

## Resúmenes SIIC

### ● ASOCIACION ENTRE DIETA Y MOMENTO DE APARICION DE LA ENFERMEDAD CELIACA

Denver, EE.UU.

El momento de la introducción del gluten en la dieta se asocia con la aparición de enfermedad celíaca en niños con mayor riesgo genético de presentar la enfermedad.

**JAMA** 293(19):2343-2351, May 2005

*Autores:*

Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Preventive Medicine and Biometrics; Department of Pathology, University of Colorado; Denver, EE.UU.

*Título original:*

[Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease]

*Título en castellano:*

Riesgo de Enfermedad Celíaca Autoinmunitaria y Momento de la Introducción del Gluten en la Dieta en Niños con Mayor Riesgo de Presentar la Patología

#### Introducción

La enfermedad celíaca (EC), también conocida como enteropatía sensible al gluten, se caracteriza por inflamación crónica del intestino delgado, atrofia de las vellosidades y adelgazamiento de la mucosa, cambios inducidos por las prolaminas (gluten) presentes en el trigo, cebada o centeno. La forma típica de la EC aparece en la niñez con dolor abdominal, diarrea, síndrome de malabsorción y deficiencias nutricionales. La mayoría de los pacientes con EC son portadores del alelo de histocompatibilidad HLA-DRB1\*03 o HLA-DRB1\*04, que también confieren mayor riesgo de aparición de diabetes tipo 1. Por este motivo, los individuos con diabetes tipo 1 y sus parientes más cercanos se hallan más expuestos a presentar EC. Sin embargo, pocos individuos genéticamente susceptibles desarrollan EC aun cuando todos consumen gluten en la dieta, fenómeno que sugiere la participación de otros factores adicionales de riesgo.

Algunos estudios previos de casos y controles indicaron que es menos frecuente que los niños con EC hayan sido amamantados o que lo fueron durante menos tiempo.

Asimismo, se sugirió que estos niños era más probable que no estuvieran recibiendo alimentación al pecho en el momento en que se incorporaba el gluten a su dieta. Sin embargo, los resultados no han sido completamente coincidentes, en parte porque es complejo evaluar las características de la dieta luego que la EC se torna clínicamente manifiesta. Una mejor manera de determinar esta asociación es mediante la obtención prospectiva de información: conocer la exposición antes de la aparición de la enfermedad digestiva. No obstante, la baja prevalencia de EC complica un abordaje longitudinal de este tipo en la población general. Aun así, señalan los autores, el estudio de genotipo HLA puede aplicarse para identificar los sujetos con más riesgo y ciertos marcadores – autoanticuerpos – son útiles para rastrear la patología en etapas precoces, asintomáticas.

La enzima transglutaminasa tisular (tTG) ha sido identificada como el autoantígeno en la EC. Los autoanticuerpos contra tTG se asocian con elevada sensibilidad y especificidad en la detección de EC.

El *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAI*

*SY)* es una investigación prospectiva que intenta establecer la historia natural y los factores que desencadenan diabetes y EC en niños genéticamente predispuestos. Recientemente los autores encontraron que la exposición inicial a cereales durante los primeros meses de vida aumentaba el riesgo de diabetes tipo 1 en niños con mayor riesgo genético. El objetivo de este trabajo fue investigar si existe una asociación semejante en términos de exposición al gluten y probabilidad de

aparición de EC en niños con mayor susceptibilidad genética.

Se eligió la edad de 4 a 6 meses como período de referencia porque la *American Academy of Pediatrics* recomienda que a esa edad se introduzcan por primera vez los alimentos sólidos.

## Métodos

Los autores recuerdan que el estudio DAISY analiza la historia natural de la aparición de autoanticuerpos antiislote y anti-tTG en niños con mayor riesgo genético de presentar diabetes tipo 1 y EC por tener un hermano o progenitor con los genotipos del sistema HLA asociados con dichas patologías.

Entre 1993 y 2003 se tomaron más de 28 100 muestras de sangre de cordón umbilical para estudio de HLA. La dieta de los recién nacidos se evaluó prospectivamente a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses. En cada una de estas oportunidades, las madres brindaron información acerca del tipo de leche y alimentos que los niños habían recibido en el intervalo previo. Los anticuerpos anti-tTG de tipo IgA e IgG se evaluaron regularmente con radioinmunoanálisis. En todos los niños se efectuó dosaje de IgA total. Luego de uno o dos resultados positivos, los pacientes fueron sometidos a biopsia de intestino delgado.

