, Benninga MA. Screening for NAFLD in Children: ¿Do We Know the Optimal ALT Cut-off? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 nov;65(5):e115.
26. Alkhouri N, Alisi A, Okwu V, Matloob A, Ferrari F, Crudele A, et al. Circulating Soluble Fas and Fas Ligand Levels Are Elevated in Children with Nonalcoholic Steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2015 Aug;60(8):2353–9.
27. Fitzpatrick E, Mitry RR, Quaglia A, Hussain MJ, DeBruyne R, Dhawan A. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 oct;51(4):500–6.
28. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec;12(12):2121–30.e1–2.

29. Mandelia C, Collyer E, Mansoor S, Lopez R, Lappe S, Nobili V, et al. Plasma Cytokeratin-18 Level As a Novel Biomarker for Liver Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Aug;63(2):181–7.
30. Perito ER, Ajmera V, Bass NM, Rosenthal P, Lavine JE, Schwimmer JB, et al. Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol Commun. 2017 Sep;1(7):609–22.
31. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. Mediators Inflamm. 2010 May 23;2010:513948.
32. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.
33. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):190–5.
34. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DBV, de Athayde LGM, Santos AS, Bitencourt AGV, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. World J Gastroenterol. 2008 Mar 7;14(9):1415–8.
35. Cho Y, Tokuhara D, Morikawa H, Kuwae Y, Hayashi E, Hirose M, et al. Transient Elastography-Based Liver Profiles in a Hospital-Based Pediatric Population in Japan. PLoS One. 2015 Sep 23;10(9):e0137239.
36. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. Hepatology. 2013 Dec;58(6):1930–40.

37. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2015 jun;61(6):1887–95.
38. Middleton MS, Van Natta Ml, Heba ER, Alazraki A, Trout AT, Masand P, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2018 Mar;67(3):858–72.
39. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan(®)) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? World J Gastroenterol. 2016 Aug 28;22(32):7236–51.
40. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2008 Aug;48(2):442–8.
41. Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. Eur J Radiol. 2013 jun;82(6): e290–4.
42. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. World J Gastroenterol. 2016 Sep 28;22(36):8078–93.
43. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Mar;60(3):408–20.
44. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. Clin Liver Dis. 2016 May;20(2):293–312.

45. Strnad P, Zatloukal K, Stumptner C, Kulaksiz H, Denk H. Mallory-Denk-bodies: lessons from keratin-containing hepatic inclusion bodies. Biochim Biophys Acta. 2008 Dec;1782(12):764–74.
46. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2014 nov 14;20(42):15539–48.
47. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999 Sep;94(9):2467–74.
48. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005 jun;41(6):1313–21.
49. Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2012 Dec;57(6):1312–8.
50. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. Future Sci OA. 2018 Jan;4(1):FSO250.
51. Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N. A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. Curr Gastroenterol Rep. 2015 Jun;17(6):23.
52. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. JHEP Rep. 2020 Apr;2(2):100067.
53. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. Hepatology. 2018 jul;68(1):349–60.

54. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012 Apr 7;18(13):1525–30.
55. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. J Gastroenterol. 2018 nov;53(11):1216–24.
56. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2009 Jan;136(1):160–7.
57. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 oct;45(4):443–50.
58. Alkhouri N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 feb;9(2):150–5.
59. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 2009 May 1; 7:21.
60. Alkhouri N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2014 Aug 14;9(8): e104558.

61. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. J Hepatol. 2018 feb;68(2):362–75.
62. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, Neuschwander-Tetri BA, Xanthakos SA, Kohli R, et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1141–54. e9.
63. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta Ml, Molleston JP, Murray KF, 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 Apr 27;305(16):1659–68.
64. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 jun;52(6):740–3.
65. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. J Pediatr. 2000 jun;136(6):739–43.
66. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7(9):726–36.
67. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):443–57. e17.

Parte IV

3.
Fibrosis quística

Michelle Melissa Higuera Carrillo
Catalina Vásquez
Karina Lozano

Generalidades

La *fibrosis quística* (FQ) fue descrita por primera vez en la década de 1930. Es considerada en la actualidad como la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en población caucásica.[1,2] Es una enfermedad multisistémica que afecta los pulmones, el páncreas, los intestinos y el tracto hepatobiliar, y está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés).[3] Tiene un espectro clínico amplio caracterizado por infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias, insuficiencia pancreática exocrina, alteraciones nutricionales, enfermedad hepática, entre otros.[4] La mutación genética más común y mejor caracterizada es la Phe508; Δ508; sin embargo, se describe un amplio espectro de mutaciones con alteración en la producción, ensamble, tráfico o función del CFTR.[4]

Esta enfermedad se reconoció por primera vez en 1937 como una entidad separada de la enfermedad celíaca,[5] cuando en estudios de biopsias de niños con desnutrición se describió la presencia de un taponamiento mucoso de los conductos glandulares denominado *fibrosis quística del páncreas*. Esta fue caracterizada por malabsorción de grasas y proteínas, esteatorrea, retraso en el crecimiento e infección pulmonar.[5] Hacia 1948, en una ola de calor en Nueva York, se evidenció que algunos niños presentaron deshidratación hiponatrémica severa. El médico pediatra Paul di Sant'Agnese postuló que el sudor de estos niños era anormal y demostró un exceso de cinco veces de sodio y cloruro en su sudor. Esto fue clave más adelante para la prueba diagnóstica de electrolitos en sudor, base de la iontoforesis de pilocarpina de Gibson y Cooke.[5]

En 1989 se identificó el gen de la FQ, el cual codifica un canal de cloruro conocido como *regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR)*.[5] Desde entonces, el avance más significativo ha sido el desarrollo de moléculas pequeñas, denominadas *moduladores de CFTR*,

diseñadas para mejorar la función de dicha proteína, lo que ha beneficiado sustancialmente a las personas con FQ.[6]

Las mutaciones del gen CFTR, como se describió previamente, fueron asociadas por primera vez con la enfermedad en 1989. Este gen codifica un canal transmembrana regulado por AMPc, con una función angular en el transporte de electrolitos, especialmente el cloro y el bicarbonato.[7,8,9] Una de las principales funciones del epitelio implica la regulación de la absorción/secreción de fluidos y sales para mantener la homeostasis de líquidos en el organismo.[10] El mecanismo general de transporte de electrolitos a través del epitelio varía de acuerdo con cada tejido, dependiendo de la expresión y la función específica de varias proteínas como los canales iónicos, las bombas y los factores que participan en el intercambio. En las vías aéreas, el CFTR modula la absorción de Na+ y permite que la secreción de cloruro (Cl-) y el bicarbonato (HCO3) mantengan una correcta hidratación de la superficie aérea. Esto es esencial para el correcto recambio del moco de la vía aérea que constituye un mecanismo de defensa primario frente al medio externo —como infecciones o contaminación del medio ambiente—.[12,13] En el páncreas, el CFTR se expresa en las células ductales que representan ~10 % del volumen total de la glándula y que son responsables de la secreción de fluidos y electrolitos.[14] En la glándula sudorípara, el CFTR se expresa en el epitelio ductal y participa en la secreción de NaCl y agua. Además, en este tejido también está asociada con la regulación de la absorción transepitelial de NaCl.[10,15]

Hasta la fecha, se han descrito más de 2000 variantes de la secuencia del gen CFTR, de las cuales cerca de 300 se han asociado con distintos fenotipos y severidades de FQ.[16] Las mutaciones de CFTR se han clasificado en varias categorías de acuerdo con el defecto molecular asociado a la disfunción proteica y a su impacto biológico.[17,18,19,20] Desde un punto de vista epidemiológico, la mutación CFTR c.1521_1523delCTT (p.Phe508del) ha sido identificada como la más frecuente en todas las poblaciones[1]

Indudablemente, la genotipificación de pacientes con FQ es una etapa importante para el diagnóstico de la enfermedad y es esencial para ofrecer asesoramiento genético en las parejas que han tenido hijos afectados o con antecedentes familiares positivos. Es importante señalar además que, en el marco del desarrollo de la medicina personalizada, en la actualidad existen medicamentos moduladores de la proteína CFTR que pueden administrarse en pacientes con distintas mutaciones. Por estas razones, es fundamental tener un conocimiento preciso de la prevalencia de las mutaciones en las diferentes poblaciones.

Los hallazgos clínicos de la FQ constituyen, en conjunto, una falla multiorgánica provocada por anormalidades de las células epiteliales asociadas al transporte disfuncional de electrolitos a través de la membrana. Este daño se traduce en una modificación de las características del moco secretado por las células epiteliales. Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad incluyen infecciones pulmonares recurrentes, bronquiectasias que pueden evolucionar hacia una patología pulmonar terminal, insuficiencia pancreática, malabsorción intestinal, desnutrición, enfermedad hepática, diabetes inducida por FQ, enfermedad ósea metabólica, infertilidad masculina y comorbilidades como diferentes patologías mentales.[11,12] En la mayoría de los casos, la sospecha clínica y un test positivo de electrolitos en sudor (≥ 60 mEq/L) que refleje una disfunción en la secreción de las glándulas sudoríparas son suficientes para diagnosticar la enfermedad.

Epidemiología

La FQ es uno de los trastornos genéticos más comunes en la raza blanca, con una incidencia de 1:3200 personas. La incidencia varía significativamente según la raza/origen étnico, con una incidencia de 1:13 500 en personas de ascendencia hispana, 1:15 000 en personas de

ascendencia africana y 1:35 000 en personas de ascendencia asiática. Afecta igual a hombres y mujeres.[4]

La incidencia y prevalencia de esta enfermedad varía también de manera considerable de acuerdo con la localización geográfica. Las poblaciones en Asia, por ejemplo, presentan una baja prevalencia (1:100 000 a 350 000 en Asia Oriental y 1:4000 a 10 000 en Asia Occidental), mientras que en las caucásicas es notoriamente más frecuente (1:3500 nacimientos).[14, 15, 16]

La incidencia en Norteamérica y Europa Occidental es de 1:2000 a 2500 en recién nacidos (RN) vivos.[1,2,14] La primera mutación descrita, y la más frecuente a nivel mundial, es la ΔF508. Hay otras mutaciones específicas cuya frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos. El 50 a 60 % de las mutaciones en España son ΔF508; la segunda en frecuencia es la G542X, con un 4 a 8 %; seguida por la A1303Lys con 2 a 4 %.[14]

En la década de 1940, los pacientes con FQ morían en la primera infancia por enfermedad gastrointestinal o insuficiencia respiratoria. Gracias a los nuevos avances y terapias, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado considerablemente y ha aumentado la expectativa de vida.[13]

En la década de 1950, la mortalidad se daba alrededor de los dos años. Paulatinamente, la supervivencia se ha incrementado. En 2013, se reportó un registro anual con una mediana de supervivencia de 40,7 años. El aumento de la supervivencia de estos pacientes se dio gracias a una serie de factores como la implantación de los programas de tamizaje neonatal y la instauración de una terapia precoz y agresiva.[14]

En Colombia, las enfermedades huérfanas son aquellas que, epidemiológicamente, afectan a menos de 1:5000 personas de la población general. A pesar de que desde hace algunos años se han desarrollado iniciativas para registrar sistemáticamente pacientes con estas patologías, actualmente se desconoce con precisión la prevalencia de la gran mayoría de ellas. Los sistemas SIVIGILA y SISPRO han sido adaptados para el reporte de estas enfermedades, pero por diversas ra-

zones —como poco conocimiento del personal de salud respecto a las enfermedades huérfanas o limitaciones de acceso al sistema de salud para los pacientes— existe un significativo subregistro de estas patologías en el país.

En nuestro medio es difícil precisar la incidencia de la FQ. Algunos reportes informan que hispanos residentes en Estados Unidos tienen una prevalencia de 1 caso por cada 4966 o 1 por cada 9000. Algo de resaltar es el aumento en la sobrevida, que podría ser consecuencia de un diagnóstico precoz y llevar a menos complicaciones posteriores. Según un estudio colombiano, el rango de edad de los afectados se encuentra entre los 2 y los 25 años; el 14,8 % son mayores de 18 años de edad. En Colombia, a pesar de que se estima que la FQ afecta a 1:5000 personas de la población general, no se conoce exactamente su prevalencia en las diferentes regiones del país.[1]

Hay dos reportes principales que describen las características genéticas de pacientes afectados por la enfermedad. Keyeux y colaboradores analizaron la secuencia completa de CFTR en 95 pacientes de seis regiones diferentes del país y compararon la frecuencia de la mutación p.Phe508del con la de 130 controles no relacionados. Los resultados mostraron la presencia de seis mutaciones principales: p.Phe508del (41,8 %), c.1811 + 1,6kbA > G (6,5 %), p.Gly542Ter (3,8 %), p.Ser549Arg (2,2 %), p.Trp1282Ter (1,1 %) y p.Arg1162Ter (1,1 %). También se identificaron 13 mutaciones adicionales, algunas de ellas nuevas en ese momento. Se concluyó que la mutación más frecuente en esta población fue la p.Phe508del con una frecuencia alélica del 41,8 %, y que aparentemente existe una fuerte variabilidad de las mutaciones de acuerdo con las regiones geográficas. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones como una cantidad baja de pacientes que no son representativos de las distintas regiones ni orígenes étnicos. Además, no se incluyeron de manera sistemática importantes variables clínicas que permitieran una potencial discusión sobre la relación genotipo-fenotipo.

Por otro lado, en el estudio de Pérez y colaboradores (2007) se hace un recuento y análisis de las mutaciones de CFTR en varios países de Latinoamérica, incluyendo Colombia. Los resultados de la distribución de las principales mutaciones son similares y hacen énfasis en la limitación que existe para la secuenciación del gen, pues, con frecuencia, hasta esa fecha, se tamizaron únicamente las mutaciones más prevalentes. Este estudio no profundiza sobre posibles hallazgos clínicos de la población estudiada.

Patogénesis

La FQ es una enfermedad crónica, un trastorno genético de herencia autosómica recesiva, con una gran variedad de manifestaciones clínicas que involucran desde el pulmón —por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y progresiva— y la vía aérea superior —con sinusitis y poliposis nasal—, hasta el tracto gastrointestinal, con malabsorción debido a insuficiencia pancreática exocrina que conduce a desnutrición, enfermedad hepática —*cirrosis biliar*— y diabetes mellitus relacionada a FQ, entre otros.[4] Esto explica la amplia variedad de condiciones médicas que experimentan las personas con FQ.

La FQ es un trastorno multisistémico que resulta de variantes genéticas anómalas en el gen CFTR ubicado en el cromosoma 7q31.2. Está compuesto por 27 exones de codificación que abarcan aproximadamente 190 kb de ADN genómico humano que se transcribe en un ARNm de CFTR de 6,2 kb.[9] Este gen codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).[4] Se caracteriza por un espesamiento de las secreciones, consecuencia del mal funcionamiento de la proteína CFTR, perteneciente a la superfamilia ABC. Esta proteína tiene seis dominios transmembrana, un dominio R intracelular y dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2).

La CFTR ejerce su función en la superficie apical de las células epiteliales como un canal de cloro, un canal de bicarbonato y un modulador de otros canales iónicos como el canal de sodio epitelial (ENaC).[3]

Los defectos en esta proteína provocan la ausencia o el mal funcionamiento de los canales de cloruro en las membranas apicales de estos epitelios, que es lo que provoca la patogénesis de la enfermedad en los órganos afectados. Las mutaciones en el gen CFTR están asociadas con un amplio espectro de fenotipos, que van desde estados asintomáticos hasta síntomas asociados con un diagnóstico de fibrosis quística o trastornos relacionados con CFTR. Estos últimos son individuos sintomáticos que tienen evidencia de disfunción CFTR, pero no cumplen con los criterios de fibrosis quística.[3,17]

La mutación causante de FQ más prevalente y mejor caracterizada es una deleción de tres pares de bases que codifican un residuo de fenilalanina en la posición 508 del cromosoma 7 (Phe508; Δ508; F508del),[18,19] con una prevalencia descrita hasta del 82 % de los pacientes con FQ.[20] Esta mutación conduce a un plegamiento incorrecto de la proteína CFTR, detenido por el control de calidad del retículo endoplásmico, lo que impide su procesamiento y tráfico hacia la membrana plasmática, y en su lugar es degradado prematuramente por los proteosomas.[20]

Las mutaciones patógenas de CFTR se han categorizado convencionalmente en clases I a VI, según los defectos en el proceso de producción de proteínas. Sin embargo, algunas clases son defectuosas en más de un sentido, es decir, no se pueden limitar a una clase.[6,19] Esta clasificación permite predecir los efectos clínicos de las alteraciones del CFTR[3] y ha sido de gran importancia en el desarrollo de terapias de moléculas pequeñas para tratar los defectos subyacentes.

Las clases de mutaciones son: la clase I, que son principalmente mutaciones del codón de parada o de terminación prematura —*nonsense*, *frameshift*, *splice-site*—. Estas mutaciones se relacionan con ni-

veles muy bajos o con la ausencia en la expresión de CFTR. Además, son candidatas como blancos primarios para terapia genética —terapia génica, administración de RNA, edición genética—[21]. Las mutaciones de clase II conducen a un procesamiento y tráfico defectuoso de la proteína CFTR, que se degrada principalmente en el proteasoma, donde la biodisponibilidad de la proteína en la membrana disminuye de manera muy significativa. Las mutaciones de clase III conducen a la proteína CFTR en la membrana celular, pero la regulación defectuosa de la activación altera gravemente la apertura del canal. Las mutaciones de clase IV provocan una conductancia alterada del canal CFTR, es decir, menos iones pasan a través del poro del canal abierto. Las mutaciones de clase V son mutaciones de corte y empalme alternativas, que conducen a una cantidad reducida de proteína CFTR normal, causada principalmente por cambios en el promotor o en regiones de *splice*. Finalmente, en las mutaciones patogénicas de clase VI la proteína CFTR es inestable, se recicla prematuramente y se degrada en los lisosomas. Una categoría adicional (VII) fue propuesta para incluir las mutaciones que no se hubieran predicho como un blanco de la terapia moduladora de CFTR,[17] es decir que no son fáciles de tratar con esta farmacoterapia.[19]

En síntesis, las mutaciones se pueden agrupar en dos grandes grupos: *mutaciones de función mínima*, que son aquellas que confieren ninguna o casi ninguna función CFTR —en este caso las mutaciones de clase I, II y III— y generalmente se asocian con una enfermedad clásica y más grave (6); y las *mutaciones de función residual* que demuestran alguna función CFTR —las de las clases IV, V y VI— y se relacionan con fenotipos más leves o atípicos.[6]

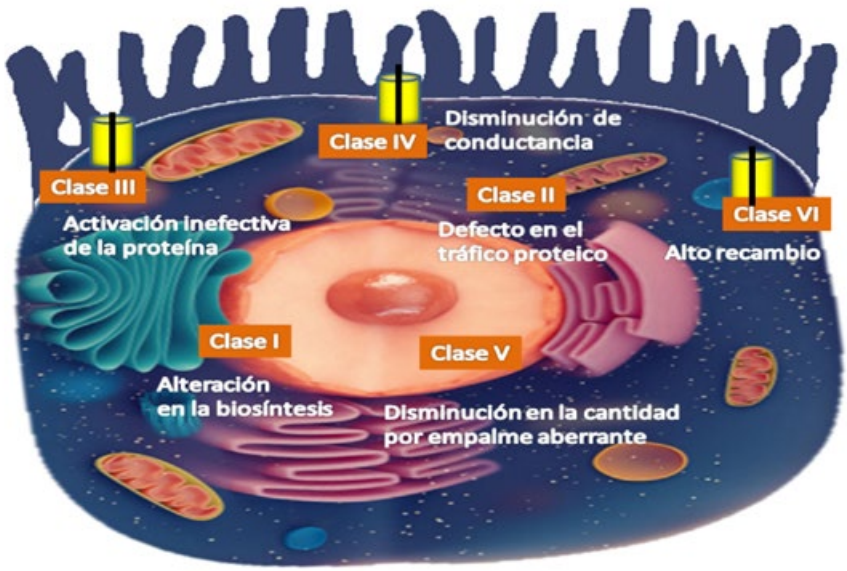
A pesar de que estas clasificaciones ilustran los recientes avances en la biología molecular de la FQ, también tienen limitaciones. Algunas mutaciones pueden conducir a varios tipos de disfunciones moleculares/celulares —por lo que pueden clasificarse en varias categorías simultáneamente— y en algunos casos se pierde la relación

genotipo-fenotipo por la participación de factores modificadores —genéticos, epigenéticos y ambientales—.[17,18,22] Esto hace que exista una diversidad de fenotipos clínicos en los pacientes con FQ. Además, no solo la genética juega un papel importante, pues también se han descrito factores ambientales que alteran el fenotipo clínico como la contaminación, la ingestión de niveles subletales de arsénico y el humo de cigarrillo.[17] Lo anterior permite afirmar que los genes modificadores y los factores ambientales ayudan a explicar cómo las mismas mutaciones de CFTR se asocian con diferentes presentaciones clínicas.[17]

A continuación, se describe gráficamente (figura 1) la clasificación funcional de la mutación del CFTR y se divide en seis clases:[2,14,15]

Figura 1.

Clasificación funcional de la mutación del CFTR



Actualmente, se están desarrollando fármacos para tratar la causa subyacente del defecto en la proteína CFTR,[11,15,16] mejorando su tráfico, expresión o función, para modular la falla del canal e identificar pequeñas moléculas capaces de corregir las proteínas de CFTR anormales. Hay fármacos que potencian el flujo de iones a través de la activación del CFTR, útiles en mutaciones clase III. También, se describen correctores de CFTR que reparan el procesamiento del CFTR defectuoso, lo que facilita su maduración y liberación a la membrana plasmática, útiles en la clase II.[7,8]

Las mutaciones en el gen CFTR están asociadas con un amplio espectro de fenotipos, desde un estado asintomático hasta síntomas asociados con un diagnóstico de FQ o trastornos relacionados con CFTR —individuos sintomáticos que tienen evidencia de disfunción CFTR, pero no cumplen con los criterios de fibrosis quística—, también reconocidos como enfermedad de un solo órgano, y un tercer escenario con complicaciones multifactoriales de la FQ, que se relaciona con la carga de enfermedad crónica.[3,4]

Consecuencias funcionales y clínicas

- A nivel de las vías respiratorias, hay alteración en la regulación de la hidratación líquida de la superficie epitelial, lo que deshidrata la superficie de las vías respiratorias, produce secreciones mucopurulentas espesas, eliminación mucociliar alterada, infección crónica, inflamación y daño pulmonar estructural progresivo.[4]
- Secreción de bicarbonato reducida en epitelio ductal pancreático, intestinal y hepatobiliar, lo que conduce a un ambiente del intestino delgado más ácido.
- La falta de bicarbonato en el intestino da como resultado un aumento de la viscosidad luminar, secundario a la for-

mación de mucosidad espesa que puede provocar obstrucción e íleo meconial.[3,4]

- A nivel pancreático, hay obstrucción ductal y posterior acúmulo de proteínas pancreáticas, lo que lleva a un aumento de las concentraciones sanguíneas de estas proteínas, incluido el tripsinógeno —uso en la prueba inmunorreactiva como tamizaje en recién nacidos—.[4] Adicionalmente, la obstrucción continua de los conductos conduce a inflamación, fibrosis e infiltración grasa que finalmente causan la destrucción del páncreas.[4]
- La enfermedad hepática es secundaria a secreciones biliares hiperviscosas que conllevan a colestasis y eventual cirrosis.
- Las mutaciones de clase I a III o las mutaciones asociadas con insuficiencia pancreática exocrina generalmente se consideran mutaciones graves.
- Los pacientes que portan mutaciones CFTR funcionalmente graves en ambos alelos tienen una enfermedad de órgano blanco más grave, excepto cuando hay desarrollo de pancreatitis aguda, con un mayor riesgo vinculado paradójicamente a mutaciones más leves y grados menores de disfunción de CFTR.
- La gravedad de la enfermedad está influenciada genéticamente por la clase de mutación de los genes modificadores y la presencia de alelos complejos —dos o más mutaciones en el mismo alelo que interactúan para modificar la cantidad o la función de la proteína —.[4]
- Los diferentes cursos y la variabilidad de la presentación de la enfermedad, así como el nivel de afectación de los órganos, incluso con las mismas mutaciones de CFTR, se dan debido también a la modificación de factores genéticos y ambientales no relacionados con CFTR.

- Los pacientes con mutación leve —clase IV o V— en al menos un alelo, tienen alguna función residual del canal iónico, lo que permite tener función pancreática exocrina suficiente para permitir la digestión normal de los nutrientes.[3,21]
- Los pacientes con tres variantes graves —clases I, II y III— tienen una función exocrina alterada en una etapa temprana de la vida, incluso al nacer. [21]

Patogenia de la desnutrición en la FQ

Existe una fuerte asociación entre el estado nutricional y los resultados clínicos en los pacientes con FQ. Se ha descrito en la literatura el fuerte vínculo entre la absorción de grasa y los resultados pulmonares, es decir, los niños que tenían esteatorrea tienen síntomas más graves, un mayor nivel de cloruro en el sudor y un peor pronóstico, a diferencia de los niños que tenían absorción normal de grasas[21]. También se ha descrito que el estado respiratorio y la supervivencia tanto en niños como en adultos se correlacionan inversamente con el grado de desnutrición como la talla baja, el menor peso y el IMC, en el que la función pulmonar a edades más avanzadas también se asocia con el estado nutricional de la niñez.[21]

Es importante resaltar que uno de los primeros sistemas que muestran síntomas de enfermedad relacionada con la FQ es el tracto gastrointestinal, incluso desde el útero, o preceden las manifestaciones pulmonares. Entre los factores que intervienen en la presencia de desnutrición en los pacientes con FQ están: menor ingesta de energía, mayor gasto de energía, mayor recambio de ácidos grasos esenciales, insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, inflamación entérica, crecimiento excesivo de bacterias y alteración de la secreción de bicarbonato.[21] La malabsorción en estos pacientes es de etiología multifactorial y el principal mecanismo es la insuficiencia pancreática.

Aproximadamente el 85 % de los pacientes con FQ desarrollan insuficiencia pancreática al año de edad. Otros mecanismos descritos son la obstrucción ductal, generada por las secreciones espesas causadas por la alteración de la secreción de cloruro y bicarbonato, y la obstrucción de los conductos pancreáticos que dañan el transporte de la enzimas digestivas y el bicarbonato pancreático.

Lo anterior conduce a insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y acidificación de la luz intestinal.[21] Otros mecanismos que conducen a malabsorción intestinal son: la acidificación intestinal, la destrucción progresiva del páncreas —que priva al duodeno de secreciones pancreáticas ricas en bicarbonato— y el ambiente ácido con pH < 5 —que favorece que los ácidos biliares conjugados con glicina se precipiten, lo que produce una alteración de la formación micelar mediada por ácidos biliares y de la absorción de lípidos, lo que dificulta la absorción de grasas—.[22]

Otros factores que intervienen en el estado nutricional de los pacientes con FQ son la motilidad deficiente en el tracto gastrointestinal, consecuencia del retraso en el vaciamiento gástrico que puede conducir a saciedad precoz y limitar la ingesta enteral. Esto puede verse exacerbado por la dieta rica en grasas, recomendada para estos pacientes. También hay retraso en el tiempo de tránsito del intestino delgado que, según algunas hipótesis, describen que el moco intestinal espeso recubre el epitelio y conduce a una interfaz quimio-epitelio anormal, lo que provoca disminución de la absorción de nutrientes. Además, se ha propuesto que el moco intestinal muy espeso provoca estasis del contenido intestinal y sirve como una biopelícula que podría conducir a disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Otros estudios con ratones con mutaciones con FQ indican que el propio músculo liso intestinal desarrolla dismotilidad.[21]

Adicionalmente, el 40 % de los pacientes con FQ se ven afectados por la enfermedad de reflujo gastroesofágico, que es la complicación gastrointestinal más común de la FQ. Clínicamente, presentan

dispepsia, disfagia, acidez del estómago, dolor en el pecho y disminución del apetito, lo que limita la ingesta de alimentos.[21,23] También hay implicaciones nutricionales de la enfermedad hepática relacionada con la FQ, por ejemplo, la colestasis neonatal —que aumenta la viscosidad de la bilis—, la inflamación parenquimatosa, la fibrosis mediante la reducción del contenido total de ácidos biliares y la concentración total de bilis en el intestino delgado, que también limita la cantidad de ácidos biliares disponibles para la digestión y produce malabsorción de grasas.[21]

Lo anteriormente descrito provoca una marcada malabsorción de nutrientes y ácidos biliares. Esto último contribuye aún más a una mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Conjuntamente, hay una absorción intestinal reducida de colesterol y esteroles plasmáticos, por lo que es importante evaluar el estado metabólico de los lípidos de los pacientes con FQ.

Es importante realizar intervenciones para mejorar el estado nutricional con alimentación suplementaria —enteral y parenteral—, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas e intervenciones conductuales para aumentar las calorías. Esto tiene un impacto positivo en el peso y en el estado respiratorio.[21]

Diagnóstico

Expresiones clínicas

La tríada clásica de la FQ incluye (1) infecciones pulmonares y sinusales recurrentes, (2) esteatorrea y (3) desnutrición o retraso en el crecimiento.[4] Sin embargo, existen otros aspectos que pueden hacer sospechar esta enfermedad, los cuales pueden clasificarse según el grupo de edad. En el útero: intestino hiperecogénico o dilatado sugiere obstrucción intestinal, descrita en hasta el 78 % de los fetos con FQ.

En neonatos: meconio retrasado o íleo meconial (hasta en un 11,9 %), que resulta de secreciones gastrointestinales espesas que se adhieren a la mucosa intestinal; obstrucción intestinal, con o sin perforación, y peritonitis, como complicaciones de íleo meconial (hasta en un 30 %); otras manifestaciones como atresia intestinal, ictericia prolongada de tipo obstructivo secundaria a estasis biliar y obstrucción del conducto biliar, enfermedad hemorrágica del recién nacido debido a la deficiencia de vitamina K y deficiencia de otras vitaminas liposolubles.[1,2,4]

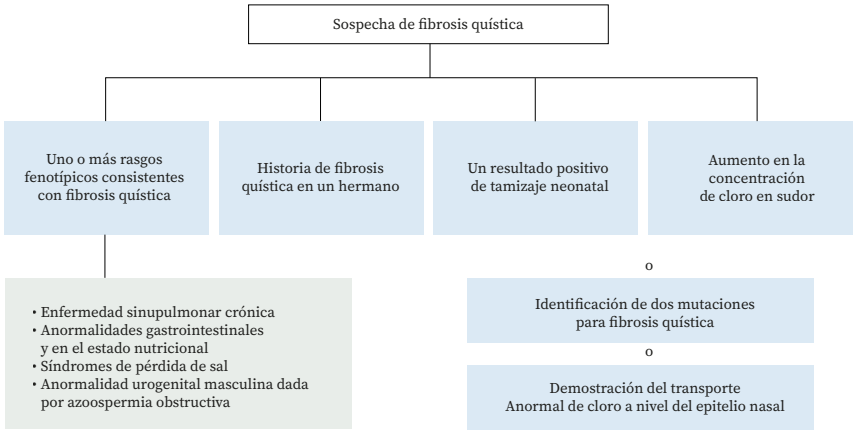
En los lactantes y niños pequeños hasta los 3 años, puede existir síntomas respiratorios persistentes —tos, sibilancias, neumonías—, bronquiectasias, sudor salado, falla de medro, esteatorrea, diarrea, distensión abdominal, aumento de apetito, colestasis, prolapso rectal hasta en un 20 %, trastornos de deshidratación y electrolitos —síndrome de pseudo-Bartter o síndrome de agotamiento de sal caracterizado por alcalosis metabólica, hiponatremia, hipoclorémica—, anemia y edema/acrodermatitis debido a hipoproteinemia por malabsorción. [4]

En niños mayores y adultos hay síntomas respiratorios recurrentes como sinusitis, bronquitis, neumonía o asma que responden mal al tratamiento estándar, pólipos nasales y bronquiectasias. También aparecen otras manifestaciones gastrointestinales como desnutrición, deficiencia de crecimiento, esteatorrea, estreñimiento crónico, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad hepática, síndrome de obstrucción intestinal distal y síndrome de malabsorción; y otras como hipocratismo digital, infertilidad masculina y diabetes.[3,4] En el hígado, la proteína CFTR se encuentra en la superficie apical de los colangiocitos y la vesícula biliar, que altera la composición de la bilis y genera la obstrucción de pequeños conductos biliares.[3,4]

Se debe sospechar fibrosis quística en los escenarios expuestos en la figura 2. Para efectos prácticos, se diferencia la fibrosis quística en clásica y atípica. Cabe resaltar que algunos pacientes pueden ser monosintomáticos o polisintomáticos.[1,2,14]

Figura 2.

Sospecha de fibrosis quística



Adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias[1]

Fibrosis quística clásica

Las manifestaciones clínicas de la FQ afectan las glándulas sudoríparas, el sistema respiratorio, el digestivo y el reproductor. Usualmente, el diagnóstico es temprano, ya que la sintomatología aparece en los primeros meses/años de vida. Aproximadamente un 50 % de los pacientes presentan un genotipo F508 asociado a un cuadro clínico de FQ grave.[1,2]

Fibrosis quística atípica

Se han identificado múltiples mutaciones del gen CFTR y de genes modificadores con mutaciones que producen un nivel de proteína reducido, pero suficiente, o una proteína parcialmente funcional, con fenotipos que pueden comprender suficiencia pancreática, test de sudor en el rango intermedio, mejor estado nutricional y mejor evolución de la enfermedad pulmonar. Además, los electrolitos en sudor, las técnicas genéticas y la medición de diferencia de potenciales en nariz y bronquio han permitido identificar formas atípicas de FQ.[1,2,15]

Tamizaje neonatal

El *tamizaje neonatal* (TN) se realiza mediante la medición de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca del talón —a los 2 a 5 días de vida— o del cordón umbilical. Para reducir los falsos positivos, se debe tener un esquema de seguimiento.[1] Los niveles en suero de la TIR son más altos en los RN con FQ; sin embargo, un nivel elevado de TIR al nacimiento no es específico de FQ, ya que hay RN sanos que muestran elevaciones transitorias de esta enzima.[9]

Hay que resaltar que la distribución de los valores de TIR puede variar de acuerdo con el kit de laboratorio utilizado. Los programas de TN deben establecer sus propios puntos de corte basados en población sana.[1,9] Si el primer resultado sale elevado, un esquema puede ser tomar una segunda muestra de sangre entre el día 14 y 21 de vida para la medición de un nuevo TIR (TIR/TIR)[1,9] o la determinación de las mutaciones del gen CFTR en un estudio genético en la muestra tomada inicialmente (TIR/DNA) o la solicitud de una segunda muestra para medir la TIR con el análisis posterior del ADN (TIR + TIR + ADN) o la prueba del sudor.[9] Usualmente, en los lactantes con íleo meconial, los valores de TIR son normales en hasta un 30 % de los casos.[9]

Pruebas diagnósticas

Se requiere la evaluación de la disfunción del canal del CFTR, que se observa mediante la prueba del sudor con una determinación anormal de cloruro o a través de la medición de diferencia de potencial nasal (DPN) o medición de la corriente intestinal (MCI) anormal o la presencia de mutaciones del CFTR causantes de la enfermedad.[11] El diagnóstico se confirma con la determinación de cloruro en sudor ≥ 60 mmol/l o al identificar dos mutaciones causantes de FQ en trans y prueba del sudor con cloruro > 30 mmol/l.[16]

Prueba del sudor

Considerada la *gold standard* para el diagnóstico. Útil para determinar la concentración electrolítica del sudor.[2] Existen dos métodos únicos validados: papel de filtro o gasa prepesados —según la descripción original de Gibson y Cooke— o el método Coil de Macroduct, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor.[1] La prueba del sudor tiene tres fases: 1) estimulación con pilocarpina, 2) recolección de la muestra durante 30 minutos, y 3) determinación de la concentración de cloro mediante titulación por coulometría en cloridómetro. [9]

No es válido solamente para la confirmación del diagnóstico determinar la conductividad del sudor mediante *nanoduct* o *sweat check* (Macroduct).[9] La prueba se clasifica como normal si el valor de cloro es < 30 mmol/L; intermedia si es 30 − 59 mmol/L; y positiva si es ≥ 60 mmol/L. Si persisten valores intermedios, deben ser estudiados con estudio genético ampliado y repetirse la prueba del sudor a los seis meses.[9]

Existen diversas patologías que pueden asociarse con electrolitos en sudor elevados. Usualmente, la prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la patología de base como el pseudohipoaldosteronismo congénito, la insuficiencia suprarrenal no tratada, el hipotiroidismo no tratado, el síndrome de Klinefelter, mucopolisacáridos tipo I, la diabetes insípida nefrogénica, la glucogenosis tipo I, el déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, la colestasis intrahepática familiar tipo I (enfermedad de Byler), la malnutrición proteico calórica, el síndrome nefrótico, la dermatitis atópica, entre otros.[1,2,14]

Criterios diagnósticos de fibrosis quística:[13,24]

- *FQ confirmada:* determinación de cloruro en sudor ≥ 60 mmol/L o identificación de dos mutaciones causantes de FQ en trans y prueba del sudor con cloruro > 30 mmol/L.

- *FQ probable:* valores de cloruro en sudor en el rango de 30 a 59 mmol/L en dos determinaciones diferentes. En estos casos, se deberá realizar el estudio extendido de mutaciones de CFTR, secuenciación o análisis funcional (DPN o MCI). Diagnóstico no resuelto.
- *FQ improbable:* cuando el valor de cloruro en sudor está por debajo de 30 mmol/L.

Detección molecular de mutaciones del gen CFTR

Se recomienda usar la siguientes definiciones de la base de datos del proyecto CFTR2 para evaluar FQ24:

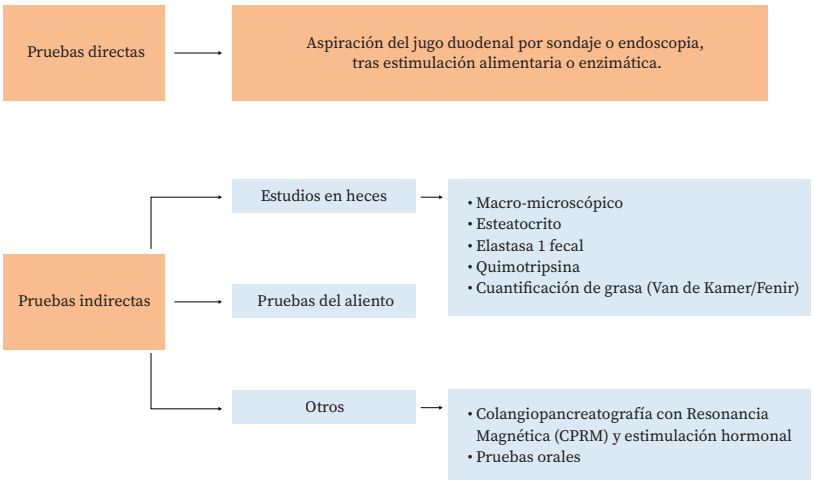
- *Mutación causante de la FQ:* en los individuos con dos de estas copias en alelos separados —en trans—, se confirma el diagnóstico —igualmente, se necesita la confirmación del sudor con valores > 30 mmol/L—.
- *Mutación de consecuencia clínica variable:* es la mutación que, en combinación con una causante de FQ u otra mutación de consecuencia clínica variable, puede causar FQ.
- *Mutación no caracterizada, indefinida:* mutación que no ha sido evaluada por CFTR2 y puede ser causante de enfermedad o de consecuencia clínica variable o benigna.
- *Mutación que no causa FQ:* con una o más de ellas, es poco probable que padezca FQ como resultado de ese alelo.

En ciertas situaciones clínicas se podría considerar el análisis extendido del gen CFTR por secuenciación.[24]

Pruebas para malabsorción intestinal

Se ha descrito que nueve de cada diez pacientes con FQ cursan con insuficiencia pancreática (IP). Al no llegar las enzimas al intestino, se desarrolla un proceso de malabsorción. La malabsorción de proteínas y grasas puede causar desnutrición y retardo en el crecimiento. El síndrome de malabsorción que acompaña a la IP es de aparición precoz y se describe con diarrea con heces malolientes, voluminosas, esteatorréicas, escasa ganancia ponderal y molestias abdominales. Usualmente, la excreción normal de grasa es menor al 5 % de la ingestión y el coeficiente de absorción de grasas es mayor al 95 % (figuras 3 y 4).[2]

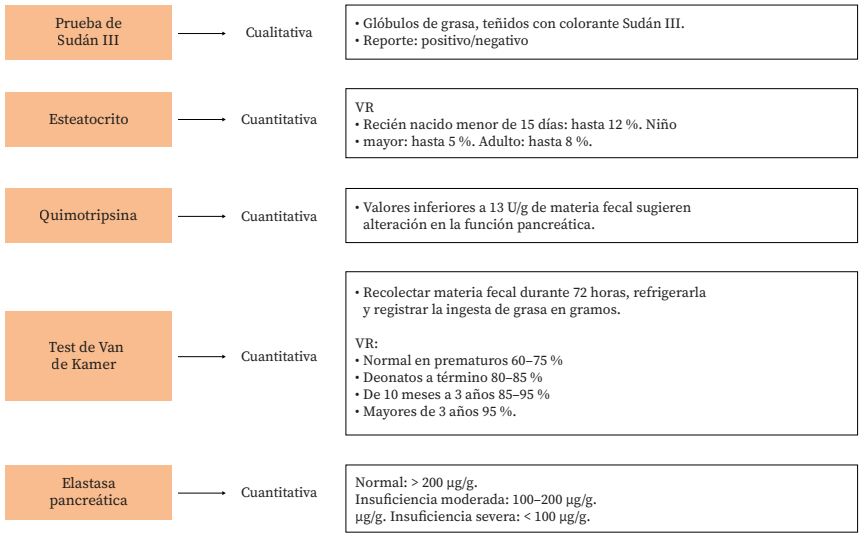
Figura 3.
Pruebas recomendadas para el estudio de la función del páncreas exocrino en fibrosis quística



Adaptado de De Blás et al.[24]

Figura 4.

Pruebas indirectas en heces para el estudio de la función del páncreas exocrino en fibrosis quística



Adaptado de De Blás et al.[24]

Exámenes complementarios

- *Tomografía computada de tórax de alta resolución:* permite evaluar el daño estructural.
- *Índice de aclaramiento pulmonar:* prueba de evaluación de la función pulmonar. Es más sensible que la espirometría para detectar enfermedad precoz, y permite evaluar la heterogeneidad en la distribución de la ventilación. Es costosa y requiere de tiempo para su realización.
- *Resonancia magnética de tórax:* evalúa la arquitectura pulmonar libre de radiación. Aunque es inferior a la TAC,

ofrece una ventaja al permitir la evaluación funcional de los pulmones, incluyendo la perfusión y la ventilación. No obstante, su uso rutinario aún no está validado.[24]

Tratamiento

Tratamiento convencional

El tratamiento convencional incluye terapias para mantener una salud pulmonar óptima, que incluyen terapia de limpieza de las vías respiratorias, manejo de las infecciones crónicas de las vías respiratorias con antibióticos con base en cultivos respiratorios frecuentes, terapias para mantener un estado nutricional óptimo, terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas, terapia de reemplazo de vitaminas liposolubles, apoyo psicológico y, más recientemente, las terapias moduladoras de CFTR.[4,13,21]

Terapias para mantener la salud pulmonar

Se debe realizar terapia de limpieza de las vías respiratorias, que permite eliminar la mucosidad y ayuda a disminuir la carga bacteriana, lo que mejora el intercambio de gases y reduce la obstrucción de las vías. Se recomienda realizar dos veces al día como terapia de mantenimiento, independiente de los síntomas o la gravedad de la enfermedad. Se debe aumentar su frecuencia en las exacerbaciones pulmonares.

Las modalidades de terapia de limpieza incluyen percusión manual, dispositivos de presión espiratoria positiva y oscilación de la pared torácica de alta frecuencia a través de un chaleco inflable que realiza fisioterapia torácica al vibrar. La elección debe ser personalizada. Junto con esta terapia, se usan agentes nebulizados que inclu-

yen rhDNasa humana recombinante (dornasa alfa) y solución salina hipertónica.[4]

En cuanto a las infecciones crónicas de las vías respiratorias, se ha demostrado que el manejo agresivo de estas previene el deterioro de la función pulmonar. Se deben realizar cultivos respiratorios frecuentes —orofaríngeo o de esputo— seguimiento a *Staphylococcus aureus* —particularmente *S. aureus* resistente a la meticilina— y *Pseudomonas aeruginosa*. La adquisición inicial de este último se trata con antibióticos antipseudomonas, como tobramicina nebulizada, con el objetivo de lograr su erradicación. Otros microorganismos que se deben monitorear son el complejo *Burkholderia cepacia*, las micobacterias no tuberculosas —complejo *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus*— y patógenos fúngicos (*Aspergillus fumigatus*) dado que han demostrado tener un efecto significativo en la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ.[4] Estos pueden ser propensos a desarrollar una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus*, conocida como *aspergilosis broncopulmonar alérgica* (ABPA), que puede afectar la función pulmonar y requiere tratamiento con corticosteroides.[4]

La inflamación crónica de las vías respiratorias es causada por una combinación de infección e inflamación. El uso rutinario de corticosteroides orales o inhalados no está indicado a menos que se usen para otra comorbilidad inflamatoria como asma o ABPA. La inflamación crónica se trata con azitromicina o con dosis altas de ibuprofeno. Se recomienda limitar el uso de este último, dado el riesgo de sangrado gastrointestinal y la necesidad de monitorear sus niveles. La azitromicina ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares agudas, y generalmente se administra por vía oral tres veces por semana. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la detección de micobacterias mediante cultivos para evitar el desarrollo de resistencia a la azitromicina en presencia de infección.

Manejo nutricional en la FQ

Una vez se realiza diagnóstico de FQ, se recomienda la evaluación de los parámetros antropométricos como parte de la atención de rutina. En caso de niños menores de dos años, se deben usar los percentiles peso, talla y peso para la talla, para evaluar el crecimiento. La meta es tener un percentil peso para la talla > p50, según tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se ha descrito que valores de peso para la talla < p50 se asocian con un menor volumen espiratorio forzado (VEF1). Para pacientes de 2 a 18 años, el estado nutricional se evalúa mediante el índice de masa corporal (IMC). La meta es mantener o alcanzar un percentil igual o superior a 50. Se recomienda un IMC > 22 kg/m2 para mujeres y > 23 kg/m2 hombres.

La Cystic Fibrosis Foundation (CFF) recomienda evaluaciones mensuales de antropometría hasta los 6 meses. Luego, cada uno o dos meses hasta el año de vida.[25] Para niños mayores y adultos se recomienda evaluar al menos cada tres meses, con la anotación de que los pacientes que no cumplen con los parámetros de talla y peso deben tener un seguimiento y tratamiento más frecuentes.[23]

En cuanto a paraclínicos y mediciones, según ESPEN-ESPGHAN se recomienda seguimiento anual de marcadores bioquímicos de desnutrición como hemograma, estado del hierro, niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles, función hepática sérica y mediciones de electrolitos.[26] Es aconsejable la determinación anual de factores de la coagulación por la posibilidad de deficiencia de vitamina K[21,23]. Además, se debe evaluar anualmente la elastasa fecal para excluir insuficiencia pancreática exocrina.[26]

Es necesario considerar la evaluación de la composición corporal, esperando que aumente la masa muscular en lugar de la masa grasa. Se ha demostrado que la masa corporal magra y el contenido mineral óseo están fuertemente asociados con la función pulmonar y el estado nutricional, por lo cual ESPEN-ESPGHAN proponen medir

la composición corporal a partir de los 8 a 10 años, cada uno a cinco años. Se podrían usar diferentes técnicas como absorciometría de rayos X de energía dual, antropometría o impedancia bioeléctrica.[26]

Los requerimientos energéticos para los pacientes con FQ son más altos, debido a la patogénesis de la enfermedad y de la malabsorción intestinal, y debido al déficit energético. El estándar de atención para los pacientes con FQ es una dieta alta en calorías y grasas con terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) y la suplementación oral de vitaminas.[21] Existe una variabilidad en los pacientes con FQ en cuanto al requerimiento energético diario, que depende del grado de malabsorción, el nivel de inflamación crónica, la función pulmonar y las exacerbaciones. Por eso, guías europeas recomiendan una ingesta energética que oscile entre el 120 y el 150 % en relación con las necesidades energéticas de la población sana, según edad, sexo y talla[21,26]. Las guías americanas recomiendan una ingesta dietética mayor al 110 al 200 %, respecto a las necesidades energéticas de la población sana.[21]

Terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP)

El 80 a 90 % de los pacientes con FQ requiere *terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas* (TREP), que implican la administración oral y el suministro de enzimas pancreáticas exógenas, especialmente lipasa, amilasa y proteasa, a la luz del duodeno, con el fin de asegurar la digestión de grasas y proteínas[21]. Esta se administra en forma de microtabletas o microesferas con cubierta entérica, que la protegen del ácido gástrico y aseguran su degradación en el ambiente alcalino del duodeno.[26]

El uso de inhibidor de bomba de protones o un antagonista H2 alcalinizan el intestino delgado proximal, lo que puede mejorar la eficacia de TREP. Su inicio está indicado en pacientes con dos mutaciones CFTR que causan insuficiencia pancreática. Independiente de la

mutación, se debe iniciar en caso de signos o síntomas claros de malabsorción intestinal, y en pacientes con evidencia de elastasa fecal < 200 mcg/g en heces formadas o en menores de 6 meses con un coeficiente fecal de absorción de grasas menor al 85 %.[21]

Los factores que afectan la eficacia de TREP son el grado de insuficiencia pancreática, el estado de la enfermedad, la hiperacidez del intestino delgado, el retraso en el vaciamiento gástrico, la composición de la dieta y el cumplimiento del paciente con esta. Dado lo anterior, las dosis de TREP deben individualizarse en función de la edad del paciente, el peso corporal y los gramos de grasa ingeridos. Las guías ESPEN-ESPGHAN y la CFF recomiendan las siguientes dosis: menores de 12 meses 2000 a 4000 UI de lipasa por 120 ml de leche materna o fórmula, o 2000 UI por gramo de grasa consumida; niños de 1 a 4 años, la dosis es 2000 a 4000 UI de lipasa por gramo de grasa consumido; niños mayores de 4 años pueden recibir 500 UI de lipasa/kg por comida; la dosis debe ajustarse gradualmente con una dosis diaria máxima de 10 000 UI de lipasa/kg al día o 1000 a 2500 UI/kg por comida o 2000 a 4000 UI/gramo de grasa consumida.[21]

Los efectos secundarios adversos son poco comunes. Un aumento en la dosis, más allá del límite superior recomendado, se ha relacionado con colonopatía fibrosante estenótica y otros como distensión abdominal, dolor abdominal, plenitud y náuseas.[21] La respuesta a la TREP debe evaluarse comprobando el estado nutricional, el aumento del peso, la consistencia y el color de las heces, y la presencia de síntomas gastrointestinales. Esta respuesta se evalúa en cada visita para lactantes, y cada tres meses para niños mayores y adolescentes.[21]

Terapias de reemplazo de vitaminas liposolubles

La deficiencia de vitaminas liposolubles es común en las personas con FQ, pues es consecuencia del mecanismo alterado de absorción

de grasas y la reducción de las sales biliares luminales. Así mismo, los pacientes con insuficiencia pancreática tienen riesgo de sufrir deficiencias de vitaminas liposolubles a pesar de la TREP.

- *Vitamina A:* es importante para la visión, la diferenciación epitelial y la resistencia a enfermedades infecciosas. También tiene propiedades antioxidantes. Su deficiencia puede tener consecuencias clínicas como ceguera nocturna, xeroftalmia y anomalías del epitelio de la mucosa bronquial; también se ha asociado con un peor estado clínico, deterioro de la función pulmonar y aumento de las exacerbaciones pulmonares; y con el estado de inflamación. Por ejemplo, durante la respuesta de fase aguda, la movilización de retinoides de las células hepáticas se ve afectada, así como la proteína de unión al retinol (RBP). El requerimiento de esta vitamina puede verse aumentado por el estrés oxidativo secundario a la inflamación.[21]

  La ESPGHAN considera que, en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática, una dosis diaria de provitamina betacaroteno de 1 mg/kg/día durante doce semanas, seguida de una dosis de mantenimiento —máximo de 10 mg/día— resultó eficaz y segura para niños de 6 a 18 años. Sin embargo, se debe apuntar a una dosis mínima de suplementos de vitamina A, necesaria para alcanzar los niveles suficientes de retinol sérico para prevenir la deficiencia y evitar la hipervitaminosis A, esta última relacionada con enfermedades óseas y daño hepático.[21]
- *Vitamina D:* es un mediador importante de la inmunidad y la salud respiratoria. Esta hormona está determinada por las concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Su deficiencia es muy común en pacientes con FQ, incluso con suplementación, debido a la malab-

sorción secundaria de grasas, la menor exposición a la luz solar, la ingesta nutricional deficiente y los cambios en el metabolismo de la vitamina D. Su deficiencia aumenta el riesgo de exacerbación pulmonar. Garantizar un nivel adecuado de vitamina D se asocia positivamente con una mayor densidad ósea y una mejor recuperación después de una exacerbación pulmonar. Se recomienda mantener niveles séricos 25(OH)D de 20 ng/ml. Incluso, la Fundación de Fibrosis Quística de EE. UU. sugiere niveles mayores a 30 ng/ml. Según ESPEN-ESPGHAN, la dosis recomendada para lactantes es 400 UI/día de vitamina D2 (colecalciferol), máximo hasta el límite superior de 1000 UI/día. Se deben identificar niveles cada año o cada tres a seis meses, posterior a un ajuste de dosis.[21,26]

- *Vitamina K:* su deficiencia puede tener manifestaciones clínicas variables, desde tener solo niveles bajos de vitamina K en sangre hasta debutar con hemorragia gastrointestinal, hematuria, epistaxis y hemorragia subcutánea. El metabolismo del calcio se asocia con una mineralización ósea defectuosa y densidad mineral ósea reducida, y por tanto con osteoporosis y osteopenia. Además, su carboxilación permite la activación de la osteocalcina, lo que permite la función de los osteoblastos al comprometerse este proceso en la alteración de la formación de hueso. Sus concentraciones séricas podrían evaluarse midiendo los niveles séricos de vitamina K, la proteína inducida por la ausencia de vitamina K y la osteocalcina subcarboxilada; sin embargo, estos indicadores no se usan en la práctica clínica debido a sus altos costos. Una forma indirecta es medir el tiempo de protrombina, pero este se afecta cuando hay una deficiencia grave de vitamina K. La dosis recomendada de vitamina K, según ESPGHAN, es de 0,3 a

1,0 mg/día para lactantes. Para niños mayores y adultos, sugiere dosis de 1 a 10 mg/día. En el caso de terapias con antibióticos sostenidos, se pueden considerar dosis más altas.[21,26]

- *Vitamina E:* funciona como antioxidante, es decir, protege las membranas celulares del daño oxidativo. Entonces, su deficiencia empeora el estrés oxidativo que resulta de la inflamación continua del sistema respiratorio y digestivo en pacientes con FQ. La deficiencia se relaciona con trastornos raros que incluyen ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, debilidad generalizada, miopatía, retinopatía pigmentaria y contrición del campo visual con pérdida de la visión. También puede manifestarse con deterioro cognitivo y anemias hemolíticas. Se recomienda suplementación regular de vitamina E en una dosis de 100 a 400 UI/día. En el caso de lactantes menores de 12 meses, la dosis es de 50 UI/día. Se deben tomar niveles séricos anualmente o cada tres a seis meses posterior a un ajuste de dosis.[21,26]
- *Electrolitos y minerales:* los pacientes con FQ pueden tener necesidades de electrolitos y minerales superiores a lo normal.
- *Sodio:* su depleción está relacionada con bajo crecimiento y alteraciones electrolíticas. Según la CFF, se recomienda la suplementación rutinaria con sal, mientras que la ESPGHAN recomienda evaluar y complementar cuando sea necesario; por ejemplo, cuando se practique ejercicio, exista fiebre o se experimenten climas fríos. Esto debido a que la dieta occidental tiene cantidades suficientes de sal que compensan las necesidades de cloruro de sodio. [21]
- *Hierro:* su déficit es secundario a la inflamación crónica y a la malabsorción de hierro, que a la vez son secundarias a la insuficiencia pancreática. También a la desnutrición e

ingesta inadecuada. Según la OMS, la deficiencia de hierro se define como una concentración de ferritina menor a 12 mg/l en niños menores de 5 años, y menor a 15 mg/l en niños mayores de 5 años. Su incidencia en niños con FQ es hasta el 33 %, y en adultos hasta 60 %. Es importante resaltar que la ferritina es una proteína de fase aguda, por lo que valores altos pueden indicar la gravedad de la inflamación en lugar de haber una mejoría en el estado de hierro. Según ESPGHAN, se sugiere monitorear el metabolismo del hierro anualmente, mediante la determinación de hierro sérico. En caso de deficiencia, se recomienda tratar la inflamación subyacente y complementar con hierro solo si la deficiencia persiste.[21,26]

- *Calcio:* los pacientes con FQ frecuentemente tienen disminución de la densidad mineral ósea, lo que puede contribuir a un mayor riesgo de fracturas. Según ESPGHAN, se recomienda una evaluación anual de la ingesta de calcio y fomentar la ingesta de alimentos ricos en él, como los lácteos.[21,26]
- *Zinc:* es un oligoelemento esencial que participa en muchos procesos metabólicos como componente catalítico, regulador y estructural. Es importante para la salud, dadas sus funciones críticas en el crecimiento y el desarrollo, el metabolismo óseo, el sistema nervioso central, la función inmune y los procesos de curación. Su deficiencia clínicamente provoca disminución en la inmunidad, en los sentidos del gusto y del olfato, ceguera nocturna, deterioro de la memoria e infertilidad. Por lo anterior, los pacientes con FQ se pueden beneficiar de suplementos con zinc. Incluso, se ha demostrado que la ingesta de 30 mg/día de zinc reduce el número de días de receta de antibióticos para tratar las infecciones del tracto respiratorio en estos niños.[21]

- *Macronutrientes de la dieta:* se recomienda que los niños con FQ reciban más del 120 % de sus necesidades energéticas según la edad. Se aconseja la siguiente proporción de calorías en una dieta de paciente con FQ: un 35 a 40 % de grasas y 15 a 20 % de proteínas —en ambos, ingesta mayor que la recomendada para personas sanas—. La ingesta óptima de proteínas de los pacientes con FQ es crucial para prevenir la pérdida de masa muscular. En cuanto a los carbohidratos, el objetivo es menor y debe ajustarse según las necesidades calóricas, aunque también según la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa o diabetes relacionada con la FQ. La Asociación Estadounidense de Diabetes, la Fundación de Fibrosis Quística y la Sociedad Endocrina Pediátrica recomiendan que la ingesta individualizada de carbohidratos sea guiada con un control glucémico; que la ingesta de calorías y proteínas sea superior a la estándar; y que se considere una dieta rica en grasas, según sea necesario para el mantenimiento del peso y la compensación de ácidos grasos. Adicionalmente, contemplan el uso limitado de edulcorantes artificiales.