Las muestras se clasificaron según el sistema Marsh. Se definió EC en presencia de anticuerpos anti-tTG en dos o más oportunidades o por un resultado positivo más una biopsia positiva (grado 2 o más alto).

La exposición al gluten se definió como la ingesta de comidas con trigo, cebada o centeno. La incorporación de avena se consideró aisladamente ya que ésta no contiene gluten a no ser por contaminación con otros granos con gluten durante la cosecha y molienda. En relación con la alimentación natural se tuvieron en cuenta dos parámetros: duración y lactancia materna en el momento de la incorporación de gluten. También se tuvo en cuenta el origen étnico dadas las diferencias en el riesgo de EC según las características raciales y las elecciones alimentarias también relacionadas con la raza.

## Resultados

El análisis se basó en 1 560 niños: 1 307 que fueron seguidos desde el nacimiento – 311 (20%) con una historia familiar de diabetes tipo 1 y 996 (64%) identificados por rastreo de HLA en el recién nacido– y 253 (16%) evaluados desde los 2 a los 3 años. Un total de 51 niños tuvieron EC, 50 de ellos con dos determinaciones positivas de anti-tTG y 1 con un resultado positivo y biopsia positiva. El 87% de la cohorte (n: 1 356) recibió alimentación a pecho cuya duración se correlacionó con la edad en el momento de la primera exposición a arroz y cereales con avena, pero no a cereales con trigo, cebada o centeno. La edad de la primera exposición a arroz y avena se asoció con la edad en la que por primera vez se ingirieron cereales con trigo, cebada o centeno. Hacia los 6 meses, el 87% ingería arroz, el 40% incorporaba avena y el 40% trigo, cebada o centeno. Para ese momento, el 48% aún estaba alimentado a pecho y el 75% había estado expuesto a leche de vaca, esencialmente como fórmulas infantiles.

Los anticuerpos anti-tTG aparecieron por primera vez a los 4.7 años en promedio. Tres (6%) de los niños con EC habían estado expuestos a trigo, cebada o centeno entre los meses 1 y 3, 12 (23%) entre los 4 y 6 meses, y 36 (71%) a los 7 meses o después *versus* 40 (3%), 574 (38%) y 895 (59%) de los niños sin EC. Las curvas de Kaplan-Meier de proporción de niños con diagnóstico de EC en relación con tiempo de exposición a trigo, cebada o centeno fueron significativamente distintas unas de otras.

Luego del ajuste por estado HLA-DR3, los niños expuestos a trigo, cebada o centeno en los primeros 3 meses de vida tuvieron 5 veces más probabilidad de presentar EC en comparación con aquellos en quienes la primera exposición ocurrió entre los 4 y 6 meses.

Los niños no expuestos a trigo, cebada o centeno hasta el séptimo mes de vida o más tarde tuvieron un riesgo ligeramente más alto en comparación con los expuestos entre los 4 y 6 meses, sólo en el límite de la significación. El control posterior según exposición a otros cereales demostró que la asociación entre EC e incorporación de trigo, cebada o centeno fue independiente de la edad de la primera exposición a arroz y avena. Tres (12%) de los pacientes con EC confirmada por biopsia estuvieron expuestos a trigo, cebada o centeno entre los 1 y 3 meses; 3 (12%) entre los 4 y 6 meses, y 19 (76%) a los 7 meses o después, en comparación con 40 (3%); 583 (38%) y 912 (59%) de los niños no afectados. La exposición inicial a trigo, cebada o centeno en los primeros 3 meses o al séptimo mes o más tarde aumentó considerablemente el riesgo de EC confirmada por biopsia en comparación con la exposición entre los 4 y 6 meses.

Un análisis posterior se limitó a los niños en quienes la información se obtuvo prospectivamente (n: 1 307, 43 de ellos con EC). El *hazard ratio* (HR) ajustado de exposición a trigo, cebada o centeno a los 0-3 meses y a los 7 meses o después (respecto de 4-6 meses) fue de 7.49 y de 2.96,

respectivamente, valores que sugieren un incremento del riesgo de EC en niños con exposición inicial precoz y tardía al trigo, cebada o centeno.