Terapias moduladoras de CFTR

Los *moduladores de CFTR* están diseñados para corregir la proteína defectuosa producida por el gen CFTR. Están compuestos por moléculas pequeñas que se pueden dividir en las siguientes categorías: 1) potenciadores, que restablecen o mejoran la probabilidad de apertura del canal; 2) correctores, que se dirigen a los defectos de plegamiento incorrecto y permiten que las proteínas viajen a la superficie celular, lo que mejora la estabilidad conformacional de las proteínas durante el proceso de plegamiento; 3) estabilizadores, que evitan la

eliminación y degradación de CFTR anclándola a la membrana plasmática; 4) estructuras que permiten la incorporación de un aminoácido en lugar de la terminación prematura del codón de las variantes de corte y empalme durante el proceso de traducción ribosomal, lo que facilita una transcripción normal; 5) amplificadores, que aumentan la expresión del ARNm de CFTR y la biosíntesis de la proteína CFTR; y 6) oligonucleótidos antisentido, que corrigen mutaciones sin sentido y mutaciones de empalme, o mutaciones de deleción.[20]

Estas terapias farmacéuticas están transformando la vida de los pacientes con FQ, pues ha mostrado mejoras en los resultados clínicos a corto y largo plazo. Al mejorar la función del canal de cloruro y bicarbonato de CFTR en la superficie apical de las células epiteliales de todo el cuerpo, como efectos clínicos, reduce el cloruro del sudor, mejora la función pulmonar, el crecimiento y otros parámetros en muchas personas con FQ.[20]

En 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el primer modulador de CFTR que se conoce como ivacaftor.[5] Fue aprobado para pacientes portadores de una mutación de función residual o de activación,[11] pues demostró mejorar la función pulmonar, porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (VEF 1pp) + 10 % y se asoció con una disminución de alrededor del 50 % en las concentraciones de cloruro en el sudor. Además, mejoró la calidad de vida en general y aumentó el peso sustancialmente; incluso en niños más pequeños alentó la recuperación de la suficiencia pancreática y su pH gástrico previamente reducido, se normalizó.[27]

Más recientemente, varios países incluidos Alemania y el Reino Unido, aprobaron una nueva combinación triple altamente efectiva, dos correctores de CFTR, tezacaftor y el nuevo compuesto elexacaftor, junto con el potenciador de CFTR ivacaftor (TEI), para pacientes que portan la mutación más frecuente F508del. Esta ha sido aprobada para personas con al menos una mutación F508del a partir de los 6 años y

por la FDA para ≥ 12 años.[20,27] Este modulador TEI es altamente efectivo para personas con FQ que son homocigotas o heterocigotas para F508del. En los EE. UU., casi el 90 % de las personas con FQ podrían beneficiarse de esta terapia.[28] Los ensayos clínicos mostraron aumentos significativos en la función pulmonar y mejoría en otros resultados clínicos como el peso, entre otros. Esta terapia ha demostrado ser superior a la terapia dual con tezacaftor/ivacaftor para pacientes homocigotos para F508del. Los pacientes con TEI tenían una diferencia de tratamiento promedio en VEF1pp de 10 puntos porcentuales, una reducción en la concentración de cloruro en el sudor de 45,1 mmol/L, un aumento en el IMC de 0,60 kg/m2 y 1,6 kg, y una mejora de 17,4 puntos en el CFQ-R respiratorio. Esta terapia es bien tolerada con muy pocos eventos adversos graves.[28]

La triple combinación (TEI) también ha demostrado mejoría de la eficacia y eficiencia pulmonar en los estudios de fase 3 que incluyeron pacientes con mutaciones F508del/función mínima o F508del/F508del, pues demostraron aumentos en VEF1pp de 14,9 % y 12,8 % respectivamente. Además, se redujo la tasa anual de exacerbaciones pulmonares de 0,98 a 0,37 por año y hubo mejoría en las puntuaciones del dominio respiratorio en la aplicación del cuestionario CFQ-R[18]. En cuanto a la enfermedad pulmonar avanzada, los estudios iniciales excluyeron a aquellos con FEV1pp < 40 %, lo que condujo a una mejora del VEF1pp medio del 27,3 % aproximadamente a los 30 días, y al 36,3 % aproximadamente al día 60 (P < 0,05). Las tasas de exacerbaciones pulmonares disminuyeron significativamente (0,28 ± 0,17 exacerbaciones por mes en los doce meses anteriores a la terapia, frente a 0,04 ± 0,07 exacerbaciones por mes durante el periodo de seguimiento de 4,9 meses [P < 0,05]).[18]

En cuanto al crecimiento y el estado nutricional, esta terapia ha demostrado un efecto positivo. Se ha descrito que, después del tratamiento con TEI, durante aproximadamente cinco meses hubo una mejora en el IMC medio de 20,7 a 22,3 kg/m2 (P < 0,05). En cuanto a la

función pancreática, que es muy común en estos pacientes, con una afectación hasta del 85 %, el ivacaftor es uno de los moduladores que han demostrado tener un impacto positivo en niños de 4 a 12 meses de nacidos.[18] Finalmente, esta terapia triple de moduladores del CFTR ha demostrado tener un perfil de seguridad favorable, además del potencial para conducir a mejoras que transforman la vida de los pacientes con FQ que son homocigotas para la mutación F508del.[19]

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de fibrosis quística. Guía No. 38. Colombia; 2014.
2. Dadán S , Daza W. Fibrosis quística. En: Leal-Quevedo. El Pediatra eficiente, 7ma ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. cap. 15.
3. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(3):175–85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226.
4. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. Pediatric Rev February 2021;42 (2):55–67. https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212
5. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(5):475–82. doi: 10.1164/rccm.200505-840OE.
6. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet. 2021;397(10290):2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
7. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. BMJ 2016;30;i859.
8. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV

mutations) for cystic fibrosis. Cochrane database Syst Rev. 2015 Mar 26;(3):CD009841.

9. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. An Pediatr (Barc). 2019;90(4):251.e1–10. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.009.
10. Boussetta K, Khalsi F, Bahri Y, Belhadj I, Tinsa F, Messaoud TB, et al. Cystic fibrosis in Tunisian Children: a review of 32 children. Afr Health Sci. 2018;18(3): 664-670. doi: 10.4314/ahs.v18i3.24
11. Lay-Son G, Repetto G. Genética y fibrosis quística: desde el gen CFTR a los factores modificadores. Neumol Pediatr. P. 4-9
12. Córdova F, Pizarro M. Advances in farmacotherapy for cystic fibrosis Neumol Pediatr 2018;13(3):118–121
13. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(6):574–8. doi: 10.1097/MCP.000000000000052
14. Sánchez IC, Razón BR, Ramos CLT, et al. Cystic Fibrosis in children and its follow up during 40 years (1977-2017). Rev Cubana Pediatr. 2019;91(3):1–15.
15. Ramjeesingh M, Kidd JF, Huan LJ, Wang Y, Bear CE. Dimeric cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exists in the plasma membrane. Biochem J 2003;374:793-7.
16. Pagani F, Stuani C, Tzetis M, Kanavakis E, Efthymiadou A, Doudounakis S, et al. New type of disease causing mutations: the example of the composite exonic regulatory elements of splicing in CFTR exon 12. Hum Mol Genet 2003;12:1111-2
17. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. Annu Rev Med. 2022;73:563–74. doi: 10.1146/annurev-med-042120-020148
18. Goetz DM, Savant AP. Review of CFTR modulators 2020. Pediatr Pulmonol. 2021;56(12):3595–3606. doi: 10.1002/ppul.25627

19. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109(5):893–9. doi: 10.1111/apa.15155
20. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. Front Pharmacol. 2019;10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662
21. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional care in children with cystic fibrosis. Nutrients. 2023;15(3):479. doi: 10.3390/nu15030479.
22. Gelfond D, Ma C, Semler J, Borowitz D. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule. Dig. Dis. Sci. 2013,58,2275–2281.
23. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018,12:853–62.
24. De Blás A, Dadán S, Daza Carreño W, Peña Quintana L, Wagener M, Suárez Cortina L. El páncreas exocrino en la fibrosis quística: diagnóstico de la insuficiencia pancreática [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.igastroped.com.br/el-pancreas-exocrino-en-la-fibrosis-quistica-diagnostico-de-la-insuficiencia-pancreatica/
25. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002:35,246–259.
26. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016;35:557–77.
27. Mainz JG, Zagoya C, Polte L, Naehrlich L, Sasse L, Eickmeier O, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment reduces abdominal symptoms in cystic fibrosis: early results obtai-

ned with the CF-specific CFAbd-score. Front Pharmacol. 2022;13:877118. doi: 10.3389/fphar.2022.877118.

28. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2019: section 1 CFTR modulators. Pediatr Pulmonol. 2020;55(12):3236–42. doi: 10.1002/ppul.25039.

Parte

V

Parte V

1.

Alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E

Wilson Daza Carreño

Introducción

La prevalencia estimada de las alergias alimentarias no mediadas por inmunoglobulina E (IgE) en pediatría es baja. Según datos de Europrevall, ocurre en menos del 1 % de la población infantil.[1] Sin embargo, en las últimas dos décadas se les ha dado mayor importancia. A modo de ejemplo, hasta 60 % de las hemorragias digestivas bajas se deben a proctocolitis eosinofílica inducida por proteínas de la alimentación. Asimismo, la coexistencia con enfermedad atópica es alta, del 40 a 60 %.[2,3] La historia familiar de atopia en familiares de primer grado está presente en el 60 a 80 % de los pacientes.[4,5]

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE se caracterizan por síntomas de evolución subaguda o crónica.[6] Pueden cursar con compromiso nutricional y la presentación clínica es variable. Como se nombraba, entre las patologías se encuentra la proctocolitis eosinofílica inducida por proteínas de la alimentación (PEIPA), pero también la enteropatía inducida por proteínas de la alimentación (EIPA) y el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de la alimentación (SEIPA).[7]

Actualmente, se han incluido otras expresiones clínicas similares a los trastornos gastrointestinales (TGIF), como cólico, estreñimiento y reflujo gastroesofágico.[7] La prevalencia de estas manifestaciones clínicas tampoco está bien establecida; se considera que oscila, probablemente, entre 20 y 25 %.[8-10] No obstante, este dato podría resultar impreciso porque el diagnóstico depende del profesional de la salud consultado.

El inicio de los síntomas usualmente es de 2 a 72 horas posteriores a la exposición al alérgeno.[11,12] Los síntomas varían en severidad y la mayoría son de leves a moderados.[12] Puede haber evacuaciones con sangre o moco, como en la proctocolitis eosinofílica, o síntomas severos con vómitos en proyectil, letargia, hipotermia, hipotonía, deshidratación, hipovolemia y acidosis metabólica, como acontece en el

SEIPA.[12] Algunos pacientes pueden tener una combinación de varias expresiones clínicas no mediadas por IgE[13] e, incluso, presentar otras manifestaciones clínicas mediadas por IgE —como eczema, asma, rinitis y esofagitis eosinofílica—, como se ha observado en el 40 a 60 % de los pacientes con SEIPA.[14]

Al comparar las alergias alimentarias mediadas por IgE con las no mediadas por ella, se observa que en las no mediadas se necesita una dosis mayor de alérgeno para detonar la respuesta inmune y el inicio de los síntomas puede demandar varios días luego de la exposición al alérgeno.[15,16] Se estima que la resolución clínica es más temprana en la infancia —hacia los 2 años—, mientras que las mediadas por IgE se podrían resolver más tardíamente[17] y persistir en otras etapas de la vida e, incluso, extender su compromiso hasta la adultez.

Fisiopatología

Este aspecto no está completamente dilucidado. En SEIPA, por ejemplo, podrían estar involucradas tanto la inmunidad innata como la adquirida. Esta última es principalmente de tipo celular, con activación dominante de monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T natural killer. Además, intervienen citoquinas —como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina 2 (IL-2), IL-5 e IL-8— que promueven la inflamación en íleon y en colón. Esta inflamación ocasiona, a su vez, el aumento en la permeabilidad intestinal y la salida de líquidos hacia el lumen intestinal.[6]

En PEIPA se observan niveles aumentados del TNF-α y, al tiempo, disminución del receptor TGF-β1 y del TGF-β, con elevación de células mononucleares en sangre periférica. Esta respuesta inmune conlleva la inflamación de la mucosa, infiltración y degranulación de eosinófilos, y, consecuentemente, rectorragia y mucosidad en heces proveniente del recto sigmoide.[6]

En la EIPA se ha documentado aumento de linfocitos T (CD8+) en duodeno y sobreexpresión de citoquinas Th2 en duodeno y en yeyuno (IFN-Y e IL-4).[18] Estos causan daños estructurales e inflamación y condicionan malabsorción.[19] Asimismo, la disbiosis intestinal en los primeros años de vida —influenciada por factores como el estado nutricional materno pregestacional y gestacional, la alimentación materna previa y durante la gestación, el nacimiento por cesárea, la alimentación con fórmula infantil, la antibioterapia, el uso de inhibidores de bomba de protones y antiácidos, las familias reducidas, el menor contacto con la naturaleza y la alimentación complementaria con ingesta limitada de fibra dietaria— puede influir negativamente sobre el desarrollo de la tolerancia inmune. Esto porque se alteran los mecanismos regulatorios del balance entre linfocitos Th1 y Th2, con sobreexpresión de la respuesta Th2. Consecuentemente, se elevan las citoquinas inflamatorias que determinan el incremento en el riesgo de la alergia.[20]

Las principales expresiones clínicas de alergia alimentaria no mediada por IgE son:

- *Cólico:* resulta complejo diferenciar el cólico del lactante propiamente dicho del cólico como expresión de alergia alimentaria. En lactantes con cólico y síntomas asociados como eczema, dermatitis atópica, alteraciones en sus heces —diarrea, moco en las heces o rectorragia—, regurgitaciones, tos o broncoespasmo, podría sugerirse alergia.[7]
- *Estreñimiento:* alrededor del 5 % de los lactantes con alergia a las proteínas de leche de vaca pueden cursar con estreñimiento. Esto podría relacionarse con la alteración de la motilidad gastrointestinal, consecuencia de la alergia alimentaria. Por otro lado, algunos lactantes con alergia alimentaria que inician con diarrea pueden presentar posteriormente estreñimiento.[21]

Los pacientes con estreñimiento y alergia alimentaria suelen tener fisuras anales, dolor anal, eczema y eosinofilia rectal —hallada por colonoscopia—. Ante la duda diagnóstica, la única forma de comprobarla es la resolución del estreñimiento con una dieta restrictiva.[10,22-24] Se recomienda que los pacientes con estreñimiento crónico con respuesta fallida al tratamiento convencional, sin síntomas o signos de otra enfermedad orgánica, inicien una dieta de eliminación durante cuatro semanas.[21]

- *Proctocolitis eosinofílica:* es la patología de presentación más común entre las entidades no mediadas por IgE. Hasta 60 % de las hemorragias digestivas bajas en el lactante se deben a proctocolitis eosinofílica.[14] Esta inicia en los primeros 6 meses de vida. Característicamente, el paciente se observa en buenas condiciones generales, aunque tiene heces con moco excesivo o sangre.[25] Por lo general, los pacientes reciben seno materno, aunque también ocurre en lactantes alimentados con fórmula infantil. Los síntomas se desarrollan gradualmente: comienzan con pocas pintas de sangre o hileras de sangre, y avanza a un franco sangrado rectal en coágulos. Puede acontecer dentro de las primeras 12 horas de exposición al alérgeno alimentario.[14] Los alérgenos más frecuentemente involucrados son la proteína de leche de vaca y la de soya, aunque se han descrito casos de proctocolitis eosinofílica por huevo, trigo, maíz, carne de res, pescado, manzana, zanahoria y sésamo.[26]

  El diagnóstico es netamente clínico. Las IgE específicas —RAST e InmunoCAP— y las pruebas de punción cutánea son negativas. En algunos casos con rectorragia recurrente o anemia podría requerirse colonoscopia confirmatoria. Los hallazgos más relevantes son colitis difusa,

edema, erosiones, hematomas, ulceraciones y, en la histopatología, se observa infiltración eosinofílica e hiperplasia nodular linfoidea.[14]

El manejo nutricional consiste en la exención de las proteínas del alérgeno causante. Si es un lactante amamantado, su madre debe iniciar dieta restrictiva. Para los lactantes alimentados con fórmula infantil, se debe implementar una fórmula extensamente hidrolizada (FEH). Las fórmulas a base de aminoácidos libres se indican únicamente cuando los lactantes no responden al manejo nutricional con FEH. La resolución se observa a las 48 – 72 horas de comenzar con el manejo nutricional.[27]

- *Enteropatía:* se presenta en niños menores de 3 años. Afecta el intestino delgado y, clásicamente, cursa con diarrea crónica no sanguinolenta que condiciona malabsorción con esteatorrea, anemia, hipoalbuminemia, pérdida de peso, desnutrición crónica y falla para crecer.[14] Estos síntomas aparecen algunas semanas después de la introducción del alérgeno. Generalmente, se observa en lactantes menores de 9 meses alimentados con fórmula infantil.[18,28] Adicionalmente, algunos pacientes pueden presentar excoriación perianal, consecuencia de la intolerancia a la lactosa que resulta por el daño extensivo del intestino delgado.[29]

  Los alérgenos más comúnmente relacionados con esta expresión clínica son leche de vaca y soya, aunque también se han descrito casos vinculados con la ingesta de huevo, pollo, arroz, pescado y mariscos.[30,31] La endoscopia y la colonoscopia por lo general son normales; no obstante, en la histopatología se observan hiperplasia nodular linfoidea, criptas con eosinófilos, atrofia en la vellosidad e infiltración de linfocitos.[10,27]

- *SEIPA:* es la expresión clínica más severa dentro de las alergias no mediadas por IgE. Clásicamente, se subdivide en aguda y crónica. Sin embargo, se han descrito otros tipos de SEIPA como:[32,33]
  - » SEIPA del adulto: afecta más a mujeres. Cuando se presenta en la edad pediátrica, acontece en ambos géneros. Acontece entre una y cuatro horas después de la ingesta. Se caracteriza por dolor abdominal, emesis y diarrea. Algunos pacientes pueden tener pérdida de la conciencia. Frecuentemente, es desencadenado por alimentos del mar.
  - » SEIPA de presentación atípica: de curso más prolongado, puede virar a manifestaciones clásicas mediadas por IgE en un 25 % de los casos.
  - » SEIPA de inicio durante la lactancia materna: se observan irritabilidad, diarrea y regurgitaciones al consumir alimentos con la alimentación complementaria.

  Las manifestaciones clínicas clásicas son variables, dependiendo de si la presentación es aguda o crónica.[7,33,34]

  - » *SEIPA aguda:* existen criterios mayores y menores que ayudan a sospechar una SEIPA aguda. El diagnóstico se realiza con un criterio mayor y tres menores.[33]

    Criterios mayores:
    - » Vómitos una a cuatro horas después de la ingesta del posible alérgeno asociado

    Criterios menores:
    - » Un episodio previo con el mismo alimento
    - » Diarrea, letargia, palidez, hipotermia
    - » Hipotonía, deshidratación
    - » Hipovolemia-choque, metahemoglobinemia
    - » Crecimiento normal

- Vómitos repetitivos con otros alimentos, que aparecen entre una a cuatro horas después de la ingesta
- Diarrea dentro de las 24 horas posteriores a la ingesta
- Letargia
- Palidez
- Hipotermia
- Visita a servicios de urgencias, con requerimiento de líquidos endovenosos
- Hipotensión

Además, en los laboratorios clínicos de los pacientes con SEIPA aguda pueden encontrarse acidosis metabólica, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, trombocitosis y trastornos en los electrolitos. En las heces, pueden hallarse leucocitos —neutrófilos o eosinófilos—, cristales Charcot-Leyden, sangre oculta positiva y moco abundante.

- *SEIPA crónica:* los pacientes pueden tener vómitos, diarrea, letargia, hipotonía, hipotermia, palidez, distensión abdominal, deshidratación, hipovolemia-choque y falla para crecer. La presentación crónica puede ser leve, con vómitos y diarreas sin deshidratación. Generalmente son lactantes con bajo consumo del alimento sospechado en la alimentación complementaria o ingerido por su madre. La SEIPA crónica severa cursa con vómitos y diarrea con sangre, deshidratación y acidosis metabólica, especialmente en pacientes alimentados con fórmula infantil.

  Los pacientes con SEIPA crónica suelen presentar las mismas alteraciones en los laboratorios clínicos que los pacientes con SEIPA aguda, excepto aci-

dosis metabólica. En ellos, además, se suman anemia e hipoalbuminemia.

Los alérgenos más frecuentemente asociados con SEIPA son:[33,34]

- Aguda: leche, soya, arroz, avena, huevo, frutas —como manzana, pera, banano o durazno—, vegetales y pescado —particularmente en España e Italia—.
- Crónica: leche y soya, concomitantemente en el 40 % de los pacientes.
- Tipo adulto: pescado, mariscos, trigo, huevo y leche.

El 60 a 70 % de los pacientes reaccionan a un solo alimento; el 20 a 30 % pueden reaccionar a dos o tres alimentos; y el 10 % presentan manifestaciones clínicas asociadas con múltiples alimentos.[33,34]

Las IgE específicas y las pruebas por punción cutánea no se recomiendan de rutina para el diagnóstico del SEIPA. Se deberán considerar solo en pacientes con eczema o con alguna reacción a cierto alimento durante la evolución.[34] La prueba del parche no es aconsejable. La colonoscopia puede resultar normal o con hallazgos tales como mucosa friable y sangrado fácil, y ulceraciones rectales. En las biopsias se observa colitis, erosiones de la mucosa e infiltración eosinofílica.[34,35]

El diagnóstico se hace conforme con la resolución de síntomas cuando se suspende el alimento sospechado y reaparecen al reintroducirlo.[33] En la tabla 1 se resumen algunas características de las tres expresiones clínicas de alergia alimentaria no mediada por IgE mejor estudiadas hasta el momento.

Tabla 1.

Principales características de tres expresiones clínicas de alergia alimentaria no mediada por IgE

	PEIPA	**EIPA**	**SEIPA**
Edad típica de inicio	1 día – 6 meses	2 – 24 meses	1 día – 1 año
Género más afectado	No conocido	No conocido	Masculino
Alérgenos alimentarios más frecuentemente implicados	Leche, soya, trigo, huevo y maíz	Leche, soya, trigo y huevo	Leche, soya, arroz, pescado, pollo, frutas, vegetales
Reacción a varios alérgenos	Ocasional	Raro	Frecuente
Manifestaciones de atopia	40 – 50 %	20 – 40 %	40 – 60 %
Tipo de alimentación al inicio	> 50 % alimentados con leche materna	Fórmula infantil	Fórmula infantil
Principales manifestaciones clínicas	Heces con moco o sangre, diarrea	Diarrea no sanguinolenta generalmente, vómitos intermitentes, falla para crecer, malabsorción	Aguda: diarrea, vómitos repetitivos, deshidratación, palidez, hipotermia, letargia, choque —en el 15 % de los lactantes—. Crónica leve: vómitos intermitentes, diarrea no sanguinolenta, sin deshidratación. Crónica severa: vómitos y diarrea con sangre, deshidratación y acidosis metabólica.
Patogénesis y principales mediadores inflamatorios	Activación del sistema inmune innato celular y linfocitos Thelper (excepto Th2). IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, CCL20, FNT-α.	Activación de eosinófilos. Aumento de FNT-α. Disminución de actividad del receptor TGF-β1 y de la expresión del ligando TGF-β.	Activación de Th2 y células efectoras CD8. INF-¥, IL-4.

PEIPA: Proctocolitis eosinofílica inducida por proteínas de la alimentación; EIPA: enteropatía inducida por proteínas de la alimentación; SEIPA: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de la alimentación; FNT: Factor de Necrosis Tumoral. Adaptado de Vandenplas et al.[13] y Caubet et al.[5]

Diagnóstico

Como las expresiones clínicas de las alergias alimentarias no mediadas por IgE no tienen síntomas específicos, y las pruebas diagnósticas carecen de suficiente sensibilidad y especificidad, el diagnóstico certero es un desafío permanente. Por tal motivo, podría haber subdiagnóstico, aunque lo más probable es incurrir en sobrediagnóstico.

Para el diagnóstico, como en toda patología, es esencial una buena historia clínica y el examen físico.[36] La historia familiar de atopia, el compromiso de varios sistemas —gastrointestinal, cutáneo o respiratorio—, y la ausencia de mejoría con los tratamientos instaurados, incrementa la probabilidad del diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE.[11,36,37-44]

El desafío alimentario cerrado y doble ciego puede subestimar la prevalencia, porque cuando media el mecanismo no IgE pueden presentarse reacciones retardadas "fuera" del tiempo de observación en el hospital. Por tanto, el periodo de observación debería extenderse hasta las 72 horas posteriores al desafío con el alérgeno.[13] El reto alimentario puede hacerse en casa (reto abierto) y la interpretación es responsabilidad del médico tratante. Los retos abiertos son seguros para alergias no mediadas por IgE —excepto la sospecha de SEIPA— en los siguientes casos[13]:

- Cuando las manifestaciones son leves, sin reacciones anafilácticas.
- En pacientes no asmáticos o con diagnóstico de asma estable, con tratamiento disponible en casa.
- Cuando familiares sin barreras en su lenguaje o comprensión acompañan al paciente.
- En casos de familias con acceso rápido a un servicio de urgencias.
- Si existe un umbral alto en las reacciones previas.

- Cuando el paciente presenta bajos niveles de IgE específica en sangre o mínima reacción en pruebas cutáneas por punción.
- Si son pacientes en edad preescolar.

La interpretación de los retos alimentarios abiertos es muy delicada, especialmente en lactantes con cólico, regurgitación o estreñimiento, porque pueden prestarse a falsos diagnósticos.[45] La resolución de síntomas en pacientes con alergias alimentarias no mediadas por IgE es variable y puede demandar pocas horas —como en el caso de pacientes con SEIPA— a varias semanas, como en la enteropatía inducida por proteínas de la dieta.[46]

Por tanto, la dieta de eliminación para las alergias alimentarias no mediadas por IgE demanda entre dos a cuatro semanas de observación antes de reintroducir el alérgeno en "sospecha".[13,46] Es decir, requiere mayor tiempo que en los casos de alergias mediadas por IgE porque la mejoría clínica es más lenta. Si a pesar del tiempo de eliminación del alérgeno los síntomas persisten, debe reevaluarse el cumplimiento a cabalidad de la dieta restrictiva por parte de la familia y considerar otros alérgenos potenciales en la dieta del paciente o de la madre —si es lactante amamantado— o descartarse otro diagnóstico diferencial.[47]

Los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna pueden reaccionar a las proteínas de la dieta materna, como leche de vaca, huevo, soya y trigo, que pueden detectarse en ella después de varias horas o días de su ingesta.[48] Las pruebas de IgE específicas y los parches tópicos no se recomiendan de rutina en las alergias alimentarias no mediadas por IgE, porque carecen de evidencia suficiente de reproducibilidad y eficacia. Los hallazgos endoscópicos e histológicos se describen en la tabla 2.

Tabla 2.

Hallazgos endoscópicos e histológicos en tres principales entidades de alergia alimentaria no mediada por IgE

	PEIPA	**EIPA**	**SEIPA**
Hallazgos endoscópicos	Eritema focal, equimosis, ulceraciones, hiperplasia nodular	Hiperplasia nodular de duodeno y colon	Colitis, friabilidad de la mucosa y pérdida del patrón vascular
Hallazgos histológicos	Infiltración eosinofílica y degranulación en sitios cercanos a los nódulos linfoides	Atrofia vellositaria, hiperplasia nodular del duodeno y colon, incremento de linfocitos intraepiteliales (> 25/100 células epiteliales), marcada infiltración eosinofílica y degranulación de la mucosa, e incremento epitelial de linfocitos T CD8+	Eosinófilos en lámina propia, infiltración eosinofílica en mucosa del recto, colitis con abscesos en criptas, depleción de moco en glándulas del recto, polimorfonucleares en lámina propia, y atrofia vellositaria parcial y deformada
Diagnóstico	Basado en historia clínica	Requiere biopsia para confirmación histológica, historia clínica	Basado en historia clínica

PEIPA: proctocolitis eosinofílica inducida por proteínas de la alimentación; EIPA: enteropatía inducida por proteínas de la alimentación; SEIPA: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de la alimentación. Adaptado de Zhang et al.[6]

Tratamiento

El único tratamiento efectivo en la alergia alimentaria no mediada por IgE es la exclusión de los alérgenos causantes de los síntomas. Por otro lado, los pacientes con SEIPA podrían necesitar tratamiento de emergencia. Al ingresar al servicio de urgencias, según los síntomas —leves, moderados o severos— se debe seguir un algoritmo de manejo.[34] Si los síntomas son:

- Leves —de uno a dos episodios de vómitos, sin letargia—, se coloca ondansetrón intramuscular (0,15 mg/kg/dosis) y se inicia la rehidratación oral.

- Moderados —más de tres episodios de vómitos con letargia leve—, se colocan líquidos endovenosos y ondansetrón (0,15 mg/kg/dosis).
- Severos —más de tres episodios de vómitos con letargia severa, hipotonía, palidez o cianosis—, el manejo debe ser en unidad de cuidados intensivos. Se colocan líquidos endovenosos, ondansetrón (0,15 mg/kg/dosis) y metilprednisolona 1 mg/kg endovenosos; se hace corrección de las alteraciones ácido-base y electrolíticas, vasopresores, azul de metileno —si presentan metahemoglobinemia— y manejo de la vía aérea.

Manejo nutricional

Estas entidades requieren el cálculo de requerimientos nutricionales según edad y género y el diseño de un plan nutricional individual. Por tanto, el nutricionista resulta fundamental como parte del equipo multidisciplinario para evitar desnutrición o deficiencias nutricionales específicas en pacientes o madres lactantes.[13] Asimismo, para determinar las necesidades de suplementación con vitaminas o minerales. Para las alergias alimentarias no mediadas por IgE en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, se debe continuar la lactancia materna con dieta materna restrictiva a alérgenos sospechados.

Para el caso de lactantes alimentados con fórmula infantil, antes de prescribir una fórmula hipoalergénica es fundamental contar con el diagnóstico certero de la expresión clínica, porque el éxito del manejo nutricional depende de la indicación correcta (tabla 3).[49,50]

Tabla 3.

Fórmula infantil hipoalergénica de primera elección acorde con la expresión clínica de la alergia alimentaria no mediada por IgE

Expresión clínica	**DRACMA**	**ESPGHAN**	**AAP**
PEIPA	FEH	FEH*	FEH
EIPA	FEH	FEH	FEH
SEIPA	L-AA	L-AA	FEH
Trastornos gastrointestinales similares a los funcionales —RGE, estreñimiento o cólico—	FEH	FEH	FEH
Alergias a múltiples alimentos	Sin recomendación	L-AA	L-AA
Respuesta fallida a la LM con dieta restrictiva	Sin recomendación	L-AA	Sin recomendación

PEIPA: proctocolitis eosinofílica inducida por proteínas de la alimentación; EIPA: enteropatía inducida por proteínas de la alimentación; SEIPA: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de la alimentación; FEH: fórmula extensamente hidrolizada; L-AA: fórmula a base de L-aminoácidos; DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; ESPGHAN: European Society of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; AAP: American Academy of Pediatrics.

*No especifica, pero menciona que FEH es primera línea de manejo nutricional en pacientes con alergia a las proteínas de leche de vaca. Adaptado de Vandenplas et al.[13] Barrera et al.[49] Dupont y Soulaines[50]

El uso de probióticos, prebióticos o simbióticos como suplementos o adicionados a las fórmulas infantiles hidrolizadas carecen de suficiente evidencia científica sobre la eficacia terapéutica.[13,51] La mejoría en los síntomas es variable, según la expresión clínica. En pacientes

con SEIPA, los síntomas suelen resolverse entre las 4 y 12 horas posteriores al inicio del tratamiento, y casi siempre antes de las 24 horas; en PEIPA, antes de las dos semanas y usualmente en las primeras 72 horas posteriores al inicio del manejo nutricional; en EIPA, la mejoría clínica aparece varias semanas después de comenzar el tratamiento.[14,42]

Alimentación complementaria

La alimentación complementaria en los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE se debe iniciar a la misma edad recomendada para los lactantes sin alergia alimentaria.[7] Es importante tener en cuenta la restricción de aquellos alimentos involucrados en la etiología de su alergia alimentaria. Durante esta etapa, se pueden observar algunos problemas como dificultades en la alimentación o reacciones adversas con los alimentos complementarios probados.

Dificultades en la alimentación.

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE pueden afectar negativamente la ingesta con alteraciones en las habilidades para alimentarse, actitud frente a los alimentos o trastornos de la deglución. Estas dificultades de la alimentación dependen de los síntomas asociados, severidad de la alergia alimentaria, de la expresión clínica, de la edad del paciente, del entorno social y del grado de restricción dietética requerido.[52]

Algunos autores han observado que el 94 % de los niños con desórdenes gastrointestinales eosinofílicos presentan dificultades en la alimentación.[53] Para el caso del PEIPA, es común que los padres tengan angustia al momento de alimentarlos por temor al sangrado rectal; en SEIPA, los padres suelen tener miedo de posibles reacciones con los alimentos nuevos y una gran parte de los pacientes presentan selectividad.[52]

En Gastronutriped (Bogotá, Colombia) se evaluaron 40 pacientes con alergia alimentaria que cursaron con dificultades en su alimenta-

ción —selectividad, rechazo a alimentos, rechazo a texturas, neofobia, hipersensibilidad oral, náuseas anticipatorias, vómitos anticipatorios, alimentación solo durante el periodo de sueño, entre otras—. Poco más de un tercio de estos pacientes (35 %) correspondieron con diagnósticos de alergia alimentaria no mediada por IgE, y algunos de ellos presentaron más de un tipo de interferencia en su alimentación.[54] En todos los casos, es ideal que el diagnóstico sea temprano para poder implementar el manejo oportuno e incluso prevenir el desarrollo de este tipo de dificultades en la alimentación, para evitar deficiencias nutricionales específicas o desnutrición.

Reacciones adversas con alimentos complementarios

En 70 pacientes con alergia alimentaria evaluados en Gastronutriped (28 % con PEIPA y 24,9 % con EIPA), el 54 % de ellos tuvieron reacciones adversas a uno o más alimentos. Las reacciones más frecuentes fueron diarrea, vómitos, rectorragia, distensión abdominal, eritema cutáneo, dermatitis y cólico. Los alimentos responsables más vinculados con las reacciones fueron pollo, arroz, mango, calabaza, fríjol y carne de res.[55]

Pronóstico

Los pacientes con SEIPA, especialmente aquellos con presentación atípica y los que inician con la alimentación complementaria, pueden permanecer sin tolerancia oral al(los) alérgeno(s) más allá de los 3 años de vida.[42] Por el contrario, EIPA y PEIPA suelen resolverse dentro de los primeros 2 años. De hecho, algunos autores refieren resolución completa en el 100 % de los pacientes al cumplir el año del tratamiento.[56]

Reto o desafío alimentario

De acuerdo con la evolución clínica del paciente, después de seis meses de manejo nutricional y al año de nacido se debe intentar el reto alimentario para cada alérgeno restringido. Cuando hay alergia a varios alimentos, el reto debe hacerse de manera independiente para cada alérgeno, con el fin de determinar la tolerancia oral para cada uno de ellos.[13,46] En los casos con EIPA y PEIPA se podrían introducir cantidades progresivas —método de escalera— de alimentos horneados que contengan leche, según el protocolo establecido en cada institución o por el grupo interdisciplinario tratante. El reto se puede realizar en casa, bajo la observación de los padres, siempre y cuando se garanticen las premisas establecidas en la sección de Diagnóstico de este capítulo.[46] Esto no es posible en pacientes con SEIPA que necesitan previamente test negativo de IgE específicas, hospitalización y vigilancia médica estricta[7,13,46,] con administración de 0,06 – 0,6 g/kg peso del alimento en dosis iguales, cada treinta minutos, bajo observación durante cuatro a seis horas. [14]

Si el reto alimentario es positivo —reacción adversa a alimentos probados—, se debe proponer un nuevo desafío alimentario a los seis meses, esperando que en ese tiempo alcance la tolerancia oral.[13]

Referencias

1. Vincent R, MacNeill SJ, Marrs T, et al. Frequency of guideline-defined cow's milk allergy symptoms in infants: Secondary analysis of EAT trial data. Clin Exp Allergy. 2022;52:82-93. doi: 10.1111/cea.14060.

2. Martin V.M, Virkud Y.V, Seay H, Hickey A, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein–Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. J. Allergy Clin. Immunol. Pr. 2020,8,1692.e1–1699.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.029.
3. Maciag M.C, Bartnikas L.M, Sicherer S.H, Herbert L.J, Young M.C, et al. A slice of food protein–induced enterocolitis syndrome (FPIES): insights from 441 children with FPIES as provided by caregivers in the international FPIES Association. J. Allergy Clin. Immunol. Pr. 2020,8,1702–1709.
4. Mehr S, Frith K, Barnes E.H, Campbell D.E, Allen K.J, et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012–2014. J. Allergy Clin. Immunol. 2017,140,1323–1330.
5. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer, SH, et al. Clinical features and resolution of food protein–induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. J. Allergy Clin. Immunol. 2014,134,382.e4–389.e4.).
6. Zhang S, Sicherer S, Berin M.C, Agyemang A. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. ImmunoTargets and Therapy 2021:10,431–446.
7. Toca MC, Morais B, Vázquez-Frias R, Becker-Cuevas DJ et al. Consensus on the diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Rev Gastroenterol Mex 2022;87(2):235-250.
8. Martin VM, Marget M, Yuan Q, et al. In response to frequency of guideline-defined cow's milk allergy symptoms in infants: Secondary analysis of EAT trial data by Vincent et al. Clin Exp Allergy. 2022;52:581-2. doi: 10.1111/cea.14090.

9. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population based prospective study. Dig Liver Dis 2005;37:432–8. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009. 87.
10. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. World Allergy Organ J 2016;9:35. doi: 10.1186/s40413-016-0125-0).
11. Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy 2013;3:23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23 22.
12. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgEmediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. Clin Transl Allergy 2017;7:26. doi: 10.1186/s13601-017- 0162-y.
13. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F eta al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2023. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897.
14. Barni S, Giovannini M, Mori F. Epidemiology of non-IgE-mediated food allergies: ¿what can we learn from that?Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021,21:188–194. doi:10.1097/ACI.0000000000000721.
15. Burks A.W, Tang M, Sicherer S, Muraro A, et al. ICON: Food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2012,129,906–920.
16. Jean-Christoph C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn, A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2016,28,6–17.
17. Venter C, Arshad S. Epidemiology of food allergy. Pediatr Clin North Am 2011;58(2):327-49, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011.
18. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in children.

Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):6–17. doi:10.1111/pai.12659).

19. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Duodenal cytotoxic lymphocytes in cow's milk protein sensitive enteropathy and coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2005;40(12):1398–1406. doi:10.1080/00365520510023765).
20. Cukrowska B, Bierła J, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. Nutrients 2020,12,946; doi: 10.3390/nu12040946.
21. Connor F, Salvatore S, D'Auria E, Baldassarre ME, et al. Cows' milk allergy-associated constipation: when to look for it? A Narrative Review. Nutrients 2022,14,1317. https://doi.org/10.3390/ nu14061317.
22. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A et al. Intolerance of Cow's Milk and Chronic Constipation in Children. N Engl J Med. 1998: 339: 1100–1104. doi: 10.1056/NEJM199810153391602
23. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. Clin Pediatr (Phila). 2001:40(7):399–402. doi: 10.1177/000992280104000707
24. Carroccio A, Iacono G. Review article: chronic constipation and food hypersensitivity – an intriguing relationship. Scand J Gastroenterol. 2005: 40: 33–42. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03125.x
25. Daza W, Dadán S, Rojas AM, Yaspe E. Warning signs for eosinophilic proctocolitis: two case reports. Rev Col Gastroenterol 2014;29(2):162-168.
26. Espa S, Erdem SB, Nacaroglu HT, et al. Allergologia et tolerance development in food protein-induced allergic proctoco-

litis: single centre experience. Allergol Immunopathol. Published online 2017;45:212–219.

27. Boné J, Claver A, Guallar Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. Allergo et Immunopathol 2009; 37 (1): 36-42. doi: 10.1016/s0301-0546(09)70250-2.
28. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1114– 1124.
29. Heine R, AlRefaee F, Bachina P, De Leon J, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children–common misconceptions revisited. World Allergy Organization Journal (2017)10:41. doi 10.1186/s40413-017-0173-0.
30. Savilahti JE. Food-induced malabsorption syndromes. J Pediatr Gastroenterol Nutr Pediatr Gastroenterol 2000;30:S61–S66.
31. Kleinman RE. Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: experimental and clinical observations. J Pediatr 1991; 118(4 PART 2):S111–S11.
32. Caubet J-C, Cianferoni A, Groetch M, Anna Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Clin Exp Allergy 2019;49:1178-1190. doi: 10.1111/cea.13415.
33. Nowak-Wegrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:24-35. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.020.
34. Nowak-Wegrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol 2017;27(1):1-18 doi: 10.18176/jiaci.0135.
35. Daza W, Dadán S, Uribe C. Two Case Reports of Food Protein Induced Enterocolitis. Rev Col Gastroenterol 2013;28:240-245.

36. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:516-54. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
37. Annesi-Maesano I, Fleddermann M, Hornef M, et al. Allergic diseases in infancy: I - Epidemiology and current interpretation. World Allergy Organ J 2021;14:100591. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100591.
38. Omari T, Tobin JM, McCall L, et al. Characterization of upper gastrointestinal motility in infants with persistent distress and non-IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:489-96. doi:10.1097/MPG.0000000000002600.
39. Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, et al. Pooled analysis of the Cow's Milk-related Symptom-Score (CoMiSSTM) as a predictor for cow's milk related symptoms. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2017;20:22-6. doi:10.5223/pghn.2017.20.1.22.
40. Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease - Can we solve the dilemma in infants? Nutrients 2021;13:297. doi: 10.3390/nu13020297.
41. Benninga MA, Nurko S, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2016;150:1443–55.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
42. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. Nutrients 2020;12:2086. doi: 10.3390/nu12072086.

43. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015; 36:172. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.
44. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. World Allergy Organ J 2020;13:100471. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471.
45. Dreborg S. Cow's milk protein allergy and common gastrointestinal symptoms in infants. Acta Paediatr. 2016;105:253-4. doi: 10.1111/apa.13311.
46. Meyer R, Venter C, Bognanni A, Szajewska H et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update–VII–Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. Organization Journal (2023) 16:100785 doi: 10.1016/j.waojou.2023.100785.
47. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-25. doi: 10.1111/all.12429.
48. Meyer R, Lozinsky AC, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. Allergy 2020;75:14-32. doi: 10.1111/all.13947.
49. Barrera E, Ramirez-Farias C, Marriage B. Nutritional Management of Cow's Milk Allergy in Infants: A Comparison of DRACMA, ESPGHAN, and AAP Guidelines. The Open Nutrition Journal 2021;15:1-9. doi:10.2174/1874288202115010001
50. Dupont C, Soulaines P. Update on dietary management of cow's milk allergy. Arch Pediatr 2017;24(12):1350-1357. doi: 10.1016/j.arcped.2017.09.008.

51. Strózyk A, Ruszczynski M, Horvath A, Dahdah L et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – IV – A quality appraisal with the AGREE II instrument World Allergy Organization Journal; 2022: 15:100613 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100613.
52. Chehade M, Meyer R, Beauregard A. Feeding difficulties in children with noneIgE-mediated food allergic gastrointestinal disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122: 603-609. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.020.
53. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. Pediatrics. 2010;126:e672ee677. doi: 10.1542/peds.2009-2227.
54. Dadán S, Daza W, Higuera M. Dificultades de alimentación en pacientes con alergia alimentaria en gastroenterología pediátrica. Pediatr 2022;55(1):11-17). doi: 10.14295/rp.v55i1.306.
55. Daza W, Dadán S, Priteto E, Plata C. Adverse reactions to foods introduced in complementary feeding in infants with food allergies - JPGN 2017;64(1):925. Conference Abstract: 50th Congreso de ESPGHAN, 2017, Praga.
56. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015; 70:963-72. doi: 10.1111/all.12630

Parte V

2.

Alergia a proteínas de leche de vaca mediada por inmunoglobulina E

Manuela Olaya-Hernández
Andrea Murillo Casas
María Beatriz García Paba

Introducción

La *alergia a la proteína de la leche de vaca* (APLV) es una reacción adversa, de naturaleza inmunológica y reproducible, desencadenada por las proteínas presentes en la leche de vaca. Es crucial distinguir la alergia alimentaria de la intolerancia, ya que esta última se produce por mecanismos no inmunológicos, en los que intervienen factores como enzimas, toxinas, efectos farmacológicos, entre otros. Es una de las alergias alimentarias más comunes y desafiantes en los primeros años de vida con una prevalencia estimada en los países desarrollados que oscila entre el 0,5 % y el 3 % al año de nacido. El documento de posición del European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN, 2023) reporta una prevalencia de APLV menor del 1 %.[1]

La alergia alimentaria puede manifestarse a través de la mediación de la inmunoglobulina E (IgE), en la que los síntomas característicos corresponden con una hipersensibilidad tipo I. No obstante, también puede presentarse como una reacción no mediada por IgE, en la cual intervienen procesos inmunológicos más complejos, que pueden estar acompañados de eosinofilia. Adicionalmente, existe una variante mixta, en la que se superponen los mecanismos de la alergia mediada por IgE y la no mediada por IgE.

La APLV se presenta generalmente en los primeros 2 años de vida y especialmente dentro del primer año, a diferencia de otras alergias —como la alergia al maní, las nueces, el pescado y los mariscos— que pueden desarrollarse más tarde en la niñez o la edad adulta. La mayoría de los pacientes superan la alergia a leche de vaca durante la niñez o la adolescencia, mientras que las alergias al maní y a los frutos secos tienen más probabilidades de persistir hasta la edad adulta.[2]

Aunque las guías para el diagnóstico y el manejo nutricional están bien establecidas, aún hay controversia en la prevención, la identificación de los síntomas y en el desarrollo de tolerancia.[1] En este

capítulo trataremos la alergia IgE mediada por proteínas de leche de vaca (PLV).

Epidemiología

A pesar de las limitaciones metodológicas, hay un gran número de estudios que intentan estimar la prevalencia y la incidencia de la APLV. Al analizar los metaanálisis y las revisiones sistemáticas de la literatura, hay gran heterogeneidad entre los estudios, lo cual hace difícil compararlos.[3] Rona et al. realizaron un metaanálisis de lo publicado entre 1990 y 2005, y encontraron una prevalencia a través de autorreporte del 1,2 al 17 %. Al realizar el diagnóstico por pruebas cutáneas, la prevalencia fue del 0,2 al 2,5 %, con IgE específicas (sIgE) del 2 al 9 %; con combinación de síntomas más sensibilización (pruebas cutáneas o sIgE positivas) del 0 al 2 %; y por medio de provocación oral del 0 al 3 %.[4]

De manera similar, en el metanálisis de Nwaru et al., que evaluaba la prevalencia de APLV entre 2000 y 2012, se encontraron variaciones dadas por las definiciones de diagnóstico, región geográfica, población de estudio y edad. Se determinó una prevalencia por autorreporte de 2,3 % (95 % CI 2,1 – 2,5); por pruebas cutáneas, de 0,3 % (95 % CI 0,03 – 0,6); por sIgE, de 4,7 % (95 % CI 4,2 – 5,1) y por provocación oral, de 1,6 % (95 % CI 1,2 – 1,9).[5]

La cohorte del estudio EuroPrevall incluyó 12 000 niños de nueve países de Europa, que, desde el nacimiento, fueron evaluados a los 24 y a los 30 meses. El diagnóstico de APLV se basó en provocación oral doble ciego controlado, y se encontró una prevalencia de 0 a 1,3 %.[6] En el estudio de Gupta et al. con 38 380 niños, a los que se les realizó una encuesta telefónica, se evidenció una prevalencia general de APLV de 1,7 % (95 % CI 1,5 – 1,8), con pico de presentación de los 0 a 5 años.[7]

En Latinoamérica hay pocos estudios que aclaren la prevalencia o incidencia de alergia a alimentos, en especial de APLV. En 2023,

Aquilante et al. reportó en Brasil las provocaciones orales con leche de vaca con sintomatología clínica de alergia IgE mediada. Evaluaron 266 provocaciones (169 con leche entera y 97 con leche horneada): 136 fueron positivas y, de estas, 62 presentaron anafilaxia.[8]

En Colombia no hay reportes de APLV. Olaya et al. realizaron un estudio retrospectivo de alergia alimentaria de pacientes llevados a provocación oral, incluyendo niños y adultos. Describieron 176 pacientes, de los cuales solo 12 tuvieron provocaciones orales positivas y, de estas, 5 fueron a leche de vaca.[9]

Alérgenos de la leche de vaca

Los alérgenos alimentarios son proteínas o glicoproteínas de 5 a 100 kDa de peso molecular con capacidad de unirse específicamente a la IgE. Estas proteínas pueden llegar íntegras o con procesos de digestión al intestino.[10]

La OMS/IUIS ofrece una nomenclatura adecuada de los alérgenos, los cuales se abrevian con las primeras letras del género en latín, seguidas de las primeras letras de la especie y un número que representa el orden cronológico de su descubrimiento. Así, la nomenclatura de las proteínas de leche de vaca es Bos d (abreviatura de *Bos domesticus*).[11]

La leche de vaca contiene aproximadamente de 30 a 35 g de proteína por litro. Las PLV se dividen en dos fracciones principales: caseína, que corresponde al 80 % de las proteínas, y lactosuero, al 20 %. La fracción de caseína está compuesta por αs1-, αs2-, β- y κ-caseínas. La caseína es resistente al calor, pero susceptible a enzimas digestivas. Una de las proteínas más importantes del lactosuero es la β-lactoglobulina (65 %), seguida de α-lactoalbúmina (25 %) y albúmina sérica bovina (8 %). También están presentes la inmunoglobulina G y la lactoferrina, aunque no es clara su actividad alergénica.[12]

Todas las proteínas presentes en la leche de vaca también lo están en la leche humana, con excepción de la β-lactoglobulina. La caseína, la β-lactoglobulina y la α-lactoalbúmina son consideradas alérgenos mayores de la leche de vaca, es decir, más del 50 % de los pacientes alérgicos a PLV están sensibilizados a estas proteínas. La mayoría de los pacientes están polisensibilizados a varias proteínas.[13]

Las PLV contienen tanto epítopos conformacionales como secuenciales. Los niños con APLV persistente muestran predominantemente anticuerpos IgE contra epítopos secuenciales de caseína. Durante el calentamiento de la leche se produce no solo la destrucción de las bacterias, sino también cambios en la conformación de sus proteínas, especialmente en las proteínas del suero. Los efectos sobre las proteínas después del calentamiento son complejos; se sabe que calentar la leche hasta 72 °C produce la agregación de α-lactoalbúmina y β-lactoglobulina, la destrucción de sus epítopos conformacionales y, por lo tanto, su desnaturalización. Hornear la leche con una matriz de harina hace que la β-lactoglobulina forme puentes intermoleculares de disulfuro y uniones a otras proteínas y esto disminuye su alergenicidad.[13]

Fisiopatología

La fisiopatología de la alergia alimentaria se basa en la pérdida de tolerancia oral a algún alimento. Cada vez es más claro que la introducción temprana a alimentos permite establecer esta tolerancia.[12]

El primer paso para una reacción alérgica es la sensibilización al alimento. Siempre se ha enfatizado en la exposición intestinal como vía principal de sensibilización; sin embargo, cada día hay más evidencia de la exposición a alérgenos a través de la piel, especialmente en barreras epiteliales alteradas. Se postula que la sensibilización alimentaria puede ocurrir por dosis pequeñas del alérgeno que ingresa al organismo por vía cutánea —lo que favorece la respuesta Th2 y la

producción de IgE—, mientras que el consumo oral de altas dosis del alérgeno induce tolerancia mediada por un perfil Th1.[10,12]

Las PLV se digieren y son procesadas por los ácidos gástricos y pancreáticos. Hay pequeñas fracciones de proteínas íntegras que alcanzan a tener contacto con el epitelio intestinal. Estas proteínas pueden atravesar el epitelio intestinal, según el tamaño y la solubilidad.[12]

En pacientes con APLV, las fallas en la tolerancia o los factores predisponentes de alergia alimentaria inician los mecanismos de sensibilización alérgica. Tras la sensibilización, cuando el alérgeno alimentario entra en contacto con el microambiente intestinal del individuo, una cascada de eventos desencadena los mecanismos de hipersensibilidad inmediata de la alergia alimentaria.[10] Estos cambios provocan una alteración en la inducción de las células Treg, que llevan a una respuesta T2 específica contra el antígeno. Las células Th2 estimulan las células B mediante la liberación de IL-4, lo que resulta en la producción de IgE y la expansión de los mastocitos. Las células linfoides innatas tipo 2 secretan IL-4 e IL-13, lo que aumenta la inhibición de la actividad Treg. La IgE secretada se une a las superficies de basófilos y mastocitos. Cuando hay reexposición al antígeno alimentario, este se une a la sIgE por medio de los receptores Fcε en las superficies de los mastocitos y basófilos, lo que conduce a la degranulación de estos y permite la liberación de mediadores inflamatorios Th2, preformados y de nueva síntesis.

De los mediadores preformados, la histamina es el más conocido y es el responsable del desarrollo de la respuesta inmediata. Los mediadores de nueva síntesis incluyen los derivados de ácido araquidónico como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor de activación de plaquetas, los cuales son responsables de los síntomas tardíos (figura 1).[10,12]

Figura 1.