En el modelo restringido a los pacientes con mayor riesgo de presentar EC, aquellos con al menos 1 alelo HLA-DR3 (n: 777), las curvas de Kaplan-Meier de proporción de aparición de EC por mes de exposición a cereales fueron estadísticamente distintas unas de otras. Entre los 14 niños DR3 positivos expuestos a trigo, cebada o centeno en los primeros 3 meses de vida, el riesgo de EC fue del 40% a los 5.5 años. El HR de EC en niños expuestos inicialmente a trigo, cebada o centeno en los primeros 3 meses de vida o no expuestos hasta el séptimo mes de vida o posteriormente fue de 7.28 y de 1.68, respectivamente, en comparación con aquellos expuestos entre los 4 y 6 meses, fenómeno que sugiere un mayor riesgo de EC en pacientes HLA-DR3 positivos expuestos precozmente a trigo, cebada o centeno.

### Discusión

El estudio muestra una asociación entre el momento de la primera exposición a trigo, cebada o centeno y la aparición de EC. Los autores recuerdan que estos cereales están biológicamente relacionados, contienen prolaminas o proteínas de almacenamiento que inducen procesos autoinmunitarios en pacientes con predisposición genética. Aunque habitualmente se aconseja a los enfermos con EC no ingerir avena por la posibilidad de contaminación con trigo y, por lo tanto, con gliadina, no se observó ninguna asociación entre el momento de introducción de avena o arroz. En conclusión, el momento de introducción del gluten en la dieta se asocia con el riesgo de EC. Sin embargo, los hallazgos sólo son generalizables a pacientes con mayor riesgo de EC y, aun así, se requiere seguimiento más prolongado y confirmación en estudios venideros.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué enfermedad se asocia con mayor riesgo de enfermedad celíaca?**

- A. Diabetes tipo 2.
- B. Diabetes tipo 1.
- C. Hipotiroidismo.
- D. Enfermedad de Graves.

**Respuesta Correcta**

---

## ● USO DE DROGAS ANTIDEPRESIVAS Y AGENTES ESTABILIZADORES DEL HUMOR EN JOVENES

San Francisco, EE.UU.

El uso de medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes está en aumento, especialmente los inhibidores de la recaptación de serotonina y los anticonvulsivantes.

**Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology** 15(1):26-37, Feb 2005

*Autores:*

Hunkeler EM, Fireman B, Lee J y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Kaiser Permanente, Division of Research and Regional Mental Health Administration, Oakland; Departments of Psychiatry, Folsom and Sacramento; University of California, Department of Psychiatry, San Francisco, EE.UU.

*Título original:*

[Trends in Use of Antidepressants, Lithium, and Anticonvulsants in Kaiser Permanente-Insured Youths, 1994-2003]

*Título en castellano:*

Tendencias en el Uso de Antidepresivos, Litio y Anticonvulsivos en los Jóvenes Miembros del Seguro de Salud Kaiser Permanente, 1994-2003

### Introducción

La prescripción de drogas psicotrópicas tales como agentes estimulantes, antidepresivos,

estabilizadores del humor y antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes aumentó sustancialmente durante principios y mediados de la década del 90. Probablemente esta tendencia refleje la disponibilidad de fármacos psicotrópicos más efectivos y el mayor conocimiento acerca del diagnóstico y tratamiento de los trastornos mentales en la población pediátrica. Sin embargo, existe preocupación sobre el posible uso inapropiado de estas drogas dado que su seguridad y eficacia no están tan firmemente establecidas en los niños y adolescentes como lo están en los adultos. Recientemente surgieron controversias en cuanto al riesgo de ideación suicida y conductas suicidas con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Dadas estas controversias, los autores describieron las tendencias, entre 1994 y 2003, en la utilización de ISRS, agentes antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros tipos de antidepresivos, litio y anticonvulsivos en pacientes de 5 a 17 años.