Fisiopatología de la APLV IgE mediada

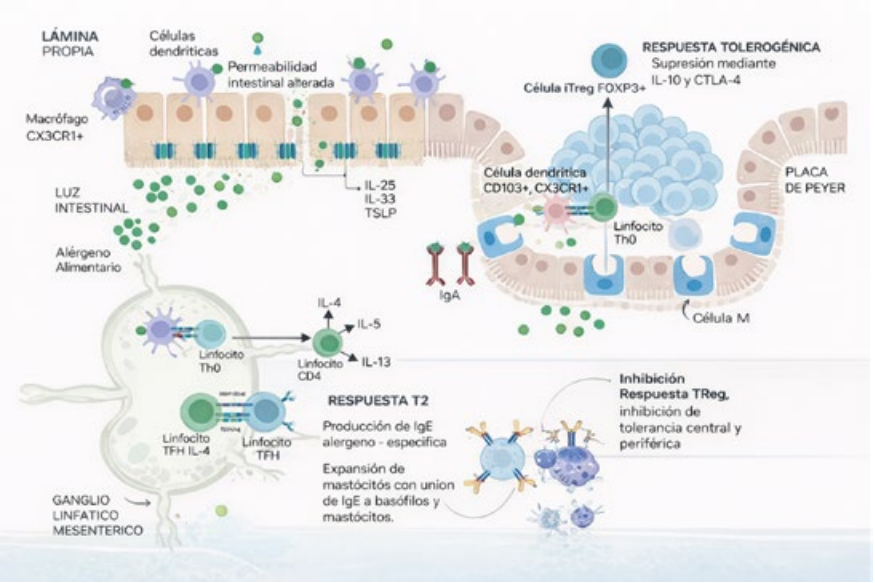


Figura generada mediante inteligencia artificial utilizando el modelo de generación de imágenes DALL·E (OpenAI), a partir de instrucciones del autor.

El alérgeno alimentario es procesado por ácidos gástricos y pancreáticos, pero algunas fracciones pueden tener contacto con el epitelio intestinal. Otras, pueden llegar por vía cutánea en dosis pequeñas. Estas fracciones atraviesan el epitelio intestinal y estimulan el sistema inmune por medio de los receptores moleculares asociados a patrones, como el CD14, el cual facilita la activación de los TLR4 (*toll like receptor 4*) en monocitos, macrófagos y células dendríticas.

El alérgeno alimentario es captado por células presentadoras de antígeno (células dendríticas o macrófagos CX3CR1+). Además de la activación de los TLR4, puede haber activación de las proteasas de receptores PAR-2, las cuales se han relacionado con disrupción de la barrera epitelial. Todo esto genera producción de alarminas (TSLP, IL25, IL33) en las células epiteliales, lo que sesga la respuesta inmunológica a una respuesta T2 que inhibe la respuesta reguladora de los linfocitos T reguladores (Treg). Cuando el antígeno es captado por una respuesta no sesgada, las células dendríticas CD103+

CX3CR1- juegan un papel fundamental en el desarrollo de la tolerancia. Las células dendríticas CD103+ promueven la diferenciación de linfocitos T vírgenes a Treg por medio del FOXP3. El transporte de antígenos a las placas de Peyer también promueve la tolerancia. Es en este punto donde la IgA secretora tiene contacto con el antígeno en la luz intestinal.

Las células Treg intestinales (iTreg) realizan su actividad supresora mediante IL-10 y CTLA-4. La pérdida de la función de los linfocitos iTreg induce la activación de los linfocitos Th2, lo que favorece la inflamación alérgica.

Mediante ensayos de manipulación genética con secuencias no codificantes del locus Foxp3 en modelos múridos, se ha evidenciado el desarrollo de inflamación intestinal dependiente de células B, con anticuerpos contra antígenos alimentarios e intestinales, niveles elevados de IgE e IgA y una acumulación de células TCD4+ productoras de IL-4, IL-5 e IL-13 (10, 11).

Síntomas y pronóstico

La APLV mediada por IgE suele comenzar durante la época de lactancia, generalmente antes de los 12 meses de nacido, y es poco común su inicio después de los 2 años.[14] La aparición de los síntomas frecuentemente coincide con la introducción de la fórmula láctea. Algunos estudios sitúan el promedio de edad de inicio entre los 2,8 y los 3,5 meses. En países como España, la edad de inicio más común es entre los 3 y 4 meses, lo que está relacionado con la introducción de fórmula láctea y el retorno de la madre al trabajo.[14,15]

Los síntomas son inmediatos o máximo dos horas tras la ingesta. El compromiso cutáneo es el más frecuente y se manifiesta como urticaria (83 %), angioedema (52 %) y prurito (8 %). En segundo lugar, se compromete el sistema gastrointestinal que presenta principalmente emesis, dolor abdominal (50 %) y diarrea (6 %). La presencia de diarrea prolongada es inusual en el contexto de una APLV IgE mediada.[14] Los síntomas respiratorios son menos frecuentes (20 %) y suelen apa-

recer en el contexto de una anafilaxia, que se manifiesta con rinoconjuntivitis, tos, sibilancias, estridor, disfonía y disnea.[15,16]

La anafilaxia es la manifestación más severa dentro del espectro de reacciones alérgicas.[17] Está caracterizada por una aparición rápida, con potencial letalidad que compromete varios sistemas y requiere una intervención médica y manejo con adrenalina intramuscular de manera inmediata. En más del 90 % de los casos se observa compromiso cutáneo, seguido por afectación respiratoria y cardiovascular en más del 50 %.[18] Sin embargo, la anafilaxia puede manifestarse sin compromiso cutáneo o cardiovascular, lo que hace difícil su reconocimiento y retrasa su diagnóstico. Además, aunque la afectación del sistema cardiovascular es poco frecuente, puede ser difícil sospechar, ya que se acompaña de síntomas inespecíficos en niños como cambios del comportamiento, llanto, palidez y debilidad muscular.[15,16]

Presentar hipotensión, broncoespasmo o laringoespasmo después de la exposición a un alérgeno conocido o potencial, así no esté comprometido ningún otro sistema, también se considera anafilaxia.[18] La anafilaxia es más común en lactantes y en adolescentes con APLV IgE mediada persistente. En este último grupo etario también se ha descrito anafilaxia por APLV asociada a cofactores como el ejercicio, alcohol, fiebre, entre otros, la cual requiere un alto índice de sospecha.[14] Las manifestaciones clínicas respiratorias aisladas por APLV son excepcionales y generalmente corresponden a otras patologías no relacionadas con APLV IgE mediada.

Aunque los estudios centrados en la evolución natural de la APLV mediada por IgE han sido heterogéneos, algunos indican que aproximadamente el 50 a 90 % de los pacientes logran desarrollar tolerancia durante la etapa escolar.[15,19] En el estudio de Kubota et al., se evaluaron pacientes con APLV IgE mediada persistente en niños entre los 6 y 12 años, y se encontró que, para los 12 años, el 58 % de ellos superaron la alergia. También se ha reportado resolución del 79 % y del 97 % a los

15 y 16 años, en cohortes de pacientes de Estados Unidos y daneses, respectivamente.[19,20,21]

Además, se han identificado varios factores clínicos en relación con la persistencia de la APLV mediada por IgE. Entre ellos se destacan la manifestación con síntomas inmediatos graves o anafilaxia y la alergia alimentaria múltiple documentada, especialmente la alergia al huevo y la ausencia de tolerancia a productos horneados de leche de vaca. Asimismo, se ha observado una relación entre la persistencia de APLV y otras enfermedades alérgicas, como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o el asma alérgica.[15] Aunque los niveles de IgE y el tamaño del habón en las pruebas intraepidérmicas se han relacionado con la presencia de síntomas y no con la gravedad, algunos estudios han encontrado niveles mayores de sIgE en pacientes con APLV IgE mediada persistente.[19]

Los pacientes con APLV IgE mediada desarrollan tolerancia más rápida a horneados con leche que a leche fresca o cruda.[22] La sensibilización a caseína se asocia a alergia persistente en contextos individualizados, ya que esta proteína de la leche de vaca es termoestable.[14]

Diagnóstico

El diagnóstico de APLV IgE mediada se basa en una historia clínica sugestiva —síntomas inmediatos y reproducibles— y se confirma mediante la realización de pruebas cutáneas o sIgE séricas a leche y fracciones proteicas, para comprobar el mecanismo inmunológico implicado. En algunas ocasiones es necesario realizar pruebas de exposición controlada a leche de vaca cuando quedan dudas en el diagnóstico.[23]

La gravedad de los síntomas depende del grado de sensibilización y de la cantidad ingerida. En algunos pacientes poco sensibilizados puede ser necesaria una dosis umbral elevada para producir síntomas,

mientras que los pacientes con anafilaxia pueden presentar síntomas graves con solo ingerir pequeñas cantidades de PLV.[23]

Historia clínica

La anamnesis debe describir el episodio sugestivo de APLV: edad de comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de estos, manifestaciones clínicas, presencia de cofactores —fiebre, infecciones, toma de antiinflamatorios no esteroideos, etc.—. Los síntomas deben ser reproducibles con cada exposición y guardar una relación temporal con esta. Además, deben desaparecer tras la suspensión de la ingesta de leche.[24] Es importante tener en cuenta las comorbilidades y antecedentes familiares de atopia —asma, rinitis, conjuntivitis, alergia a otros alimentos o dermatitis atópica—.[24]

Se requiere una exploración completa del paciente, evaluando principalmente la progresión del peso y la talla, y buscando signos de dermatitis atópica.[23]

Detección de anticuerpos IgE específicos a leche de vaca

Las pruebas cutáneas detectan la presencia de IgE específica unida al mastocito, y las sIgE séricas detectan anticuerpos circulantes. Estas mediciones no pueden diferenciar entre sensibilización y alergia, por lo que solo deben realizarse si existe sospecha clínica de APLV IgE mediada, dado que tienen poco valor como herramienta de detección.[15]

El tamaño del habón y los niveles de sIgE no se correlacionan con una mayor gravedad clínica, pero sí con la probabilidad de un verdadero diagnóstico de alergia.[25] Se han propuesto diferentes puntos de corte para el diagnóstico, pero varían de acuerdo con la población estudiada y la edad de los pacientes. Estas pruebas tienen una sensibi-

lidad del 70 a 99 %, una especificidad del 38 al 46 %, un valor predictivo positivo (VPP) del 56 % y un valor predictivo negativo (VPN) mayor al 90 %. Una prueba cutánea y una sIgE sérica negativa descartan APLV IgE mediada en la gran mayoría de los pacientes. Si estas pruebas son positivas, no confirman el diagnóstico de APLV IgE mediada, solo indican que el paciente está sensibilizado.[13,25]

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas o *prick test* son fáciles de realizar, económicas, bien toleradas, con pocos eventos adversos y los resultados son inmediatos. Se realizan mediante punción intraepidérmica con el alimento en fresco o con extractos estandarizados de leche entera y fracciones proteicas de la leche: β-lactoglobulina, α-lactoalbúmina y caseína. Es positiva cuando aparece un habón o roncha mayor o igual a 3 mm de diámetro. No existe limitación de edad para realizar esta técnica.[15,23]

Determinación de sIgE en suero

La sIgE permite una evaluación objetiva y cuantitativa de la sensibilización a un alérgeno. En APLV se puede realizar esta prueba para leche entera o fracciones proteicas: α-lactoalbúmina (Bos d4), β-lactoglobulina (Bos d5), seroalbúmina bovina (Bos d6) y caseína (Bos d8). En la práctica clínica se utiliza un valor de 0,35 kUA/l como punto de corte de positividad.[15,23] Si la sIgE a la leche resulta positiva, la determinación separada de sus diferentes fracciones proteicas tiene valor pronóstico. Durante el seguimiento se observa qué niveles más bajos de caseína se relacionan con tolerancia a la leche.[23] El diagnóstico molecular por componentes —sIgE a fracciones proteicas— es útil para la

evaluación de la alergia a horneados con leche basada en la resistencia al calor de las diferentes proteínas de la leche. Como la caseína es termoestable, niveles altos de sIgE se asocian con mayor probabilidad de alergia a estos productos.[13]

Prueba de provocación oral a leche de vaca

Es el método definitivo —*gold standard*— para demostrar tolerancia o alergia a la leche de vaca. Se puede hacer tanto con leche fresca como con productos horneados con leche. Consiste en la administración controlada de cantidades fraccionadas y progresivas de leche de vaca, hasta que el paciente desarrolle la reacción alérgica o tolere la cantidad de leche que debería consumir de acuerdo con su edad. Se considera positiva cuando el paciente presenta síntomas objetivos de alergia IgE mediada, hasta las dos horas después de haber completado la dosis total.[23]

Esta prueba implica riesgos para el paciente y costos en términos de tiempo y recursos para el sistema de salud. Por lo tanto, es aconsejable limitar las pruebas a aquellos casos en los que queden dudas en el diagnóstico. En la práctica clínica diaria se acepta el uso de pruebas de provocación abierta o pruebas con cegamiento simple —en ciertos casos con síntomas dudosos—, y se reservan las pruebas doble ciego controladas con placebo para trabajos de investigación, síntomas inespecíficos o pacientes muy ansiosos.[23,26]

Un episodio reciente —en los últimos tres meses— con síntomas compatibles con APLV IgE mediada y una prueba cutánea o sIgE positivas para leche por encima de los puntos de corte ya establecidos, hace innecesaria la realización de una prueba de provocación oral a leche con fines diagnósticos (tabla 1).

Tabla 1.

Puntos de corte propuestos para el diagnóstico de APLV IgE mediada

Valor predictivo positivo (VPP)	**IgE específica a caseína [kUA/L]**	**Provocación oral a horneados con leche**
> 95 %	≥ 10	Diferir
> 50 % pero < 95 %	5 – 10	Considerar, teniendo en cuenta la presentación clínica, reacciones recientes, preferencias familiares
< 50 %	< 5	Realizar

Valor predictivo negativo (VPN)	**Pruebas intraepidérmicas a caseína (SPT) [mm]**	**Provocación oral a horneados con leche**
> 90 %	< 12 mm de leche	Realizar
< 90 %	< 9 mm de caseína	Realizar

Valor predictivo positivo (VPP)	**IgE específica leche de vaca [kUA/L]**	**Provocación oral a leche**
> 95 %	≥ 15 ≥ 5 si es menor de 1 año	Diferir Diferir
> 50 % pero < 95 %	5 – 15	Considerar, teniendo en cuenta la presentación clínica, reacciones recientes, preferencias familiares
< 50 %	< 5	Realizar
Pruebas intraepidérmicas a leche de vaca (SPT) [mm]		
> 95 %	≥ 8 mm	Diferir

Estos datos se derivan de estudios en niños, la gran mayoría con dermatitis atópica. Permite identificar los candidatos a TPO y a PLV y evitar las pruebas innecesarias. Se recomienda que se desarrollen valores específicos para la población local. Las TPO siempre pueden realizarse a criterio del médico tratante a pesar de resultados elevados en las pruebas de alergia. Tomado de Dramburg et al.[13]

En caso de discordancia entre la clínica y las pruebas —cutáneas y sIgE— debe realizarse siempre prueba de provocación oral para confirmar el diagnóstico y evitar dietas de eliminación innecesarias (figura 2).[15] La prueba de provocación oral en APLV IgE mediada debe efectuarse siempre bajo supervisión médica, con materiales y personal entrenado para tratar cualquier reacción, incluyendo la anafilaxia.[24]

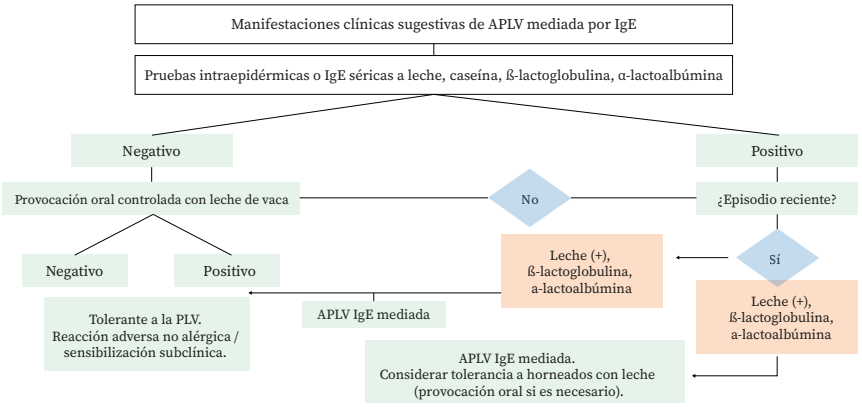
Test de activación de basófilos y mastocitos (BAT y MAT)

Es una prueba realizada por citometría de flujo en la que se estimulan con alérgenos las células efectoras de la reacción alérgica, basófilos y mastocitos, y se activan y liberan una cantidad de mediadores. Esta evalúa la respuesta celular intrínseca y el efecto de la unión del alérgeno a la IgE, y proporciona un resultado más cercano al estado de reactividad del paciente. El BAT ha demostrado su efectividad en diferentes estudios en el diagnóstico de alergia alimentaria, con una mayor precisión. Tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100 %, comparada con las provocaciones orales controladas, para identificar pacientes con alergia alimentaria, entre ellas APLV. En el momento no está disponible en todos los centros de alergología en el mundo. En Colombia no está disponible para el diagnóstico de alergia alimentaria.[37]

Las pruebas que miden anticuerpos IgG/IgG4 específicos para leche de vaca no se recomiendan en el diagnóstico de APLV, ya que estos anticuerpos reflejan el consumo de leche de vaca por el paciente, y no una alergia.[13]

Figura 2.

Flujograma para el diagnóstico de APLV IgE mediada



Modificado de Valdesoiro Navarrete et al.[24] y Rodríguez-González et al.[38]

Tratamiento

El tratamiento de la APLV se basa en la realización de una dieta de eliminación de PLV, que busque la desaparición completa de los síntomas clínicos y una adecuada alimentación del paciente, que garantice todos los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo normales.[23] En los niños con APLV se pueden encontrar diversas situaciones, dependiendo de la edad del paciente y del tipo de alimentación que reciba:[23]

Lactantes con APLV que reciben lactancia materna exclusiva

La leche materna es adecuada para la mayoría de los bebés con APLV. Las PLV están presentes en la leche materna, aunque en concentraciones que no tendrán consecuencias para la mayoría de los lactantes alérgicos, por lo que es poco frecuente que los pacientes presenten manifestaciones clínicas de alergia mediada por IgE si solo reciben lactancia materna exclusiva. Por lo tanto, se debe alentar a las madres a continuar lactando y, por lo general, no requieren restricciones de lácteos en la dieta a menos que el bebé presente síntomas mientras es amamantado. En estos pacientes debe hacerse dieta de exclusión en la madre. Las madres lactantes con una dieta de exclusión de leche de vaca y productos lácteos deben recibir suplementos de calcio y vitamina D.[23,24]

Lactantes con alimentación mixta o fórmula láctea

Si un lactante que es amamantado sin problemas desarrolla síntomas con la introducción de fórmulas adaptadas de leche de vaca, se debe

continuar con la lactancia materna sin necesidad de que la madre adopte una dieta de exclusión. Si el lactante requiere suplementación o es alimentado con una fórmula adaptada de leche de vaca, se le debe proporcionar una fórmula de sustitución con eficacia demostrada en el manejo de la APLV.[15,23]

Fórmulas de sustitución

Una fórmula de sustitución ideal debería ofrecer las siguientes propiedades:

a. Seguridad, sin reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca
b. Nutrición adecuada para el lactante
c. Buena palatabilidad
d. Facilidad en la adquisición de la tolerancia
e. Bajo costo

Durante la lactancia, y en niños de 2 años en adelante, no siempre es necesario un sustituto de la leche si se puede obtener la energía, las proteínas, el calcio y las vitaminas adecuadas de otras fuentes. En lactantes no amamantados y niños menores de 2 años, se debe sustituir por una fórmula láctea especial.[25]

Fórmulas extensamente hidrolizadas

Las fórmulas hipoalergénicas son toleradas por el 90 % de los pacientes con APLV. Se dividen según el grado de hidrólisis de proteínas. Las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) contienen péptidos cortos —la mayoría por debajo de 1500 Da de peso molecular—. El 10 % de los niños con APLV IgE mediada continúan presentando síntomas con es-

tas fórmulas, ya que pueden contener pequeñas cantidades de proteínas alergénicas. Dependiendo de la técnica de hidrólisis de proteínas —suero o caseína—, los péptidos residuales son diferentes, pero no se han encontrado diferencias respecto a la eficacia. Las FEH de suero, en particular las que contienen lactosa, tienen mejor palatabilidad que las de caseína y las de aminoácidos (FA). Las FEH proporcionan una nutrición adecuada y un crecimiento normal en niños con APLV.[1,27,28]

Fórmulas a base de aminoácidos (FA)

Dado que ningún componente de estas fórmulas se deriva de la leche de vaca, las FA se consideran 100 % efectivas en el tratamiento de la APLV. Las indicaciones para usar FA como primera opción en bebés con APLV incluyen anafilaxia grave, síntomas que no se resuelven completamente con FEH y fallas en el crecimiento, en particular en pacientes con múltiples restricciones alimentarias y esofagitis eosinofílica. En las formas moderadas de APLV, la preferencia por FEH sobre FA está determinada por los costos y por la posible ventaja del contacto con los péptidos de la leche de vaca para facilitar la adquisición de tolerancia. Estas fórmulas también garantizan un adecuado crecimiento y nutrición en niños con APLV.[1,27,28]

Fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH)

Las fórmulas a base de leche de vaca parcialmente hidrolizada no están indicadas en el tratamiento de la APLV, porque la alergenicidad residual de los péptidos es alta, lo que expone al lactante a un riesgo de reacciones graves.[27]

Otras leches de mamíferos

La leche de cabra y oveja tienen una alta reactividad cruzada con la leche de vaca, por lo tanto, están contraindicadas en los pacientes con APLV. Hay menor similitud entre la leche de vaca y la de yegua, burra y camella. Algunos estudios indican que la leche de burra y la leche de camella podrían ser toleradas en lactantes seleccionados, pero hasta el momento no existen fórmulas nutricionalmente adaptadas a base de estas leches, por lo que no deben considerarse en el tratamiento de la APLV en lactantes.[27]

Fórmulas infantiles a base de plantas

Fórmulas de arroz

Las fórmulas hidrolizadas de arroz (FHA) no se encuentran disponibles de manera universal en todos los países. No obstante, estas fórmulas son bien toleradas por pacientes con APLV y alergia a la soya. Su eficacia supera a la de las fórmulas de soya y se equipara a la de las FEH. Sin embargo, estas fórmulas han sido menos estudiadas en APLV. Tienen mejor sabor que la FEH de caseína y un sabor similar a la FEH de suero. La calidad nutricional de las proteínas del arroz, combinada con la suplementación de aminoácidos faltantes, la convierte en una buena opción para su uso en fórmulas infantiles, pues ha mostrado un crecimiento y una nutrición adecuados en estos pacientes.

El alto contenido de arsénico en algunos productos, bebidas y cereales de arroz fue objeto de una advertencia de la FDA y de un documento del Comité de Nutrición de la ESPGHAN. Sin embargo, se comprobó que el contenido de arsénico en estas fórmulas era muy bajo y no diferente al contenido en las fórmulas infantiles de leche de vaca.[1,27,28] Según las últimas guías DRACMA, las FHA se pueden reco-

mendar como opción de primera línea para el tratamiento de pacientes con APLV cuando estén disponibles.[29]

Fórmula infantil a base de soya

La fórmula infantil a base de soya es una opción viable para lactantes con APLV. Sin embargo, es importante tener en cuenta que cerca del 10 % de los pacientes con APLV IgE mediada también pueden presentar alergia a la soya, aunque esto es menos frecuente que en los pacientes con APLV no IgE mediada (40 %). Por lo anterior, no se aconseja su uso en menores de seis meses.[1,27]

Debido a la falta de disponibilidad y al alto costo de la FEH, todavía son ampliamente usadas en algunos países. Las nuevas fórmulas de soya han eliminado ingredientes desfavorables, como isoflavonas y fitoestrógenos, por lo que son seguras en lactantes. Son una buena alternativa en el tratamiento de pacientes con APLV cuando no se dispone de FEH, FHA y FA.[1,27]

Bióticos en la fórmula infantil

Varias fórmulas para el manejo de la APLV se complementan con probióticos, prebióticos —incluidos los análogos de HMO— o simbióticos —una combinación de prebióticos y probióticos—. Existe evidencia convincente de que la adición de estos bióticos tiene un impacto en la composición de la microbiota intestinal debido a que aumentan las bifidobacterias y los ácidos grasos de cadena corta, reducen el pH y disminuyen los patógenos potenciales. Además, acercan la composición del microbioma intestinal de los lactantes alimentados con fórmula a la de los alimentados con lactancia materna.

Los resultados secundarios sugieren un efecto inmunomodulador, pues disminuyen la inflamación, las infecciones y la prescripción

de antibióticos. Sin embargo, no se han demostrado beneficios adicionales en la eficacia de los hidrolizados con probióticos añadidos en el manejo de APLV. Tampoco está claro si estos bióticos mejoran el desarrollo de tolerancia oral, por lo que se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de estas intervenciones en lactantes con APLV.[1]

Dietas de eliminación de proteínas de leche de vaca

Los pacientes deben hacer dieta de eliminación tanto de leche como de productos lácteos y alimentos que contengan leche de vaca como ingrediente. Las PLV pueden recibir distintas denominaciones y todas deben ser conocidas por el paciente y su familia. Por lo tanto, se debe revisar cuidadosamente el etiquetado de los alimentos procesados.

El paciente, la familia y el entorno escolar deben recibir educación acerca de las medidas para evitar la leche de vaca y productos lácteos, así como reconocer y tratar adecuadamente las posibles reacciones adversas. Son necesarios controles dietéticos y nutricionales individualizados para asegurar un aporte adecuado de proteínas, calcio y vitaminas A y D, con un seguimiento periódico para asegurarse de que el crecimiento sea normal para la edad del paciente.

No es necesario eliminar la carne de res de la dieta. Aunque se ha observado sensibilización en casi el 30 % de los pacientes con APLV debido a la seroalbúmina bovina, la carne de res es bien tolerada. La *seroalbúmina* es una proteína termolábil que se desnaturaliza con altas temperaturas, por lo que los pacientes toleran la carne bien cocida.

Tampoco debe retrasarse el inicio ni la progresión de la alimentación complementaria.[23] La mayoría — de 70 a 80 %— de los pacientes con APLV toleran horneados con leche —pan, galletas, tortas y muffins—, por lo que, en caso de tolerancia adecuada, no deben ser retirados de la dieta. Si hay dudas acerca de la tolerancia, debe hacerse una prueba de provocación oral a horneados con leche bajo supervisión médica,

teniendo en cuenta las recomendaciones hechas anteriormente.[13] La inclusión de los productos horneados que contienen PLV en la dieta de los niños con APLV se asocian a mayor rapidez del consumo de leche líquida, pero no hay evidencia concluyente de que acelere el desarrollo de tolerancia a la leche cruda de vaca. [13]

APLV y medicamentos

En lactantes extremadamente sensibles a la leche de vaca se han descrito casos excepcionales de reacciones alérgicas tras la vacunación contra la difteria, tétanos y tosferina, probablemente como resultado de la contaminación con proteínas de la leche —medios de cultivo con caseinatos—, así como con la vacuna Sabin contra la poliomielitis. Dado que son casos extremadamente raros, esto no contraindica la vacunación con DPT en pacientes con APLV.

Algunos medicamentos que contienen como excipiente lactosa contaminada con proteínas de leche de vaca, y ciertos productos probióticos, pueden contener cantidades importantes de proteínas de la leche, con el riesgo de desencadenar reacciones adversas generalmente en pacientes muy sensibilizados. La mayoría de la lactosa que se utiliza como excipiente está purificada y no contiene trazas de proteína de leche de vaca.[23]

Inmunoterapia oral o inducción de tolerancia oral (ITO)

La ITO es un tratamiento prometedor para acelerar la tolerancia de las alergias alimentarias persistentes y graves en niños.[27] Debe realizarse en centros de referencia de alergología. Se limita a pacientes con APLV mediada por IgE y el objetivo principal es evitar las reacciones alérgicas por ingesta accidental de leche de vaca para prevenir la ana-

filaxia.[24] Se logra administrando dosis diarias de leche cruda que se aumentan progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento, a la vez que se va introduciendo una dieta libre de lácteos. Los niños con APLV persistente o con clínica de anafilaxia son los que presentan eventos adversos más graves durante el tratamiento, aunque son los que más se benefician de esta intervención.[24]

El principal problema de la ITO es la seguridad. El dolor abdominal crónico es el evento adverso más común. También se pueden presentar reacciones graves que, aunque son raras, pueden ser fatales. La esofagitis eosinofílica ocurre en alrededor del 5 % de los pacientes sometidos a este tratamiento.[27]

Se han evaluado otras rutas de inmunoterapia para APLV como la sublingual (SLIT) y epicutánea (EPIT) con resultados prometedores en ensayos clínicos. Ambas utilizan proteínas de leche de vaca en polvo y, en general, se asocian con efectos secundarios más leves.[13]

El *omalizumab* es un tratamiento alternativo a la evitación de PLV. Se utiliza solo o durante la ITO y en ambos casos su eficacia es alentadora. Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que produce un descenso en los niveles de IgE libre, disminución de los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI) del mastocito e inhibe la síntesis de IgE específica. De este modo, permite el aumento de la dosis de PLV a la que se produciría la reacción, lo que facilita la ITO al reducir el número de eventos adversos y su gravedad.[28]

Las últimas guías DRACMA de 2022 sugieren: a) usar ITO con leche de vaca cruda en aquellos paciente con APLV mediada por IgE confirmada que prefieran consumir cantidades controladas de leche en vez de evitar los efectos adversos de la ITO; b) no usar ITO con leche de vaca cruda en aquellos pacientes que prefieran evitar los efectos adversos de la terapia en vez de consumir cantidades controladas de leche; c) usar omalizumab en aquellos que inician ITO con leche de vaca cruda cuanto esté disponible; d) no usar inmunoterapia oral con

horneados con leche de vaca; y e) no usar inmunoterapia epicutánea fuera de un entorno de investigación.[30]

Seguimiento a largo plazo

Cuando se confirma el diagnóstico de APLV IgE mediada, se plantea una dieta de exclusión terapéutica de PLV con evaluaciones periódicas cada seis a doce meses, con pruebas cutáneas e sIgE.[31] Ser alérgico a horneados con leche, tener IgE específica a leche de vaca mayor a 50 KU/L e IgE específica a caseína alta y tener dermatitis atópica aumenta la probabilidad de una APLV más prolongada.[1]

El tiempo de reintroducción de la leche de vaca va a depender del tipo de alergia, la severidad y la edad del paciente. La disminución en los niveles de IgE específica aumenta la probabilidad de tolerancia a leche de vaca. Una disminución de más del 50 % a los 12 a 24 meses es un indicador pronóstico favorable de tolerancia. Se ha encontrado que un descenso en la IgE específica para leche del 75 y 90 % respecto a una medición previa, aumentan la posibilidad de tolerancia en 45 % a 66 %, respectivamente.[1,32,33]

Como la mayoría de los pacientes toleran horneados con leche, la reintroducción puede iniciarse con estos productos bajo supervisión médica. Aunque no está claro si el consumo de horneados con leche aceleraría el proceso de resolución de la alergia, la inclusión de estos productos en la dieta tiene efectos positivos en la nutrición y en la calidad de vida de los pacientes y su familia.[34]

Pese a que existen puntos de corte que pueden orientar el momento de la reintroducción y el tipo de provocación oral —horneados o leche—, se debe individualizar cada paciente teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la última reacción, su gravedad y la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas recientes a contactos mínimos o accidentales.[23]

Prevención de APLV

En la actualidad no hay evidencia para recomendar a las madres o lactantes dietas de eliminación o suplementos como probióticos para prevenir la alergia alimentaria. La lactancia materna sigue siendo el alimento más completo en los primeros meses de vida, pues ofrece beneficios tanto a la madre como al lactante.

Aunque las guías de la EAACI 2020 acerca de la prevención de alergia alimentaria sugieren que la suplementación con fórmulas lácteas durante la primera semana de vida aumenta el riesgo de desarrollar APLV, algunos estudios observacionales han sugerido que la introducción de pequeñas cantidades de fórmula láctea durante el primer mes de vida podría disminuir la probabilidad de desarrollo de APLV. Por lo tanto, esta área continúa en estudio.[13,35] En el momento no hay suficiente evidencia que sugiera que el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o a base de soya y su suplementación con prebióticos y probióticos puedan prevenir la APLV.[35,36]

Referencias

1. Vandenplas Y, Meyer R, Nowak-Wegrzyn A, Salvatore S, Venter C, Vieira MC. The Remaining Challenge to Diagnose and Manage Cow's Milk Allergy: An Opinion Paper to Daily Clinical Practice. Nutrients. 2023 nov 13;15(22):4762. doi: 10.3390/nu15224762.
2. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. Nutrients. 2021 Apr 30;13(5):1525. doi: 10.3390/nu13051525.
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2019 May 10;11(5):1051. doi: 10.3390/nu11051051.

4. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007 Sep;120(3):638-46. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014 Jan;69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305.
6. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K, Mills EN, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015 Aug;70(8):963-72. doi: 10.1111/all.12630.
7. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics. 2011 jul;128(1):e9-17. doi: 10.1542/peds.2011-0204.
8. Aquilante BP, Castro APBM, Yonamine GH, de Barros Dorna M, Barp MF, Martins TPDR, Pastorino AC. IgE-mediated cow's milk allergy in Brazilian children: Outcomes of oral food challenge. World Allergy Organ J. 2023 May 20;16(5):100781. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100781.
9. Olaya-Hernandez M, Vasquez LDM, Silva DL, Martinez-Betancur S, Guerra M, Arias O, Ramirez LF, Serrano CD. Food

allergy spectrum in the tropic: clinical and epidemiological profiles in a colombian hospital. A cross-sectional study. Front Immunol. 2023 Dec 19;14:1291275. doi: 10.3389/fimmu.2023.1291275.

10. Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Physiopathology of food allergies. Rev Alerg Mex. 2020 Jan-Mar;67(1):34-53. English. doi: 10.29262/ram.v67i1.731.
11. Jensen SA, Fiocchi A, Baars T, Jordakieva G, Nowak-Wegrzyn A, Pali-Schöll I, Passanisi S, Pranger CL, Roth-Walter F, Takkinen K, Assa'ad AH, Venter C, Jensen-Jarolim E; WAO DRACMA guideline group. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. World Allergy Organ J. 2022 Sep 15;15(9):100668. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100668.
12. Emmert V, Lendvai-Emmert D, Eklics K, Prémusz V, Tóth GP. Current Practice in Pediatric Cow's Milk Protein Allergy-Immunological Features and Beyond. Int J Mol Sci. 2023 Mar 6;24(5):5025. doi: 10.3390/ijms24055025.
13. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854. PMID: 37186333.
14. Martín Mateos MA. Alergia a proteínas de leche de vaca y huevo. In: Plaza Martín AM, ed. Tratado de Alergología Pediátrica. 3rd ed.; 2019:159-170.
15. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):642-72. doi: 10.1111/cea.12302.

16. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Dec;21(8):1127-34. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x.
17. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
18. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022;77(2):357-377. doi:10.1111/all.15032.
19. Kubota K, Nagakura K, Ejiri Y, Sato S, Ebisawa M, Yanagida N. Natural history of cow's milk allergy in children aged 6–12 years. Pediatric Allergy and Immunology. 2023;34(12). doi:10.1111/pai.14064.
20. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018;175(3):177-180. doi: 10.1159/000486311.
21. Kaczmarski M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. Adv Med Sci. 2013;58(1):22-30. doi: 10.2478/v10039-012-0053-3.
22. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2011 jul;128(1):125-131.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036.
23. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, et al. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-medi-

ated cow's milk allergy. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Sep-Oct;43(5):507-26. doi: 10.1016/j.aller.2015.01.003.

24. Valdesoiro Navarrete L, Boné Calvo J, Plaza Martín AM. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. Protoc diagn ter pediatr. 2019;2:207-15.
25. Jarvinen-Seppo K, Milk allergy: Clinical features and diagnosis. Uptodate. 2023.
26. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2023 Dec;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902.
27. Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. J Asthma Allergy. 2021 oct 21;14:1243-1256. doi: 10.2147/JAA.S276992.
28. Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2022 jun 1;22(3):181-187. doi: 10.1097/ACI.0000000000000823.
29. Fiocchi A, Barrio-Torres J, Dupont C, Howells HE, Shamir R, et al. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. World Allergy Organ J. 2022 Nov 17;15(12):100717. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100717.
30. Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A, Arasi S, Ansotegui I, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - XIV - Recommendations on CMA immunotherapy. World Allergy Organ J. 2022 Apr 23;15(4):100646. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100646.
31. Meyer R, Venter C, Bognanni A, Szajewska H, Shamir R, et al. WAO DRACMA Guideline Group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk

allergy. World Allergy Organ J. 2023 Jul 24;16(7):100785. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100785.

32. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004 Aug;114(2):387-91. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.032.
33. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. J Pediatr. 2004 feb;144(2):218-22. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.063.
34. Mehaudy R, Jáuregui MB, Vinderola G, Guzmán L, Martínez J, et al. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. Arch Argent Pediatr. 2022 jun;120(3):200-206. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.200..
35. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatr Allergy Immunol. 2021 jul;32(5):843-858. doi: 10.1111/pai.13496.
36. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006475. doi: 10.1002/14651858.CD006475.pub2.
37. Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. J Allergy Clin Immunol. 2024 Mar;153(3):576-594. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.918.
38. Rodríguez-González M, et al. Guía Mexicana de Alergia Molecular. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (s1): s1-s172.

Parte V

3.
Enfermedad celíaca

Carlos Cuadros

Introducción

La *enfermedad celíaca* (EC) en la actualidad es definida por la European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) como un trastorno sistémico de carácter inmunológico, causado por la ingesta de gluten y otras prolaminas relacionadas, que afecta a individuos genéticamente susceptibles —sistema HLA—, y se caracteriza por una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos —anticuerpos específicos— y enteropatía de grado variable.[1,2]

Dado su carácter sistémico, en la actualidad, el concepto de EC se ha ampliado y, aunque la enteropatía celíaca es la forma de expresión más conocida, esta enfermedad también puede manifestarse en la piel —dermatitis herpetiforme—, la mucosa oral —estomatitis aftosa recurrente—, las articulaciones —artritis—, el riñón —nefritis—, entre otras.[2] Esta amplia gama de formas de presentación es una de las principales causas del retraso diagnóstico de la enfermedad.

Epidemiología

En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de la EC gracias al avance en el conocimiento de la enfermedad y al desarrollo de métodos diagnósticos. Con la aparición de las pruebas serológicas, la epidemiología de la EC ha cambiado en los últimos años. La prevalencia más alta de EC reportada a nivel mundial es en el Sahara, África subsahariana (5,6 %), seguida de Oceanía (1,2 %), Europa (1 %), Estados Unidos (0,8 %), Asia (0,3 % – 0,7 %) y Brasil y Argentina (0,14 % – 0,60 %)3. Su prevalencia es mayor en pacientes con DMT1 (2,4 % – 16,4 %).[4]

La prevalencia en Colombia es desconocida, debido a que existen pocos estudios al respecto.[5] En una revisión sistemática y de meta-

rregresión realizada en Colombia, se concluye que la EC es una condición rara en los colombianos.[6] Las diferencias en la prevalencia de los alelos de susceptibilidad HLA y la diversidad en las prácticas nutricionales explicarían las variaciones entre las diversas poblaciones. Así, la alta prevalencia de la población del Sahara (1:18) es explicada por un abundante consumo de gluten, una alta prevalencia de DQ2 y DQ8, y el alto grado de consanguinidad en esa región.[3] Aunque la EC afecta a todos los grupos de edad, incluidos los ancianos, es cinco veces más frecuente en niños que en adultos, y la relación mujer-hombre es de 2:1.[2]

Fisiopatología

En la fisiopatología de la EC interactúan factores genéticos e inmunológicos en respuesta a factores ambientales, en los que el factor gatillo es la ingesta de gluten.

Factores genéticos

Se sabe que existe una predisposición genética en la EC, ya que los familiares de primer grado tienen un 20 % más de riesgo que la población general, y se ha descrito un riesgo de hasta el 75 – 80 % en gemelos homocigotos. Está bien establecida la asociación de la EC con los genes que codifican las moléculas HLA de clase II. Aproximadamente, un 90 % de los individuos celíacos expresan la molécula heterodímera DQ2, situada en la superficie de las células implicadas en la respuesta inmune y codificada por los alelos DQA1*05 – DQB1*02, en cis con DR3 (DRB1*03:01 – DQA1*05:01 – DQB1*02:01) o en trans en los heterocigotos DR5/DR7 (DRB1*11 – DQA1*05:05 – DQB1*03:01/DRB1*07 – DQA1*02:01 – DQB1*02:02). La mayor parte de los pacientes celíacos negativos para DQ2 portan la molécula DQ8 (DQA1*03 – DQB1*03:02).[1]

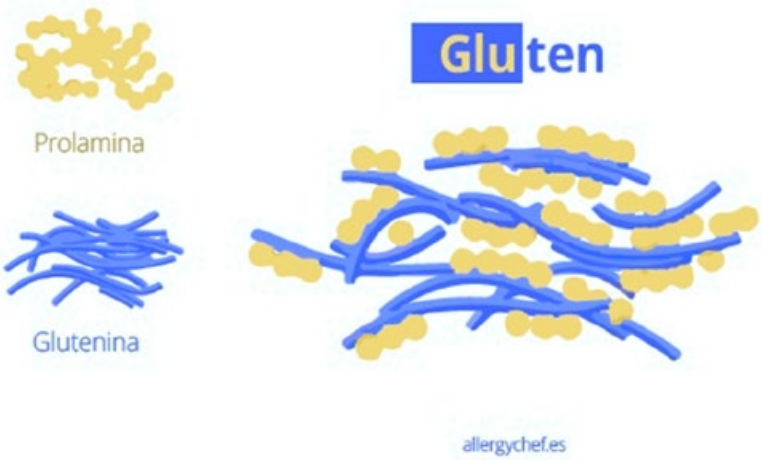
Sin embargo, la expresión de estos heterodímeros es una condición necesaria, mas no suficiente para el desarrollo de la EC, ya que están presentes en aproximadamente el 30 % de la población general y solo un 4 % desarrolla la enfermedad.[1] Esto refleja la necesidad de que coexistan otros factores implicados en el desarrollo de la EC.

Estudios genéticos recientes han establecido relación entre la EC y otras regiones del genoma humano distintas a las HLA, por lo general relacionadas con la expresión de genes implicados en la modulación de la respuesta inmune. Sin embargo, el papel de estos loci no-HLA aún no está bien determinado.

El gluten

El gluten está compuesto por prolaminas y gluteninas (figura 1). Se le atribuyen cualidades viscoelásticas únicas, que le confieren elasticidad a la masa de harina al mezclarla y amasarla con el agua, lo que permite obtener el volumen y la consistencia elástica y esponjosa del pan.[7] Las prolaminas están contenidas exclusivamente en las semillas de los cereales de secano, principalmente el trigo (gliadina: 69 %), pero también en la cebada (secalina: 46 – 52 %), el centeno (hordeína: 30 – 50 %), sus variedades e híbridos, y algunas variedades de avena (avenina: 10 – 15 %).[7]

Figura 1.
Composición del gluten



Tomado de Villarreal Garzón[7]

Factores inmunológicos

El ser humano no tiene prolil endopeptidasas, enzimas capaces de digerir las proteínas con alto contenido de prolinas, de tal forma que es incapaz de digerir adecuadamente el gluten sin tener enfermedad celíaca.[1,2] Esta digestión incompleta en los individuos de riesgo o que tienen enfermedad celíaca da lugar a fragmentos de gran tamaño, como el péptido 33-mer, que son capaces de atravesar el enterocito y la pared intestinal, y son sustrato de la *transglutaminasa tisular tipo 2* (TG2). Esta última es una enzima que está ampliamente distribuida en el organismo humano y que se encuentra en las fibras que rodean el músculo liso y las células endoteliales del tejido conectivo. En condición normal, esta interviene en el ensamblaje de la matriz extracelular y en los mecanismos de reparación tisular. Sin embargo, en los indivi-

duos celíacos, la TG2 modifica los aminoácidos de glutamina con carga positiva a ácido glutámico —glutamato, con carga negativa—, mediante un proceso de desamidación del péptido 33-mer, lo que da lugar a la formación de complejos entre el autoantígeno (TG2) y el péptido 33-mer desamidado.[8]

Solamente el cambio de carga de un aminoácido genera epítopos nuevos capaces de unirse de forma eficaz a las moléculas del complejo de histocompatibilidad HLA clase 2 DQ2 o DQ8, que se expresan en la superficie de las células intestinales presentadoras de antígeno. Estos son reconocidos por células T CD4+ —cooperadoras— de la lámina propia del intestino de pacientes celíacos.[8]

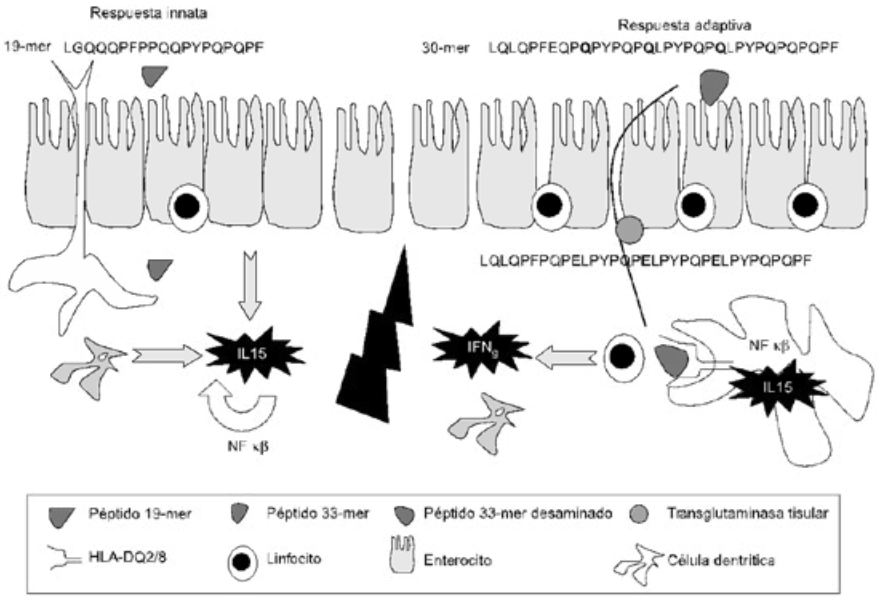
El estímulo de estas células T CD4+ específicas para determinados péptidos de la gliadina —sobre el complejo TG2-gliadina— actúa sobre los linfocitos B, los cuales producen anticuerpos frente a TG2 y gliadina, y citoquinas proinflamatorias —IFN gamma, interleucina-15— que favorecen la infiltración linfocitaria de la lámina propia y el epitelio, lo que condiciona la progresión a atrofia vellositaria (figura 2).[1,8] Este modelo explica por qué la mayoría de los pacientes celíacos son portadores de HLA-DQ2 (95 %) o, en su defecto, de DQ8. También expone la existencia de autoanticuerpos frente a antígenos tisulares, cuyos niveles fluctúan en función de antígenos de la dieta —gliadina—.[8]

Pero, además, hay un daño directo del epitelio intestinal por péptidos tóxicos, como el 19-mer, que estimulan la respuesta de inmunidad innata y activan los linfocitos intraepiteliales T CD8 y linfocitos *natural killer* (NK), que producen IL-15 e inducen la apoptosis de los enterocitos. Esto contribuye a la disfunción de la barrera epitelial y al aumento de la permeabilidad intestinal.[9]

Como factores ambientales gatillo implicados se han postulado las infecciones víricas, el efecto protector de la lactancia materna y el momento y modo de introducción del gluten en la alimentación complementaria. Sin embargo, no se ha podido establecer una clara relación de estos últimos.[3]

Figura 2.

Representación esquemática de la alteración de la inmunidad innata y adaptativa en la enfermedad celíaca



Tomado de Arranz y Garrote[3]

Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EC son múltiples y muy heterogéneas, lo que implica un alto índice de sospecha por parte del personal médico. Los síntomas varían según la edad de presentación, por lo que suelen agruparse según si se manifiestan en la infancia, la adolescencia o la edad adulta (tabla 1).

Los síntomas gastrointestinales continúan predominando en niños más pequeños. La sintomatología clásica incluye un síndrome de malabsorción con diarrea, vómitos, cambios del estado de ánimo, falta

de apetito, freno ponderal y retraso del crecimiento.[10] El abdomen prominente y los glúteos aplanados completan el aspecto característico de estos enfermos. Si la enfermedad evoluciona, pueden aparecer formas graves —crisis celíaca— con hemorragias cutáneas o digestivas —por defecto de vitamina K y otros factores dependientes de ella—, alteraciones hidroelectrolíticas y enteropatía perdedora de proteínas manifestada por desnutrición severa, edemas e hipoalbuminemia. Aunque las formas graves de estas manifestaciones en el pasado eran frecuentes, actualmente son menos comunes y las formas más leves son más prevalentes.[10]

Al contrario, el estreñimiento crónico de difícil manejo secundario a un retraso del tiempo de tránsito orocecal, posiblemente agravado por un trastorno de la función motora del tubo digestivo superior, puede ser una de las manifestaciones más frecuentes en niños.[11] Aunque se cree que normalmente la EC está asociada con pérdida de peso o falla de medro, algunos niños con EC inicialmente pueden tener sobrepeso u obesidad.[12] Las presentaciones menos comunes incluyen alteraciones electrolíticas agudas manifestadas con hipotensión y letargo, y la intususcepción recurrente ocurre con mayor frecuencia en niños con EC.[13]

También existen numerosas manifestaciones extraintestinales, las cuales son frecuentes en niños escolares y adolescentes. Los términos utilizados anteriormente de *típico* y *atípico* para describir síntomas gastrointestinales y extraintestinales, respectivamente, en la actualidad se consideran obsoletos y no se recomiendan.[10] Se cree que la naturaleza variable de las manifestaciones clínicas y el hecho de que la EC puede ser asintomática es la razón de la dificultad diagnóstica en esta enfermedad.

Una elevación leve de las transaminasas de dos a tres veces el límite superior normal es una manifestación de EC en edad pediátrica. Esta representa hasta el 12 % de los niños con hipertransaminasemia inexplicable.[14] Después de la instauración de una dieta sin gluten, los

pacientes afectados tendrán niveles normales de transaminasas dentro de cuatro a ocho meses.[14]

Se ha informado anemia comúnmente ferropénica entre el 12 % y el 69 % de los pacientes recién diagnosticados.[10] La falla de medro aislada como presentación inicial de la EC está bien descrita y puede encontrarse hasta en el 10 % de los niños estudiados por talla baja.[15]

La dermatitis herpetiforme (DH) se considera una presentación cutánea de la EC y es más común en adultos o adolescentes mayores. Se caracteriza por ampollas pruriginosas simétricas, con signo de nikolsky negativo, seguidas de erosiones, excoriaciones e hiperpigmentación, que afectan con mayor frecuencia la piel de los codos (90 %), rodillas (30 %), hombros, nalgas, región sacra y cara.[15] El diagnóstico de DH se basa en la demostración de depósitos de inmunoglobulina A (IgA) en las biopsias de piel. Otras manifestaciones incluyen hipoplasia del esmalte dental, úlceras aftosas recurrentes en la boca, baja densidad mineral ósea y artritis/artralgias.[10]

Adicionalmente, se pueden presentar manifestaciones neurológicas que incluyen cefalea, neuropatía periférica y epilepsia con calcificaciones occipitales.[10] Se han descrito casos con EC y epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos, en los que las convulsiones se controlan con una dieta sin gluten.[17] Se ha informado de adolescentes con EC con trastornos psiquiátricos que incluyen ansiedad, ataques de pánico recurrentes, alucinaciones, depresión y una mayor prevalencia de conductas suicidas. Existe cierta evidencia de que la dieta sin gluten mejora la depresión en adolescentes con EC.[10]

Tabla 1.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca

Niños	Adolescentes	Adultos
Síntomas		
• Diarrea • Anorexia • Vómitos • Dolor abdominal • Irritabilidad • Apatía • Tristeza • Laxitud • Introversión • Hipotonía	• Frecuentemente asintomáticos • Dolor abdominal • Cefaleas • Artralgias • Menarquia retrasada • Irregularidades menstruales • Estreñimiento • Hábito intestinal irregular • Incomodidad abdominal	• Dispepsia • Diarrea crónica • Dolor abdominal • Síndrome de intestino irritable • Vómitos • Estreñimiento • Astenia • Dolores articulares y óseos • Infertilidad • Abortos recurrentes • Parestesias • Tetania • Ansiedad • Depresión • Irritabilidad • Epilepsia • Ataxia
Signos y alteraciones analíticas		
• Malnutrición • Distensión abdominal • Hipotrofia muscular • Retraso pondoestatural • Ferropenia • Anemia ferropénica • Hipoproteinemia • Hipertransaminasemia	• Aftas orales • Hipoplasia del esmalte • Distensión abdominal • Debilidad muscular • Talla baja • Artritis • Osteopenia • Ferropenia • Anemia ferropénica • Hipertransaminasemia • Queratosis folicular • Pérdida de peso • Alteraciones de la piel y dentición	• Aftas orales • Malnutrición con o sin pérdida de peso • Edemas periféricos • Talla baja • Neuropatía periférica • Miopatía proximal • Ferropenia • Anemia ferropénica • Anemia megaloblástica • Hipertransaminasemia • Hipoesplenismo • Osteopenia • Disminución del tiempo protrombina • Déficit de ácido fólico • Déficit de vitamina B12

Estudios diagnósticos

En caso de sospecha de EC, se debería solicitar un estudio analítico que incluya:

- Hemograma: para valorar la existencia de anemia.
- Bioquímica sanguínea: puede mostrar ferropenia, hipertransaminasemia o hipoalbuminemia.
- Inmunoglobulina A (IgA) total: es importante su cuantificación, puesto que los anticuerpos más utilizados en la detección de la celiaquía son de tipo IgA, y la mayor tasa de falsos negativos son debidos a la coexistencia de un déficit selectivo de IgA.
- Estudio serológico: existen tres tipos de autoanticuerpos útiles en el diagnóstico de la EC, aunque no siempre está recomendado solicitar los tres.

1. Anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 (AAT) isotipo inmunoglobulina A (IgA): tienen excelente sensibilidad para el diagnóstico de EC (> 95 %). Su especificidad (90 %) es menor, porque pueden estar presentes a títulos bajos en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones. En los últimos años, este estudio ha estado ampliamente disponible a nivel mundial; es fácil su determinación por técnicas automatizadas de ELISA. Cuando los títulos están elevados diez veces su valor de referencia, la probabilidad de EC alcanza el 100 %.
2. Anticuerpos antiendomisio (AAE) isotipo IgA: los AAE se detectan por métodos de inmunofluorescencia indirecta en la *muscularis mucosae* del esófago de mono o en el cordón umbilical. Reconocen a la TG2. Son los marcadores serológicos más específicos para la EC (98 %), sin embargo, su sensibili-

dad es más baja (80 – 90 %) que la de los AAT. Su inconveniente es su alto costo y que es un estudio observador dependiente. Su presencia se relaciona estrechamente con el daño de la mucosa en los pacientes celíacos.

3. Anticuerpos antipéptidos de gliadina desamidada (anti-DGP) isotipos IgG e IgA: están dirigidos frente a péptidos inmunodominantes, producidos durante la digestión de la gliadina y desaminados en la submucosa intestinal. Tanto los IgG como los IgA presentan una sensibilidad del 80 al 95 % y una especificidad del 80 al 90 %.

Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN 2020 incluyen usar la determinación de AAT IgA para el estudio inicial de EC en todos los casos que presenten valores normales de IgA total, independientemente de la edad. Si existe elevación de dichos anticuerpos, se debe derivar al especialista y solicitar AAE en una nueva muestra. En caso de déficit de IgA total, se recomienda la determinación de autoanticuerpos de clase IgG de la AAT, que aumenta la eficacia diagnóstica.[18]

Para una correcta valoración de los resultados serológicos, es necesario tener en cuenta las siguientes premisas:[1]

- Es necesario conocer el nivel de IgA total, ya que un déficit selectivo de IgA puede condicionar falsos negativos en la determinación de anticuerpos de AAT IgA. Además, los niños menores de dos años pueden presentar una inmunodeficiencia transitoria que lleve también a esta situación.[7] En niños y adultos con lesión histológica inicial sin atrofia, o que consuman inmunosupresores o corticoides, los AAT IgA pueden ser negativos.
- Algunos test pueden dar falsos positivos en caso de parasitación —por ejemplo, por *Giardia lamblia*—, por lo que, si el paciente presenta diarrea crónica, es conveniente

realizar un estudio de parásitos en heces para descartar infestación intercurrente.