## Métodos

La población estudiada comprendió a todos los niños y adolescentes de entre 5 y 17 años incorporados al sistema de salud *Kaiser Permanente* de California del Norte entre 1994 y 2003. El *Kaiser Permanente* es un grupo integrado, sin fines de lucro, que brinda asistencia médica a una población diversa de 3 millones de personas. Los miembros del *Kaiser Permanente* son generalmente representativos de la población de California del Norte, aunque los pobres pueden estar subrepresentados. Los datos sobre las medicaciones se obtuvieron de una base de datos farmacéutica, con información de todas las prescripciones ambulatorias y del cálculo de los días de suministro en las farmacias del *Kaiser Permanente* desde 1994. Los datos referentes a los diagnósticos se recabaron de la base de datos de las historias clínicas del *Kaiser Permanente*. Las drogas analizadas fueron los ISRS, los ATC, otros agentes antidepresivos (bupropión, mirtazapina, nefazodona, trazodona, venlafaxina) y los estabilizadores del humor (litio y anticonvulsivos). Se determinaron las tasas de prevalencia a lo largo del tiempo para cada tipo de medicación, las tasas de prevalencia de las drogas en subgrupos definidos por edad (5-9 años, 10-14 años y 15-17 años) y sexo, los patrones de uso de múltiples fármacos psicotrópicos durante el mismo año y el porcentaje de usuarios de psicotrópicos que recibieron diagnósticos psiquiátricos relacionados durante el año en curso o el precedente.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron las pruebas de chi cuadrado para evaluar las diferencias entre las tasas y proporciones. Se informaron los intervalos de confianza del 95% (IC).

## Resultados

El número de niños y adolescentes que recibió al menos una prescripción de un agente antidepresivo durante un año fue más del doble con respecto a la década anterior; con 9.7 (IC 9.4-10) por 1 000 personas en 1994 a 21.3 (IC 20.9-21.6) por 1 000 en 2003. Entre 1994 y 1999, el uso de antidepresivos aumentó en aproximadamente un 11% por año. Desde el año 2000, la utilización de antidepresivos siguió incrementándose, aunque la tasa de aumento fue más lenta, de alrededor de 5% por año. La mayor parte de este incremento se asoció con el uso de ISRS, que aumentó de 4.6 por 1 000 pacientes pediátricos en 1994 a 14.5 por 1 000 en 2003 ( $p < 0.0001$ ). La utilización de ATC, que en 1994 fue mayor con respecto a los ISRS, se redujo en un 40%. En el año 2003, por cada 5 personas tratadas con un ISRS había un usuario de ATC.

Durante el período de estudio de 10 años, el uso de otros antidepresivos aumentó de 1.3 por 1 000 a 6.5 por 1 000 ( $p < 0.0001$ ). Las tasas de utilización de agentes antidepresivos, aumentaron marcadamente con la edad, especialmente en las mujeres. En los niños de entre 5 y 9 años, el uso de cualquier antidepresivo fue más frecuente en los varones con respecto a las mujeres durante cada año del período estudiado ( $p < 0.001$  para cada uno); mientras que entre los adolescentes de 15 a 17 años, ocurrió lo opuesto. El uso de anticonvulsivos casi se duplicó durante la década, de 3.5 a 6.9 por 1 000 niños; mientras que el empleo de litio fue relativamente estable, a una tasa de alrededor de 1 por 1 000 participantes. En el 2003, hubo casi 8 usuarios de anticonvulsivos por cada uno de litio. El uso de los primeros se incrementó más rápidamente durante 1999 y 2000; mientras que fue menor a partir de ese momento.

Durante todo el período de estudio, la utilización de estabilizadores del humor fue sustancialmente mayor en adolescentes que en niños. Entre los 5 y 9 años, los varones recibieron más estabilizadores del humor que las mujeres; mientras que a los 15-17 años ocurrió lo opuesto.

En cuanto a los días de suministro de las drogas, entre los pacientes pediátricos de 5 a 17 años tratados con un ISRS, la mediana de días de medicación fue de 120 días en 1995, de 130 en 1999 y de 160 en 2003. Entre 1995 y 2003, los días de suministro de drogas disminuyeron para los usuarios de ATC y aumentaron para los de otros antidepresivos. Los usuarios de anticonvulsivos recibieron más días de provisión de la medicación que los de antidepresivos en cada año de estudio. No obstante, la mediana de días de suministro de anticonvulsivos se redujo entre 1995 y

2003. En este último año, el 20% de los usuarios de ISRS, el 15% de los de ATC y el 26% de otros antidepresivos, recibieron al menos una prescripción de un agente estimulante.