- Es importante conocer la ingesta de gluten diaria, ya que una baja ingesta puede ocasionar falsos negativos. Esto ocurre en los familiares que conviven con individuos celíacos o en pacientes que suprimen el gluten de forma voluntaria por asociación con los síntomas.
- Existen formas de EC seronegativa: pacientes con clínica compatible, haplotipo HLA de riesgo y lesión histológica característica, que revierten tras la retirada del gluten.
- Estudio genético: la determinación de los haplotipos HLA tipo II asociados a la EC (DQ2 o DQ8) tiene un valor limitado en su diagnóstico, ya que del 25 al 30 % de la población general tiene dichos genes sin tener la enfermedad. Lo que realmente nos da información es su negatividad —alto valor predictivo negativo—y permite excluir la EC con un 99 % de certeza. No obstante, la tipificación HLA no aumenta la precisión diagnóstica si el resto de los criterios se cumplen, por lo que no está indicado solicitarla en pacientes con AAT IgA positivo que requieran biopsia para el diagnóstico o en aquellos que cumplan "criterios diagnósticos sin biopsia". Es de utilidad solicitarlos en el estudio de los grupos de riesgo para descartar EC o estratificar su riesgo.[18]
- Estudio histológico (biopsia intestinal): la biopsia duodeno-yeyunal es considerada el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo de EC, la cual debe realizarse siempre antes de iniciar la dieta sin gluten (DSG). En la interpretación de los resultados debemos tener en cuenta que la lesión histológica de la EC se caracteriza por ser:
  - » Parcheada. Por lo que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico. Se recomienda tomar cuatro biopsias

del duodeno distal y al menos una a dos biopsias del bulbo duodenal.
    - » Heterogénea. El grado de lesión es variable y se suele establecer mediante la clasificación de Marsh: normal (0), lesión infiltrativa o enteritis linfocítica (1), hiperplásica (2), atrofia parcial (3a), atrofia subtotal (3b) y atrofia total (3c).
    - » No específica. Existen otras enfermedades en las que podemos encontrar distintos grados de atrofia duodenal o enteritis linfocítica, aunque en la mayoría de los casos un patólogo experto podrá establecer un diagnóstico diferencial.
- Respuesta clínica a la dieta sin gluten (DSG): mejoría clínica y analítica tras la exclusión de la ingesta de gluten confirma el diagnóstico de EC.
- Prueba de provocación: actualmente, la prueba de provocación solo es necesaria en los casos de diagnóstico dudoso, como individuos que presenten lesión histológica de bajo grado (Marsh 1) o individuos que no presentan haplotipo HLA de riesgo o con marcadores serológicos negativos. También será necesaria en aquellos individuos que hayan retirado el gluten sin un diagnóstico contundente de EC.

La cantidad de gluten a ingerir debería ser de unos 10 g de gluten al día —equivalente a cuatro rebanadas de pan— durante al menos dos semanas —si el paciente lo tolera, es recomendable mantener esta cantidad durante cuatro semanas—. En la infancia, la elevación de los autoanticuerpos junto con la recaída clínica tras la reintroducción del gluten permiten confirmar el diagnóstico sin necesidad de una nueva biopsia intestinal.[14]

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece con base en datos clínicos, serológicos, histológicos y estudio genético. Según los criterios diagnósticos de la ESPGHAN, publicados en 2012, la biopsia intestinal podía omitirse en una serie de casos seleccionados: niños y adolescentes sintomáticos con niveles de AAT diez veces por encima del límite superior de normalidad (LSN), AAE positivos y un haplotipo HLA compatible (DQ2 o DQ8).[19] Sin embargo, las últimas recomendaciones de esta Sociedad realizadas en 2020, que revisan estos criterios, amplían esta selección de casos y afirman que se puede realizar un diagnóstico de EC, sin necesidad de biopsia intestinal, en aquellos niños con títulos de AAT más de diez veces el LSN y con AAE positivos en otra muestra diferente, sin necesidad de que sean sintomáticos ni de solicitar el estudio genético.[18] No obstante, aunque el valor predictivo positivo de valores AAT mayores a diez veces el LSN es alto, este es menor en niños asintomáticos, y la omisión de la biopsia idealmente debería ser consensuada con la familia. En el resto de los casos, sigue siendo necesaria la realización de una biopsia de intestino delgado y obligatoria en la población adulta.

Sin embargo, los últimos lineamientos de NASPGHAN, publicados en el 2016, sugieren que, ante la falta de estandarización en los kits para la realización de serologías, sumado al bajo índice de sospecha de la EC en occidente y la necesidad de una dieta de por vida, es necesaria la realización de biopsia intestinal en todos los casos.[20]

El uso aislado de la DSG como herramienta diagnóstica sigue estando totalmente injustificado, ya que la respuesta a ella no es específica de la EC. Su retirada, de forma voluntaria o empírica, suele retrasar el proceso diagnóstico y condicionar la realización de más pruebas complementarias.

Tamizaje

Se han descrito grupos que tienen mayor riesgo de desarrollar EC que la población general. La recomendación actual en individuos asintomáticos es realizar cribado solo en aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo.

- Familiares de primer grado de individuos celíacos: la prevalencia en este grupo oscila entre el 10 y el 20 %. La presencia de dos miembros de la familia con la enfermedad aumenta tres veces el riesgo para el resto de la familia.
- Enfermedades asociadas a la EC: diabetes mellitus tipo I, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, déficit selectivo de inmunoglobulina A, enfermedad hepática autoinmune, síndrome de Turner, síndrome de Williams, enfermedad de Addison. Estas pueden preceder, manifestarse simultáneamente e incluso aparecer después del diagnóstico de EC. Una posible explicación de esta asociación podría ser que comparten algún mecanismo patogénico aún no explicado.

En estos casos, y en ausencia de síntomas, el tamizaje se podría iniciar solicitando el estudio genético de determinación de los haplotipos HLA tipo II asociados a la EC (DQ2 o DQ8). Solo en los pacientes portadores de DQ8 o DQ2 sería recomendable efectuar determinaciones periódicas de los marcadores serológicos, sin estar establecido hasta el momento un protocolo que señale la frecuencia con la que deberían repetirse.[18]

Diagnóstico diferencial

Existen otros cuadros clínicos relacionados con la ingesta de gluten que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la EC. En ellos, la sintomatología también depende de la ingesta del gluten y las mejora tras su retirada, aunque a veces se solapan y dificultan el diagnóstico diferencial. Las características diferenciales de cada cuadro clínico se exponen en la tabla 2.

- Alergia al trigo: reacción de hipersensibilidad, mediada o no por IgE, a proteínas del trigo.
- Sensibilidad al gluten (trigo) no celíaca: cuadro recientemente descrito en el que la ingesta de gluten o trigo —aún se desconoce cuál es el agente causal— provoca síntomas similares a los de la EC, pero esta se ha descartado.
- Intolerancia al gluten: cuadro caracterizado por la presencia de síntomas intestinales —diarrea, dolor y distensión abdominal, y estreñimiento— y extraintestinales —fatiga, pérdida de peso y cefalea—, que dependen de la cantidad de gluten ingerida.

Tabla 2

Características clínicas de los trastornos relacionados con el gluten[21]

Aspectos que valorar	**Alergia al trigo**	**Enfermedad celíaca**	**SG(T)NC**	**Intolerancia al gluten**
Clínica	Síntomas intestinales y extraintestinales que aparecen en minutos u horas tras la ingesta de trigo. Empeoran tras ejercicio.	Síntomas intestinales y extraintestinales que aparecen en horas, días o meses tras la ingesta de gluten.	Síntomas intestinales y extraintestinales que aparecen en horas o días tras la ingesta de gluten/ trigo.	Síntomas intestinales y extraintestinales que aparecen en horas o días tras la ingesta de gluten
	Pequeñas cantidades producen síntomas.	No hay correlación directa con la cantidad de gluten.	Relación entre síntomas y cantidad variable. Generalmente, mayor intensidad con mayores cantidades de trigo/gluten.	La intensidad de los síntomas depende de la cantidad de gluten.
	Mejoría de síntomas tras retirada del gluten/trigo. Reaparición de síntomas tras su introducción.			
HLA DQ2 o DQ8	No relacionado (30 % de la población general)	Presente en 99 %	Presente hasta 50 %	No se conoce
Serología	IgE elevada frente a componente del trigo.	AAT AAE AAG	AAG puede ser positivo (25 – 50 %). Resto de autoanticuerpos relacionados con EC negativos	Negativos
Prick test	Positivo	Negativo (no indicado)	Negativo	Negativo
Inmunidad	Alergia/anafilaxia	Innata y adquirida activada	Innata	No existen mecanismos inmunológicos
Histología	No enteropatía (no indicada biopsia)	Desde LIE con patrón característico a atrofia vellositaria total	Pueden tener LIE. Aumento de basófilos en lámina propia (ausencia de patrón de EC)	No hay enteropatía
Asociado a	Enfermedades alérgicas	Enfermedades autoinmunes	Sensibilidad a otros alimentos y otras	No se conocen
Reversibilidad	La desensibilización es posible.	Puede ocurrir. Mecanismos desconocidos.	Posible	Posible

Tratamiento

Dieta sin gluten (DSG)

El único tratamiento eficaz que conduce a la desaparición de los síntomas clínicos, la normalización de la mucosa intestinal y la prevención de las complicaciones de la enfermedad es la supresión de la dieta de todos los productos que contienen gluten, dentro de los cuales se incluyen las harinas de trigo y sus especies —trigo duro, espelta o trigo verde o salvaje, kamut, cuscús, escanda, farro—, cebada, centeno y sus híbridos —triticale obtenido de trigo y centeno—.[18,19,20,21] Se establece como límite máximo de contenido en gluten —para que un producto sea considerado sin gluten— 10 ppm para los alimentos naturalmente exentos de gluten y 100 ppm para los alimentos elaborados con almidón de trigo.[22]

Se desconoce la cantidad de gluten que un paciente con EC puede consumir sin perjuicio para su salud. Por ello, el objetivo ideal sería asegurar una ingesta de productos completamente exentos de gluten. En función de su contenido en gluten, los alimentos se pueden clasificar en tres categorías:[21] alimentos que lo contienen de forma natural; alimentos "sin gluten" (ASG), que son aptos para celíacos —aunque pueden contener hasta 20 ppm—; y alimentos que pudieran contenerlo o "muy bajos en gluten", que pueden contener hasta 100 ppm de gluten, entre los que se incluyen la mayoría de los productos procesados, los cuales deben ser evitados. El principal dilema para alcanzar este objetivo lo constituye la complejidad para detectar el gluten de forma rutinaria, especialmente en alimentos muy elaborados, junto al sobrecosto que ello conlleva. La espiga barrada acompañada de un código alfanumérico (figura 3) es el símbolo internacional de los alimentos sin gluten y actualmente está regulado por la Sociedad de Asociaciones de Celíacos de Europa (AOECS), quien delega la concesión de su uso y control. Adicionalmente, se deben revisar los etiquetados de

los medicamentos que se consuman, ya que pueden contener gluten como excipiente.

Figura 3.
Símbolo internacional de productos "sin gluten"



Estos productos pueden contener hasta 20 partes por millón, según establece el Reglamento Europeo (UE) N° 828/2014. Adaptado de Bouzas[23]

Es necesario aportar a la familia información acerca de cómo realizar correctamente una DSG, en la que se evite la contaminación cruzada y el consumo inadvertido de gluten o sus trazas (tabla 3). Para el individuo celíaco, la dieta recomendada debe estar basada en productos frescos que originariamente no contengan gluten y reducir, en lo posible, el consumo de alimentos manufacturados. Además, estos productos especiales para celíacos suelen tener bajo contenido en fibra, por lo que se aconseja aumentar el consumo de legumbres, hortalizas, verduras y frutas para subsanar este déficit y evitar alteraciones del hábito intestinal.

Actualmente, no existe suficiente evidencia para sustentar que una DSG tenga un efecto negativo sobre individuos sanos, pero una dieta rica en productos manufacturados "sin gluten" puede ser de peor calidad nutricional, ya que, para mejorar el aspecto y sabor de estos, se les suele añadir azúcares simples y aceites vegetales ricos en grasas saturadas, que predisponen a mayores índices de masa corporal y

riesgo metabólico, comparados con los individuos que llevan una dieta con gluten.[23]

Tabla 3.

Alimentos prohibidos y permitidos para los enfermos celíacos

Prohibidos	Pueden contener gluten	Sin gluten
• Harinas de trigo, centeno, avena, cebada, espelta. • Pan, bollos, pasteles, tortas, galletas, bizcochos y demás productos de pastelería elaborados con cualquiera de estas harinas. • Pastas, fideos, macarrones, tallarines, etc., y sémola de trigo. • Leches malteadas y chocolatadas —excepto las autorizadas—. • Infusiones y bebidas preparadas con cereales, cerveza, malta, agua de cebada, etc. • Productos manufacturados en los que entren en su composición cualquiera de las harinas citadas, por ejemplo: sopas de sobre, flanes y natillas preparadas, helados, pudin, caramelos. • En general, cualquier alimento preparado o manufacturado puede contener gluten; evitar los productos a granel.	• Fiambres: salchichas, mortadelas, otros embutidos, empanadas o pasteles de jamón o de carne, otros preparados de charcutería, patés diversos. • Queso fundido, queso en láminas, queso de bola, queso rallado; en general, quesos sin marcas de garantía. • Conservas. • Turrón, mazapán. • Cafés y té de preparación inmediata. • Colorantes: algunos colorantes alimenticios. • Caramelos, golosinas. • Medicamentos —especificado en el prospecto—.	• Leche de vaca y derivados —queso, mantequilla, nata—. • Leche de otras especies animales como cabra u oveja, así como sus derivados. • Carne, pescado, mariscos y huevos. • Verduras, frutas, hortalizas, tubérculos —patata—. • Arroz, maíz en forma de harinas y grano, palomitas. • Soya, harina de soya. Quinoa, mijo, amaranto. Trigo sarraceno —también llamado alforfón— sorgo y teff. • Legumbres: lentejas, garbanzos, alubias, frijol, alverja, etc. • Frutos secos. • Azúcar y miel. • Aceites, margarina —sin aditivos—. • Sal, vinagre, levadura sin gluten, pimienta, especias en general y hierbas aromáticas.

Manejo integral y de las deficiencias nutricionales

En el momento del diagnóstico, los pacientes con EC pueden presentar deficiencias nutricionales que precisen reposición.[21] Por ejemplo:

- Diarrea intensa y deshidratación. En algunos casos, es preciso una rehidratación endovenosa inicial. Si la EC debuta como síndrome de malabsorción, se puede valorar inicialmente reducir la lactosa de la dieta durante los primeros meses, para acelerar la recuperación sintomática.

- Ferropenia. Se recomienda la reposición de hierro por vía oral, aunque, en casos de atrofia vellositaria, la absorción oral puede ser pobre. En casos de anemia severa o ferropenia refractaria, puede ser necesaria la reposición por vía intravenosa.
- Osteopenia y osteoporosis. En los casos de EC no tratada, incluso en formas histológicamente leves, se recomienda una ingesta mínima diaria de 1500 mg de calcio, precisando, en ocasiones, suplementos orales de calcio y vitamina D.
- Otros déficits. En caso de presentar deficiencias de vitaminas, se recomienda la reposición de micronutrientes —vitaminas A, B, C y E— en forma de multivitamínicos. Se recomienda vigilar el déficit de ácido fólico, vitamina B12 y otros micronutrientes como cobre, zinc y magnesio.

Nuevas estrategias terapéuticas

Existen varias líneas de investigación en cuanto a terapias alternativas o coadyuvantes a la DSG. Algunas de ellas van dirigidas a la obtención de harinas sin capacidad inmunogénica o al desarrollo de agentes que activan el efecto tóxico del gluten en la luz intestinal.[21,22] Otros estudios se basan en la modulación de la respuesta inmune frente al gluten o en la investigación del papel de la microbiota y los probióticos en la EC. Todas estas terapias necesitan demostrar su eficacia y seguridad para poder ser aplicadas en la práctica clínica.[21,22]

Complicaciones

Los sujetos celíacos que no efectúan la dieta presentan mayor morbimortalidad, con un alto riesgo de desarrollar linfomas y carcinomas,

menor densidad ósea que condiciona un mayor riesgo de fracturas, hiperesplenismo funcional con mayor susceptibilidad de infecciones por gérmenes encapsulados, como el neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo. En aquellos pacientes con escasa adherencia a la DSG o cuando no se realiza un diagnóstico precoz, existe un mayor riesgo de aparición de complicaciones, descritas en la tabla 4. No obstante, se estima que a los cinco años de seguir una DSG de forma estricta, este riesgo se iguala en el paciente celíaco al de la población no celíaca.[24]

Tabla 4

Complicaciones de la enfermedad celíaca no tratada

Detención del crecimiento
Manifestaciones orales: aftas, defecto de esmalte, glositis atrófica
Hipoesplenismo
Manifestaciones hepáticas: elevación de transaminasas, esteatosis, etc.
Crisis celíaca
Esprúe colágeno
Infertilidad inexplicada
Insuficiencia pancreática exocrina
Osteopenia y osteoporosis
Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia, alteración en la coagulación
Yeyunoileitis ulcerativa crónica
Trastornos neurológicos: hipotonía, retraso en el aprendizaje, neuropatías, epilepsia con calcificaciones occipitales, etc.
Trastornos psiquiátricos: apatía, depresión, ansiedad, etc.
Colitis microscópica
Sobrecrecimiento bacteriano
Linfoma no Hodgkin
Elevación del riesgo de otros síndromes linfoproliferativos
Carcinomas digestivos de faringe, esófago, estómago y recto
Enfermedades autoinmunes y síndromes de solapamiento
EC refractaria con persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la dieta sin gluten

Seguimiento

Tras el diagnóstico, es necesario realizar un seguimiento clínico y paraclínico ambulatorio. Al tratarse de una patología crónica, el paciente celíaco debe recibir un seguimiento médico periódico de por vida. La primera consulta de seguimiento debe programarse tres meses después del diagnóstico y garantizar un fácil acceso al sistema de salud si la familia del paciente demanda un asesoramiento o resolución temprana de sus inquietudes sobre cómo llevar la dieta sin gluten, si hay compromiso del crecimiento, persistencia de los síntomas o complicaciones. Las visitas posteriores se pueden programar cada seis meses hasta la normalización de los niveles de AAT IgA, y posteriormente cada año.[22] Durante el seguimiento, se debe evaluar: [22]

1. Adherencia a la DSG. Los pacientes que toleran el consumo ocasional, sin síntomas aparentes, tienden a ser más incumplidores. Está demostrado que un asesoramiento adecuado sobre la DSG e informar detalladamente las consecuencias de la mala realización mejora el cumplimiento del paciente. Por este motivo, se recomienda en cada consulta médica interrogar esto y dar apoyo en aquellas cuestiones o dificultades que se tengan para la adecuada realización de la dieta.
2. Signos y síntomas gastrointestinales y extraintestinales. El tiempo de remisión de los síntomas tras iniciar la DSG es variable y dependerá del daño intestinal previo y de la edad del paciente. Los niños más pequeños suelen notar mejoría de los síntomas en las primeras semanas, mientras que en adolescentes y adultos la mejoría suele ser más lenta.
3. Evaluación antropométrica y de la velocidad del crecimiento. Por lo general, se produce una aceleración de la velocidad de crecimiento o *catch up* durante el primer año de la DSG. Sin embargo, aquellos adolescentes que hayan finalizado su

desarrollo puberal y óseo antes del diagnóstico pueden permanecer con una talla adulta más baja.

4. Evaluación serológica. AAT IgA se utiliza para evaluar la curación de la mucosa del intestino delgado. Los pacientes con déficit selectivo de IgA deben ser seguidos con IgG. La normalización de los autoanticuerpos dependerá de los valores iniciales, pero suele conseguirse de los seis a doce meses tras iniciar la dieta. La recuperación de la mucosa intestinal puede tardar hasta uno o dos años.
5. Evaluación de la bioquímica nutricional. Se debe realizar un hemograma completo, hierro, vitamina B12, vitamina D 25-hidroxi y aminotransferasas al momento del diagnóstico. Cualquier anomalía debe ser seguida y las deficiencias corregidas hasta la normalización. Si las anomalías persisten, se deben investigar adecuadamente diagnósticos adicionales.
6. Evaluación de enfermedad tiroidea. Se sugiere seguimiento periódico de TSH, T4 libre y, en caso de encontrar alteraciones de la función tiroidea, realizar anticuerpos tiroideos, debido al riesgo de síndrome de solapamiento con tiroiditis autoinmune.
7. Niveles de anticuerpos contra el virus de hepatitis B. Pueden medirse en pacientes previamente inmunizados. Se debe administrar una dosis de refuerzo si hay niveles inadecuados.
8. No se recomienda el examen de rutina de la densidad ósea.
9. En caso de no respuesta a la DSG, definir los pacientes con EC no respondedora a la DSG y EC refractaria:
    - » EC no respondedora a DSG: es aquella cuya sintomatología o alteraciones analíticas no presentan mejoría a pesar de haber indicado una DSG de forma estricta durante, al menos, seis a doce meses. En esta situación, es necesario realizar una búsqueda intencionada de fuentes ocultas de gluten en la dieta o de transgresiones mínimas, ya que ambas situaciones explican la mayoría

de los casos. Si no se logra identificar una causa dietética, será preciso revisar los criterios que permitieron establecer el diagnóstico de EC. Si aun así sigue existiendo una sospecha clínica bien fundamentada, a veces es necesario realizar una nueva biopsia intestinal para valorar cambios en la mucosa tras la exclusión del gluten.

» EC refractaria: ausencia de respuesta clínica e histológica, por al menos doce meses desde el inicio de una DSG, una vez asegurada una correcta adherencia a ella. Ocurre aproximadamente en un 10 % de los casos y es extremadamente rara en los niños.

Referencias

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):141–56. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
3. Arranz E, Garrote JA. Inmunología de la enfermedad celíaca. Gastroenterol Hepatol. 2010 nov;33(9):643-51. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.11.003
4. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac disease and diabetes: when to test and treat. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(2):175-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001388.
5. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, Agmon-Levin N, Arango MT, et al. Prevalence of celiac disease in

Latin America: a systematic review and meta-regression. PLoS One. 2015;10(5):e0124040. doi: 10.1371/journal.pone.0124040

6. Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera A, Matallana-Rhoades AM, et al. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. Colomb Med (Cali). 2018;49(4):273-79. doi: 10.25100/cm.v49i3.3650
7. Villarreal Garzón RM. Alergia al gluten: Un problema poco conocido [Internet]. Actitud Saludable; 2018 [citado 2024 sep 22]. Disponible en: https://actitudsaludable.net/alergia-al-gluten/
8. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. Semin Immunol. 2015 Sep;27(5):343-52. doi: 10.1016/j.smim.2015.11.001.
9. Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. J Exp Med. 2006;203:1343–55. doi: 10.1084/jem.20060028.
10. Hill ID , Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 jul;63(1):156-65. doi: 10.1097/MPG.0000000000001216.
11. Cucchiara S, Bassotti G, Castellucci G, et al. Upper gastrointestinal motor abnormalities in children with active celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:435-42. doi: 10.1097/00005176-199511000-00011.
12. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. Nutrients 2014;6:207-20. doi: 10.3390/nu6010207.
13. Reilly NR, Aguilar KM, Green PH. Should intussusception in children prompt screening for celiac disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:56-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826a1099.
14. Vajro P, Paolella G, Maggiore G, et al. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:663-70. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828dc5c5.

15. Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:S137-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f1dd66.
16. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. J Am Acad Dermatol 2011;64:1017-24. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.777.
17. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. J Am Acad Dermatol 2011;64:1027-33. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.776.
18. Jimenez J, Loveridge-Lenza B, Horvath K. Celiac Disease in Children. Pediatr Clin North Am. 2021 Dec;68(6):1205-1219. doi: 10.1016/j.pcl.2021.07.007. PMID: 34736585.
19. Bolia R, Thapar N. Celiac Disease in Children: A 2023 Update. Indian J Pediatr. 2024 May;91(5):481-489. doi: 10.1007/s12098-023-04659-w. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37289309.
20. Benelli E, Zin A, Martelossi S. Celiac disease in children. Minerva Pediatr. 2019 Feb;71(1):39-46. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05366-5. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30021413.
21. Coronel-Rodríguez C, Romero-Pérez AS, Guisado-Rasco MC. Enfermedad celiaca. Pediatr Integral 2019;XXIII(8):392–405.
22. Mearin Ml, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 Sep 1;75(3):369-386. doi: 10.1097/MPG.0000000000003540.
23. Bouzas L. Enfermedad celíaca. Pediatr Integral [Internet]. 2019 dic [citado 2024 Sep 22];XXIII(10):740-6. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-12/enfermedad-celiaca-2/
24. Cohen ME, Jaffe A, Strauch CB, et al. Determinants of follow-up care for patients with celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2018;52:784–8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000851.

Parte V

4.

Manifestaciones gastrointestinales de los errores innatos de la inmunidad

Natalia Vélez Tirado

Introducción

Los *errores innatos de la inmunidad* (EII), antes llamados *inmunodeficiencias primarias,* son un grupo de desórdenes heterogéneos en donde hay una disfunción del sistema inmune que aumenta la susceptibilidad a infecciones, alergias, autoinmunidad y cáncer. En este momento se conocen más de 450 genes que predisponen el cuerpo a este tipo de patologías.[1] Si se evalúa cada EII de forma aislada, son enfermedades muy raras; sin embargo, en conjunto, la prevalencia estimada en Estados Unidos puede ser de 1:1200 personas.[2]

El tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (TGI) es tal vez el órgano linfoide más grande del cuerpo, pues el TGI, al ser un mediador entre el cuerpo y el medio ambiente, requiere una regulación fisiológica estricta: debe tener la capacidad de absorber nutrientes, tolerar antígenos dietarios y componentes moleculares de la microbiota, pero también debe asegurar la defensa frente a diferentes patógenos.[3]

A continuación, se explican las manifestaciones gastrointestinales de los EII mediante la susceptibilidad a infecciones, la autoinmunidad, las manifestaciones hepáticas, las neoplasias, las alergias y, finalmente, la piel y las faneras.

Tabla 1.

Banderas rojas para sospechar error innato de la inmunidad

Consanguinidad o endogamia	Aumenta el riesgo de enfermedades autosómicas recesivas.
Falla al manejo con inmunosupresores usuales	Pacientes con IBD que, al inicio del tratamiento, presentan infecciones graves o recurrentes.
Requerimiento de > 1 línea de antibiótico	No logran resolver la infección con primera línea y requieren dos a tres antibióticos.
Gérmenes atípicos u oportunistas	Por ejemplo, micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, citomegalovirus, etc.
Autoinmunidad de inicio temprano	Antes de los seis años.
Pobre respuesta a terapias convencionales	Por ejemplo, IBD que no mejora con el uso de infliximab.
Hallazgos histopatológicos anormales	Pacientes que no cumplen criterios completos para ninguna enfermedad.
Necesidad de nutrición parenteral	Paciente que con cada exacerbación de la enfermedad requiere nutrición parenteral para lograr recuperar el peso.
Afección de faneras	Distrofia ungueal, alteraciones del pelo, lesiones en la piel.
Complicaciones perianales	Enfermedad perianal o fístulas.
Manifestaciones extraintestinales	Tumores o cáncer, poliautoinmunidad, alergia grave o refractaria, granulomas.
Alteraciones en los exámenes de laboratorio	Linfopenia, neutropenia, trombocitopenia con volúmenes plaquetarios bajos, niveles anormales de inmunoglobulinas.

IBD*: inflammatory bowel disease*

Susceptibilidad a infecciones

En los pacientes con defectos graves de los linfocitos T, la presencia de diarrea crónica, prolongada o recurrente, por norovirus y rotavirus es un síntoma cardinal. Habitualmente, compromete la absorción de nutrientes y favorece la desnutrición crónica de estos pacientes.[4] Es usual encontrar la *Candida albicans* colonizando la cavidad oral, el intestino y la piel, lo cual se evidencia clínicamente como candidiasis

oral o *muguet* y dermatitis del pañal.[5] La panhipogammaglobulinemia, pero especialmente la hipogammaglobulinemia A, independiente de su etiología, favorece las infecciones por *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, norovirus, *Salmonella* y *Shigella*; la deficiencia de IgM se asocia a infección crónica por *Campylobacter* spp.[6]

Los defectos cuantitativos y funcionales de los neutrófilos afectan de forma profunda al TGI. Uno de los principales órganos de choque es el hígado. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) desarrollan abscesos hepáticos recurrentes por *Staphylococcus* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp. y *Aspergillus* spp. Este último es tal vez el germen aislado con mayor frecuencia y actualmente la mayor causa de mortalidad.[7] Los pacientes con absceso hepático debutan con fiebre, dolor abdominal y síntomas constitucionales; en la ecografía describen abscesos multilobulados con tejido de granulación; en las imágenes de control más del 30 % va a tener calcificaciones en las áreas en donde ha tenido abscesos.[8] Los pacientes con EGC que reciben inmunosupresión por disregulación inmune concomitante presentan con mayor frecuencia infecciones por microorganismos entéricos que en condiciones usuales no se esperaría encontrar.