El porcentaje de pacientes pediátricos tratados con antidepresivos que también utilizaron drogas estimulantes aumentó entre 1995 y 1999, para luego disminuir levemente hasta 2003. En dicho año, los medicamentos antipsicóticos atípicos fueron utilizados por el 15%, el 7%, el 20%, el 24% y el 54% de los usuarios de ISRS, ATC, otros antidepresivos, anticonvulsivos y litio, respectivamente. A partir de 1995, la utilización de drogas antipsicóticas típicas se redujo marcadamente entre los niños y adolescentes tratados con todas las clases de antidepresivos y agentes estabilizadores del humor; mientras que con el uso de antipsicóticos atípicos ocurrió lo opuesto. En el 2003, el 34% de los usuarios de litio, recibió también un ISRS, el 4% un ATC y el 29% otros antidepresivos; mientras que entre los usuarios de anticonvulsivos, el 21% recibió un ISRS, el 4% un ATC y el 15% otros antidepresivos. La utilización de ATC disminuyó durante la década analizada entre los usuarios de todos los tipos de drogas estabilizadoras del humor y antidepresivas. En 2003, el 74% de los niños y adolescentes tratados con ISRS y el 73% de aquellos bajo tratamiento con agentes estabilizadores del humor tuvieron diagnóstico de depresión; al 50% de los usuarios de ISRS y al 37% de los usuarios de otros antidepresivos se les diagnosticó trastorno por ansiedad y el 85% de quienes eran tratados con ISRS tuvo diagnóstico de depresión o ansiedad. En ese mismo año, al 60% de los pacientes que recibieron litio se les hizo el diagnóstico de depresión y al 79% de trastorno bipolar, y entre los usuarios de anticonvulsivos, el 32% tuvo diagnóstico de depresión y el 31% de trastorno bipolar. Entre 1995 y 2003, el diagnóstico de trastorno bipolar fue más frecuente entre los pacientes tratados con litio o con anticonvulsivos. En ese último año, los diagnósticos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) u otros trastornos conductuales se realizaron en el 41%, 60%, 67% y 42% de los usuarios de ISRS, de otros antidepresivos, de litio y de anticonvulsivos, respectivamente.

### **Discusión y conclusión**

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que el uso de drogas antidepresivas, especialmente ISRS, y anticonvulsivos en los niños y adolescentes aumentó rápidamente durante la década del 90 y continuó incrementándose en 2003. En cambio, la utilización de ATC disminuyó y el uso de litio se estabilizó en un nivel bajo. Un mayor porcentaje de pacientes pediátricos tratados con antidepresivos tuvo diagnóstico de depresión; mientras que un más elevado porcentaje de aquellos bajo tratamiento con anticonvulsivos recibieron el diagnóstico de trastorno bipolar. La declinación en la utilización de ATC concuerda con las pruebas acerca de su ineficacia en el tratamiento de la depresión y sus importantes efectos adversos y riesgo de sobredosis. Los ISRS son más seguros, aun con sobredosis, que los ATC y demostraron su efectividad como antidepresivos en los niños y adolescentes en los pocos ensayos realizados; aunque otros estudios indicaron pruebas inadecuadas con respecto a su eficacia y seguridad a largo plazo.

Las tasas estables de empleo de litio pueden reflejar la precaución médica debido a las reacciones adversas y a la necesidad de monitoreo estrecho. Los datos sobre la utilización de anticonvulsivos en el trastorno bipolar son llamativos; se requiere la realización de estudios para determinar su eficacia como estabilizadores del humor.

En conclusión, en este ensayo se observó que el uso de medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes continúa en ascenso, lo cual puede reflejar los progresos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales. Es necesaria la realización de más estudios para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo de estas drogas en la población pediátrica.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué tendencia se encontró con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en niños y adolescentes entre 1994 y 2003 en EE.UU.?**

**A. Estable.**

**B. Aumento, no significativo.**

**C. Aumento, significativo.**

**D. Disminución, significativa.**

**Respuesta Correcta**

## FARMACOTERAPIA EN EL TRASTORNO BIPOLAR JUVENIL

Porto Alegre, Brasil

En esta reseña se examina la información científica disponible sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en niños y adolescentes y se propone un algoritmo para orientar a los médicos acerca de las diversas opciones terapéuticas.

**Revista de Psiquiatría Clínica** 32(Supl. 1):117-127, 2005

*Autores:*

Rohde LA yTramontina S

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Psiquiatría da Infância e Adolescência da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Psiquiatría da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

*Título original:*

[O Tratamento Farmacológico do Transtorno Bipolar na Infância e Adolescência]

*Título en castellano:*

Tratamiento Farmacológico del Trastorno Bipolar en la Infancia y Adolescencia

### **Introducción**

El diagnóstico de trastorno bipolar juvenil (TBJ) aumentó en los últimos años. Este trastorno puede tener una presentación atípica en niños y adolescentes. En efecto, la irritabilidad con "tormentas afectivas" es más frecuente que la euforia, el curso de la patología es más crónico que episódico y son más comunes los síntomas mixtos con depresión y manía concomitantemente. Hay una alta prevalencia de comorbilidades, especialmente de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. El TBJ afecta gravemente el desarrollo emocional de los niños y adolescentes y está asociado con altas tasas de tentativas de suicidio, dificultades escolares y conductas de alto riesgo como promiscuidad sexual y abuso de sustancias, dificultades para las relaciones interpersonales, problemas legales y múltiples hospitalizaciones. A pesar del efecto devastador de este trastorno sobre el desarrollo, se realizaron pocas investigaciones farmacológicas en este grupo de pacientes. El objetivo de esta reseña fue presentar un análisis crítico de la bibliografía existente acerca de la psicofarmacología del TBJ.

### **Métodos**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos *PubMed*. Todos los artículos en idioma inglés (n = 295) se consideraron para la revisión. También, se analizaron las referencias bibliográficas de los estudios de interés. Se examinó la evidencia científica en el área de investigación y se propuso un algoritmo para orientar a los médicos sobre las diversas opciones terapéuticas.

### **Resultados**

Se encontró un sólo estudio considerado de nivel A (ensayos clínicos, controlados, aleatorizados y doble ciego). Casi todos los estudios consistieron en ensayos de tipo abierto y prospectivos, series de casos o análisis retrospectivos de los registros médicos. Las drogas más investigadas fueron el litio y el valproato de sodio. Existe poca evidencia científica de calidad para la construcción de un algoritmo sólido. A continuación se brinda una adaptación de un algoritmo elaborado por un consenso de expertos.

El primer paso es la realización de un diagnóstico adecuado de TBJ y la detección de comorbilidades. En caso de TBJ tipos I o II se sugiere comenzar el tratamiento con un agente estabilizador del humor; la primera elección recae sobre el litio (dosis superiores a 30 mg/kg/día: nivel sérico 1.2 mEq/l) o el valproato de sodio (dosis superiores a 20 mg/kg/día, nivel sérico 130 µg/l), mientras que la carbamazepina (dosis superiores a 15 mg/kg/día: nivel sérico entre 7 y 12 µg/l) constituye una opción menos estudiada, pero con signos indicativos de eficacia. Otras opciones terapéuticas como lamotrigina o gabapentina fueron muy poco estudiadas en la población pediátrica (informes de casos). En ausencia de una respuesta con dosis adecuadas (menos del 10% de mejoría) o ante una respuesta parcial (mejoría > 10% pero menor del 50%), las estrategias posibles son: 1) la adición de un antipsicótico, de primera elección la quetiapina (450 mg/día), seguida por los antipsicóticos de segunda generación como risperidona (6 mg/día) u

olanzapina (20 mg/día), y 2) la adición de otro agente estabilizador del humor. Ante la falta de respuesta se sugiere utilizar dos agentes estabilizadores del humor más un antipsicótico. En los casos de TBJ no especificado o con fenotipo amplio (irritabilidad acentuada sin repetición episódica) se sugiere el uso inicial de antipsicóticos de segunda generación como risperidona y olanzapina). Ante la falta de respuesta o respuesta parcial se indica el cambio por otro antipsicótico o la adición de un estabilizador del humor como litio o valproato de sodio como primera elección o carbamazepina como segunda elección. Si no hay respuesta se sugiere la asociación de un segundo agente estabilizador del humor.