Autoinmunidad

Enfermedad inflamatoria intestinal

La *enfermedad inflamatoria intestinal* —IBD, por sus siglas en inglés: *inflammatory bowel disease*— es un desorden crónico, autoinmune e idiopático que se caracteriza por dolor abdominal y diarrea crónica.[9] Su clasificación depende del área del TGI que esté comprometida. En el caso de la colitis ulcerativa, la inflamación está restringida al colon. En la histología se evidencia inflamación limitada a la mucosa y suele acompañarse de abscesos crípticos. Por otro lado, la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier porción del intestino, característicamente

el íleo terminal, y causar dolor abdominal y compromiso nutricional.[10] En los pacientes con EII que cursan o debutan con IBD casi siempre el diagnóstico final es enfermedad inflamatoria no clasificada (IBDu) debido a que no cumplen criterios completos para colitis ulcerativa ni para Crohn. Actualmente, se sabe que alrededor del 20 % de los pacientes con síntomas similares a la IBD pueden tener un defecto monogénico.[11]

La IBD se puede clasificar en pediátrica —si empieza antes de los 17 años—, de inicio temprano —si aparece entre los 6 y los 17 años; EOIBD, por sus siglas en inglés— y de inicio muy temprano —si aparece antes de los 6 años; VEOIBD, por sus siglas en inglés—[12]. Este último grupo corresponde únicamente al 1 % de los pacientes. Finalmente, están los pacientes con IBD infantil —cuando la enfermedad se presenta antes de los 2 años—[13] y los pacientes con IBD neonatal —si los síntomas aparecen en los primeros 28 días de vida—.[11]

La prevalencia de IBD en los diferentes grupos etarios puede variar según la región geográfica. Por ejemplo, en Arabia Saudi, Al-Hussaini reportó una tasa de VEOIBD del 9 % asociado principalmente a la alta tasa de consanguinidad del país.[14] Al respecto, Kwan Yeon Kim et al. publicaron en 2018 el análisis de una cohorte de 230 pacientes menores de 18 años con EOIBD en Korea, de los cuales el 7,8 % (18) tenía origen monogénico de su enfermedad. De ellos, el 27,8 % se clasificaba como IBDu, el 79,2 % como enfermedad de Crohn, y ninguno como colitis ulcerativa.[15] Además de eso, describieron ciertas características que permiten diferenciar el origen monogénico en IBD. Por ejemplo, los pacientes con EII tenían peso y talla por debajo del percentil 3 ($p < 0,005$), en comparación con los pacientes con IBD no monogénica. El PCDAI al inicio del seguimiento era mayor en el grupo de IBD monogénica, y además era más probable que requirieran hospitalización y cirugía.[15]

La presentación de la IBD monogénica se asocia a un fenotipo característico que, clásicamente, muestra mayor resistencia a la tera-

pia farmacológica y un aumento en la necesidad de manejo quirúrgico.[15] Además, tiene una mayor asociación con pubertad tardía y falla del medro.[12] La valoración histológica de las biopsias de endoscopia y colonoscopia es fundamental para dirigir la sospecha diagnóstica. Por ejemplo, los pacientes con IPEX (inmuno disregulación, poliendocrinopatía enteropatía ligada al X) se caracterizan por presentar atrofia de vellosidades, con un infiltrado mixto de linfocitos, plasmocitos, neutrófilos y eosinófilos. En el caso de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), hay ausencia de células plasmáticas en la mucosa de TGI.[16]

Los neutrófilos cumplen un rol inmunomodulador en el tejido; por lo tanto, los pacientes con defectos en los neutrófilos presentan una enfermedad similar a la IBD, con gran prevalencia de colitis, estenosis, fístulas perianales, fisuras, granulomas y obstrucción. También se ha reportado la presencia simultánea de esofagitis eosinofílica en algunos pacientes con EGC.[7]

En los últimos años se ha hecho énfasis en la importancia de la microbiota en los pacientes con IBD. Se sabe que los pacientes con IBD de origen multifactorial tienen disbiosis y disminución en la diversidad de la microbiota intestinal. Esto promueve la inflamación y favorece el aumento de la permeabilidad intestinal.[9] Se podría asumir que en los pacientes con IBD de origen monogénico sucede lo mismo, ya que estos son pacientes que han recibido diversos ciclos de antibiótico y suelen tener hospitalizaciones prolongadas; sin embargo, en un porcentaje no despreciable de EII, hay contraindicación para el uso de probióticos por el riesgo de translocación y bacteriemia. En este momento no existen recomendaciones para el manejo de la disbiosis en pacientes con EII, por lo que este es un campo prometedor para investigar.

Enteropatía autoinmune

La *enteropatía autoinmune* (EA) es una condición caracterizada por diarrea intratable que no responde a la restricción alimentaria. En ella hay evidencia de autoinmunidad, malabsorción, alteraciones electrolíticas y falla del medro.[17] La EA se considera una enfermedad rara con una incidencia menor a 1:100 000 individuos. En más del 80 % de los casos de EA los pacientes presentan manifestaciones extragastrointestinales como hipotiroidismo, hepatitis autoinmune, artritis reumatoide e incluso eczema.[17] La fisiopatología no está completamente descrita, pero se cree que hay una presentación anormal de autoantígenos a los linfocitos T, lo cual lleva a una respuesta celular que termina en la destrucción de los enterocitos. El diagnóstico se realiza principalmente mediante la combinación de sospecha clínica y hallazgos histológicos en el intestino delgado.[18] Es posible apoyarse en la toma de autoanticuerpos, especialmente los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos microsomales, anti-hígado/riñón (anti-LKM) y antimúsculo liso (anti-SMA); sin embargo, estos pueden estar negativos y el paciente aun así tener una EA. Los anticuerpos con mayor asociación con EA son los antienterocitos y los antigoblet, aunque estos no son un requisito para hacer el diagnóstico.[18]

Existen cuatro categorías histológicas en EA. Entre ellas, la atrofia de las vellosidades duodenales y la presencia de células plasmáticas son un hallazgo común. La EA con hallazgos similares a la celiaquía se caracteriza por atrofia de vellosidades y aumento en los linfocitos intraepiteliales. La duodenitis crónica activa se presenta por infiltrados inflamatorios en la lámina propia y criptitis neutrofílica. La histología se asemeja a una enfermedad de injerto contra el huésped y se asocia a apoptosis de las células epiteliales. Y, finalmente, está el tipo mixto, en la que hay infiltrados inflamatorios de la lámina propia.[17]

Tabla 2.

Variantes asociadas a enteropatía autoinmune de origen monogénico

Variantes asociadas a enteropatía autoinmune de origen monogénico	Variantes asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano de origen monogénico
FOXP3 AIRE STAT5b CD25 STAT1 CTLA-4 ITCH	IKBKG CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4 ICOS CD40L CTLA4, LRBA BIRC4 IL-10, IL-10R TTC7 WAS

Variantes asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano de origen monogénico.

Manifestaciones hepáticas y hepatobiliares

El hígado es un órgano de choque en diferentes EII. En el caso de la IDCV, hasta el 10 % de los pacientes pueden tener algún grado de compromiso hepático. La alteración más frecuente es la hiperplasia nodular regenerativa, la cual lleva a hipertensión portal no cirrótica o a cirrosis hepática.[4] Otros hallazgos frecuentes son la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmune y la cirrosis biliar primaria. En estos pacientes, el hiperesplenismo es una complicación desafortunada, ya que lleva a secuestro celular —neutropenia y trombocitopenia—, lo que aumenta el riesgo de sangrado e infecciones.[4]

Los defectos predominantes de los linfocitos T también se asocian a compromiso hepático frecuente, como es el caso del síndrome de Omenn, la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o el síndrome linfoproliferativo ligado al X. En estos casos, la falla hepática fulminante puede ser la manifestación inicial de EII.[19] En el síndrome de hiper-IgM ligado al X por deficiencia de CD40L, una de las manifestaciones más temidas es la presencia de colangitis esclerosante, la cual

tiene una alta asociación con la infección por *Cryptosporidium* spp., incluso en ausencia de aislamiento microbiológico.[19]

Riesgo de malignidad y neoplasias

Debido a la disfunción en la vigilancia inmunológica, los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de presentar neoplasias respecto a la población general. Actualmente, se sabe que las neoplasias son la segunda causa de mortalidad en estos pacientes.[20] En el caso particular de la IDCV, los pacientes tienen un riesgo aumentado diez veces de presentar cáncer gástrico.[4] En el caso de los pacientes con síndrome de hiper IgM ligado al X, se ha reportado con cierta frecuencia el desarrollo de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma.[19] Nicola et al. describen una cohorte de pacientes con EII en quienes realizaron endoscopia y colonoscopia con biopsias, y encontraron un alto porcentaje de adenomas tubulares e hiperplasia nodular regenerativa, la cual se cree que es un factor de riesgo para el desarrollo de linfoma intestinal.6 Desafortunadamente, en este momento no existen recomendaciones para el tamizaje de cáncer en este grupo de pacientes. Algunos grupos sugieren que en la población con IDCV se debe realizar colonoscopia cada cinco años por el alto riesgo de malignidad, aunque en la práctica clínica esto pocas veces se realiza.[6]

Alergia

La alergia alimentaria caracteriza algunos EII con reportes de alergia mediada por IgE y de enfermedad eosinofílica del tracto gastrointestinal. El *síndrome de Wiskott Aldrich* (WAS) es una inmunodeficiencia combinada caracterizada por trombocitopenia, presencia de plaquetas pequeñas, dermatitis atópica de diferente severidad e infecciones

recurrentes.[21] Aunque más del 70 % de los pacientes con WAS debuta con sangrado gastrointestinal debido a la trombocitopenia, un porcentaje de los pacientes tiene alergia alimentaria concomitante.

Existen diferentes defectos monogénicos asociados con mayor riesgo de alergia alimentaria como la deficiencia de DOCK8 (*Dedicator of Cytokinesis 8*), la cual se caracteriza por la presencia de dermatitis atópica grave, eosinofilia periférica y en tejido, y alergia alimentaria múltiple —mediada y no mediada por IgE—, asociada a infecciones recurrentes, particularmente verrugas virales cutáneas generalizadas.[22]

Tran et al. revisaron la USIDNET (U.S. *Immunodeficiency Network*) y encontraron 74 pacientes con EII y con enfermedad eosinofílica del tracto gastrointestinal concomitante. De este grupo, 61 pacientes (82,4 %) tenían esofagitis eosinofílica (EoE) y 13 pacientes (17,5 %) tuvieron enfermedad eosinofílica diferente a EoE —gastritis, enteritis y colitis—. Lo anterior sugiere que la presencia de un EII no excluye la posibilidad de enfermedad eosinofílica del tracto gastrointestinal, a pesar de que esto es más frecuente en la IDCV.[3]

Afección de faneras

Debido a que las EII son en su mayoría defectos monogénicos, las manifestaciones suelen ser multisistémicas. Por lo anterior, siempre al valorar un paciente se debe examinar de forma dirigida la cavidad oral, el tipo, la calidad y la pigmentación del pelo y, finalmente, se deben revisar las uñas de manos y pies.

Los hallazgos del examen físico de la cavidad oral brindan información fundamental sobre la posible etiología del EII. En el caso de los pacientes con deleción de 22q11.2 es frecuente encontrar malformaciones anatómicas de las piezas dentales, hipoplasia del esmalte dental y caries.[23] En el síndrome de hiper-IgE por pérdida de función de STAT3, la característica clínica es la presencia de dientes retenidos o

con caída tardía. Los pacientes con disqueratosis congénita se caracterizan por taurodontismo y leucoplaquia hasta en un 65 % de los casos, alteración que los predispone a desarrollar carcinoma orofaríngeo.[23]

Por su parte, los pacientes con deficiencia de NEMO presentan *hipodoncia,* dientes cónicos, pelo delgado y escaso, así como xerodermia, piel delgada y ausencia de glándulas sudoríparas, por lo cual no presentan sudoración. Estos pacientes se manifiestan con colitis grave de inicio temprano.[24] Finalmente, los pacientes con defectos cuantitativos graves de los neutrófilos —como la neutropenia congénita severa— se caracterizan por presentar abscesos dentales que pueden aparecer con la erupción dental, úlceras orales y enfermedad periodontal grave.[23]

Aproximación diagnóstica

La valoración inmunológica puede llegar a ser compleja y a requerir exámenes de laboratorio altamente especializados. Sin embargo, la primera aproximación se debe realizar mediante la evaluación del hemograma, el cual está disponible en todos los centros de salud del país. En el hemograma es importante revisar los valores absolutos de los recuentos celulares, y tener en cuenta que son anormales los recuentos de neutrófilos menores de 1500, de linfocitos menores de 3000 para niños menores de 2 años, y menores de 1500 para mayores de 2 años.

En el caso de encontrar trombocitopenia —niveles menores de 150 000—, es fundamental evaluar el volumen plaquetario medio, ya que un valor por debajo de 7 es altamente sugestivo de síndrome de Wiskott-Aldrich. Por su lado, la anemia puede ser multifactorial: baja ingesta, ferropenia o enfermedad crónica. Sin embargo, siempre se debe descartar la etiología hemolítica. La medición de inmunoglobulinas incluye la IgG, M, A y E. No es necesario tomar la IgD, a no ser que se esté sospechando en deficiencia de *mevalonato cinasa*, el cual es un síndrome autoinflamatorio.[25]

En la evaluación de las inmunoglobulinas es anormal tanto tener deficiencia como tener exceso, por lo cual se sugiere siempre revisar los valores normales según la edad del paciente.[4] El resto de los laboratorios se solicitarán según la sospecha diagnóstica. Por ejemplo, para un paciente con antecedente de absceso hepático y con enfermedad perianal grave, es razonable solicitar un test de dihidrorodamina para descartar enfermedad granulomatosa crónica. Por otro lado, si el paciente ha tenido infecciones rinosinusales y pulmonares, y tiene evidencia de atrofia de vellosidades duodenales con ausencia de células plasmáticas, se debe sospechar una IDVC y, por lo tanto, solicitar títulos de anticuerpos frente a antígenos proteicos y polisacáridos.

Actualmente, se sugiere la realización temprana de un estudio genético, ya que, cuando se identifica un defecto monogénico, es posible dirigir la terapia farmacológica, dar un pronóstico y ofrecer asesoría genética. Sin embargo, los resultados de los estudios genéticos —panel genético, exoma clínico o genoma— deben ser interpretados por personal capacitado, ya que un hallazgo positivo no necesariamente hace el diagnóstico y, en algunos casos, —como en IKBK y BIRC4— un resultado negativo no descarta la enfermedad. Por lo anterior, siempre se recomienda un trabajo conjunto de gastroenterología e inmunología pediátrica.

Conclusiones

El TGI es un sistema que contiene abundante tejido linfoide, el cual está afectado con frecuencia por EII. Esto hace que, en ocasiones, las manifestaciones gastrointestinales precedan el diagnóstico de EII. Es fundamental que el gastroenterólogo pediatra sospeche de forma temprana estas enfermedades, ya que el diagnóstico etiológico impacta en el manejo que requiere cada paciente. La clave del éxito es siempre trabajar en equipo buscando lo mejor para los niños y sus familias.

Referencias

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
2. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27(5):497-502. doi:10.1007/s10875-007-9103-1
3. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, Holland SM, Villa A, Cassani B. The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. J Autoimmun. 2019;98:132-148. doi:10.1016/j.jaut.2019.01.008
4. Hashash JG, Squire J, Francis FF, Binion DG, Cross RK, Farraye FA. An Expert Opinion/Approach: Clinical Presentations, Diagnostic Considerations, and Therapeutic Options for Gastrointestinal Manifestations of Common Variable Immune Deficiency. Am J Gastroenterol. 2022;117(11):1743-1752. doi:10.14309/ajg.0000000000002027
5. Justiz-Vaillant AA, Gopaul D, Akpaka PE, Soodeen S, Arozarena Fundora R. Severe Combined Immunodeficiency-Classification, Microbiology Association and Treatment. *Microorganisms*. 2023;11(6):1589. doi:10.3390/microorganisms11061589
6. Nicola S, Cinetto F, Della Mura S, et al. The importance of endoscopy with biopsy: real-world evidence of gastrointestinal involvement in primary immunodeficiency in two main northern italian centres. Biomedicines. 2023;11(1):170. doi:10.3390/biomedicines11010170
7. LaBere B, Gutierrez MJ, Wright H, et al. Chronic granulomatous disease with inflammatory bowel disease: clinical presentation, treatment, and outcomes from the USIDNET registry. J Aller-

gy Clin Immunol Pract. 2022;10(5):1325-1333.e5. doi:10.1016/j.jaip.2021.12.035

8. Yang AH, Sullivan B, Zerbe CS, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of chronic granulomatous disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(5):1401-1416. doi:10.1016/j.jaip.2022.12.039
9. Ouahed JD. Understanding inborn errors of immunity: A lens into the pathophysiology of monogenic inflammatory bowel disease. Front Immunol. 2022;13:1026511. doi:10.3389/fimmu.2022.1026511
10. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal manifestations and complications of primary immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(1):81-94. doi:10.1016/j.iac.2018.08.006
11. Parente P, Pastore M, Grillo F, et al. Very Early Onset-IBD: evidence for the need of a multidisciplinary approach. Pathologica. 2022;114(1):3-11. doi:10.32074/1591-951X-336
12. Almana Y, Mohammed R. Current concepts in pediatric inflammatory bowel disease; IL10/IL10R colitis as a model disease. Int J Pediatr Adolesc Med. 2019;6(1):1-5. doi:10.1016/j.ijpam.2019.02.002
13. Batura V, Muise AM. Very early onset IBD: novel genetic aetiologies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(6):470-480. doi:10.1097/ACI.0000000000000486
14. Al-Hussaini A, El Mouzan M, Hasosah M, et al. Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(8):1961-1970. doi:10.1097/MIB.0000000000000796
15. Kim KY, Lee EJ, Kim JW, et al. Higher Morbidity of Monogenic Inflammatory Bowel Disease Compared to the Adolescent Onset Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21(1):34-42. doi:10.5223/pghn.2018.21.1.34

16. Jr K, Ke S. Inflammatory Bowel Disease in Primary Immunodeficiencies. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17(8). doi:10.1007/s11882-017-0724-z
17. Chen CB, Tahboub F, Plesec T, Kay M, Radhakrishnan K. A Review of Autoimmune Enteropathy and Its Associated Syndromes. *Dig Dis Sci*. 2020;65(11):3079-3090. doi:10.1007/s10620-020-06540-8
18. Stallard L, Siddiqui I, Muise A. Beyond IBD: the genetics of other early-onset diarrhoeal disorders. Hum, Genet. 2023;142(5):655-667. doi:10.1007/s00439-023-02524-6
19. Grunebaum E, Avitzur Y. Liver-associated immune abnormalities. Autoimmun Rev. 2019;18(1):15-20. doi:10.1016/j.autrev.2018.06.016
20. Kim ES, Kim D, Yoon Y, et al. Needs for Increased Awareness of Gastrointestinal Manifestations in Patients With Human Inborn Errors of Immunity. Front Immunol. 2021;12:698721. doi:10.3389/fimmu.2021.698721
21. Vieira RC, Pinho LG, Westerberg LS. Understanding immunoactinopathies: A decade of research on WAS gene defects. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2023;34(4):e13951. doi:10.1111/pai.13951
22. Sams L, Wijetilleka S, Ponsford M, Gennery A, Jolles S. Atopic manifestations of inborn errors of immunity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. Sept 27,2023. doi:10.1097/ACI.0000000000000943
23. Peacock ME, Arce RM, Cutler CW. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. Oral Dis. 2017;23(7):866-888. doi:10.1111/odi.12584
24. Artac H, Emsen A, Ucaryilmaz H, Emiroglu HH, Uygun V, Stray-Pedersen A. Infliximab therapy for inflammatory colitis in an infant with NEMO deficiency. Immunol Res. 2019;67(4-5):450-453. doi:10.1007/s12026-019-09100-z

25. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(5):412-429. doi:10.1111/pai.12734

Autores

Ana María Acevedo
Gastroenteróloga pediatra, Universidad El Bosque
Fundación Cardio Infantil - LaCardio

Alejandro Acosta
Médico, residente de pediatría, Universidad El Bosque

María Alejandra Alfonso
Médica, residente de pediatría, Universidad El Bosque

María Catalina Bagés Mesa
Médica pediatra y nutrióloga pediatra
Magíster en Nutrición Clínica Pediátrica
Profesora-investigadora, Universidad El Bosque

Luis Alfonso Barragán
Médico, residente de pediatría, Universidad El Bosque

Nancy Milena Bernal Camargo
Pediatra y epidemióloga
Especialista en Docencia Universitaria
Consultora internacional de lactancia materna (IBCLC)
Profesora, FUCS y Hospital Infantil Universitario de San José

Gustavo Boldrini
Gastroenterólogo y hepatólogo pediatra
Trasplante hepático pediátrico
Jefe de sección, Hospital Italiano de Buenos Aires

Jhon Camacho-Cruz
Médico cirujano, UDCA
Especialista en Pediatría y Docencia Universitaria, FUCS
Magíster en Educación y Desarrollo Social, FUCS
Profesor asistente, FUCS, FUS y UNAL
Investigador asociado reconocido por Minciencias

Ailim Margarita Carías Domínguez
Gastroenteróloga pediatra
Soporte nutricional pediátrico, Fundación Santa Fe de Bogotá
Profesora asociada, Universidad de los Andes
Presidenta, Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica COLGAHNP, LASPGHAN, NASPGHAN, ESPGHAN

Carlos Cuadros
Gastroenterólogo y nutriólogo pediatra, UNAM
Fundación Cardiovascular
Hospital Internacional de Colombia

Jonathan Alexander Cutta
Médico, Universidad Antonio Nariño
Pediatra, Universidad El Bosque

Wilson Daza Carreño
Gastroenterólogo pediatra
Magíster en Ciencias, Nutrición Clínica
Especialista en Nutrición Temprana
Fundador y exdirector del posgrado de Gastroenterología Pediátrica, Universidad El Bosque
Director, centro médico y grupo de investigación Gastronutriped
Director médico, Nestlé Nutrition Institute Colombia

Héctor Andrés Enríquez
Gastroenterólogo pediatra
Clínica Comfamiliar (Risaralda), Hospital Infantil Rafael Henao Toro (Manizales), Clínica San Rafael (Pereira)
Profesor, posgrado en Pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira

Juan Sebastián Escobar
Médico, Universidad El Rosario
Pediatra, Universidad El Bosque

Victoria Fernández de Cuevas
Gastroenteróloga y hepatóloga pediatra
Trasplante hepático pediátrico
Hospital Italiano de Buenos Aires

Isabella Franco Arce
Médica, Universidad El Rosario
Pediatra, Universidad El Bosque

Gizet Camila Gallo Daza
Médica, residente de pediatría, Universidad El Bosque

María Beatriz García Paba
Alergóloga pediatra, Fundación Santa Fe de Bogotá, Unimeq ORL

Natali González
Gastroenteróloga y nutrióloga pediatra, Universidad de Guadalajara
Hospital Erasmo Meoz

Vanessa Hernández Rosiles
Nutrióloga clínica pediátrica e investigadora, Departamento de Gastroenterología y Nutrición e Instituto Nacional de Salud
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Juanita Nathalie Higuera Carrillo
Médica, residente de pediatría, Universidad El Bosque

Michelle Melissa Higuera Carrillo
Gastroenteróloga y hepatóloga pediatra, Hospital Italiano
de Buenos Aires
Pediatra, Universidad El Bosque
Magíster en Educación
Directora del Posgrado de Gastroenterología Pediátrica,
Universidad El Bosque
Profesora asistente, Universidad Nacional de Colombia y
Universidad El Bosque

Johana Cristina Hincapié Buttó
Gastroenteróloga pediatra, Hospital Universitario del Valle
Evaristo García
Profesora de cátedra de Pediatría, Universidad del Valle

Liliana Ladino
Nutricionista dietista
Especialista en Nutrición Clínica Pediátrica
Fundadora y directora de CIE Nutrition, Centro de Investigación y
Educación en Nutrición

Karina Lozano
Fellow de Gastroenterología Pediátrica, Universidad El Bosque
Pediatra, Universidad El Bosque

Fernando Alonso Medina Monroy
Gastroenterólogo pediatra, Centro Médico La Raza de México,
Universidad El Bosque
Magíster en Microbiota
Centro médico UGANEP

César Augusto Moreno
Gastroenterólogo pediatra, Universidad El Bosque

Andrea Murillo Casas
Alergóloga pediatra, Unimeq ORL

Erika Ochoa Ortiz
Licenciada en Nutrición y Ciencia de los Alimentos
Magíster en Nutrición Clínica Pediátrica
Profesora del Tecnológico de Monterrey, campus Ciudad de México

Manuela Olaya-Hernández
Alergóloga pediatra, Fundación Valle del Lili

Aura María Orozco Arroyave
Médica, residente de pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira

Stephanía Peña Hernández
Gastroenteróloga y nutrióloga pediátrica, Universidad Nacional
Autónoma de México, Instituto Nacional de Pediatría
Fundación HOMI
Fundación Cardio Infantil – LaCardio

Adriana Prada Rey
Gastroenteróloga pediatra, Universidad El Bosque
Pediatra, Universidad El Bosque
Fundación Cardio Infantil - LaCardio

Pierangela Previte Nastasi
Residente de pediatría, Universidad Nacional de Colombia
Médica, Universidad del Norte

Dayana Andrea Pulgarín
Médica, residente de pediatría, Universidad El Bosque

María Mercedes Pulido Bautista
Pediatra Neonatóloga, experta en lactancia materna
Miembro ASCON
Profesora, FUCS y Hospital Infantil Universitario de San José

Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez
Médico pediatra y neonatólogo
Director, programa de Pediatría, Universidad El Bosque

Sergio Romero
Fellow de Gastroenterología Pediátrica, Universidad El Bosque
Pediatra, Universidad El Bosque

Laura María Salamanca Ternera
Médica, residente de pediatría, Universidad El Bosque

Katia Rodríguez Saldaña
Nutrióloga clínica pediátrica
Coordinadora de Educación, Centro de Investigación y Educación en Nutrición

María Claudia Sánchez
Pediatra, Fundación Cardio Infantil – LaCardio

Diana Paola Sánchez Hernández
Gastroenteróloga y nutrióloga pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe

Susana de Santis Tamara
Residente de pediatría, Universidad del Sinú EBZ

Margarita Suárez
Gastroenteróloga y hepatóloga pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe

Catalina Vásquez
Neumóloga pediatra
Directora, Programa de Fibrosis Quística, Hospital Infantil Universitario San José
Profesora asistente, Departamento de Pediatría, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud;
Posgrado de Neumología Pediátrica, Universidad El Bosque

Rodrigo Vázquez Frías
Gastroenterólogo y nutriólogo pediatra, INS y Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor de pediatría, UNAM

Carlos Alberto Velasco Benítez
Gastroenterólogo y nutriólogo pediatra
Profesor titular distinguido, Universidad del Valle

Daniela Alejandra Velasco Suárez
Médica epidemióloga (c), Universidad Libre
Grupo de Investigación GASTROHNUP, Universidad del Valle

Natalia Vélez Tirado
Inmunóloga clínica y alergóloga pediatra
Fundación HOMI

José Fernando Vera Chamorro
Gastroenterólogo pediatra
Jefe sección de Gastroenterología Pediátrica y Grupo de Soporte Nutricional Pediátrico,
Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes

Angie Vanessa Vergara Espitia
Gastroenteróloga pediatra, Universidad El Bosque
Pediatra, Universidad Nacional de Colombia
Epidemióloga, Universidad de los Andes

María Angélica Wilches Cuadros
Pediatra, Fundación Cardio Infantil – LaCardio

Gastro book:

manual clínico de gastroenterología pediátrica

Fue editado y publicado
por la Editorial Universidad El Bosque.
Julio de 2026
Bogotá, D. C, Colombia

Para esta edición se usaron la familia
tipográfica Source Serif 4 de 15 a 40 puntos.
El formato de este ejemplar
es 17 x 24 centímetros.

Las enfermedades gastrointestinales constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría y exigen un abordaje clínico sustentado en el conocimiento actualizado y la experiencia especializada. Esta obra reúne el trabajo de gastroenterólogos, hepatólogos pediatras, alergólogos, inmunólogos, nutricionistas y otros profesionales para ofrecer una visión integral de los principales desafíos en gastroenterología y nutrición pediátrica. A través de cinco secciones, el lector encontrará una revisión de temas fundamentales para la práctica clínica, con un enfoque basado en la evidencia y orientado a la atención integral del paciente infantil. Publicado en el marco del decimoquinto aniversario del posgrado en Gastroenterología Pediátrica de la Universidad El Bosque, este libro constituye una valiosa herramienta de formación y consulta para profesionales y residentes del área.

9 789587 395846

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Editorial