### **Conclusión**

Esta reseña demuestra la escasa evidencia científica de calidad que existe para elaborar algoritmos sólidos que puedan guiar al médico en la elección del tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar de niños y adolescentes. Es necesaria la realización de estudios controlados que evalúen la eficacia de las medicaciones disponibles para esta patología y para las comorbilidades asociadas, así como los posibles efectos adversos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**En el trastorno bipolar de la infancia y adolescencia tipos I o II, ¿qué tratamiento se sugiere como primera elección?**

- A. Un agente antipsicótico.**
- B. Un agente estabilizador del humor.**
- C. Un agente estabilizador del humor más un antipsicótico.**
- D. Dos agentes estabilizadores del humor más un antipsicótico.**

### **Respuesta Correcta**

---

## **● INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS DE RAZA BLANCA**

Milán, Italia,

Tanto la resistencia a la insulina como la alteración en su secreción contribuyeron al aumento de la glucemia, mientras que el grado de obesidad se relacionó con los factores de riesgo cardiovascular.

**Diabetes Care** 26(1):118-124, Ene 2003

*Autores:*

Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Metabolic Diseases and Diabetes, Istituto Auxologico Italiano, Milán; Department of Auxology, Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo, Italia; Department of Diabetes and Endocrinology, GKT School of Medicine, Guy's Hospital, King's College London, Londres, Reino Unido

*Título original:*

[Prevalence and Concomitants of Glucose Intolerance in European Obese Children and Adolescents]

*Título en castellano:*

Prevalencia y Factores Concomitantes de Intolerancia a la Glucosa en Niños y Adolescentes Europeos Obesos

### **Introducción**

La prevalencia de obesidad infantil se ha duplicado en los últimos 15 años en muchas regiones del mundo. Este fenómeno se asocia con una tendencia rápidamente creciente de los casos de diabetes (DBT) tipo 2 en la infancia, principalmente en ciertos grupos étnicos con alto riesgo de DBT tales como los indígenas canadienses y estadounidenses, afroamericanos, hispanos, japoneses e indoasiáticos y grupos multiétnicos estadounidenses. En estas poblaciones, la evolución de tolerancia normal a la glucosa a intolerancia a la glucosa (IG) se asoció con resistencia a la insulina

(RI) e insuficiente capacidad de secreción de insulina por las células beta, con la consiguiente aparición de DBT tipo 2. Sin embargo, el riesgo de progresión a hiperglucemia crónica puede también relacionarse con factores constitucionales. La obesidad en la infancia conlleva numerosos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) en la vida adulta, pero no se ha aclarado si están determinados por la hiperglucemia, el grado de obesidad u otras características demográficas, clínicas o bioquímicas de los niños obesos. En este estudio se investigó la prevalencia de DBT tipo 2 e IG y sus factores determinantes en una gran cohorte de niños y adolescentes obesos italianos, de origen europeo. También se analizó la relación entre los factores de riesgo de ECV, los niveles de glucemia y el grado de obesidad.

## Material y métodos

Se estudió una cohorte de 710 niños y adolescentes obesos de origen europeo, por al menos dos generaciones, entre 1994 y 2001; 345 varones y 365 mujeres con edades entre 6 y 18 años. En este artículo se informan los datos basales transversales de esta población que es seguida prospectivamente para la evaluación de los factores predictivos de riesgo metabólico y de ECV. Se registraron las medidas antropométricas y mediante cuestionarios se obtuvieron los datos acerca de la duración de la obesidad, el peso de nacimiento y los antecedentes familiares de obesidad y DBT. El grado de obesidad se cuantificó por medio del método de Cole que normaliza la distribución sesgada del índice de masa muscular (IMC) y lo expresa como un puntaje de desvío estándar (PDS), lo que brinda estimaciones específicas por sexo y edad de la mediana (M), coeficiente de variación (S) y grado de sesgo (L). La obesidad visceral se valoró mediante la medición de la circunferencia de cintura y el desarrollo puberal por examen físico acorde con los criterios de Tanner. Se determinaron las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en posición supina luego de 5 minutos de descanso y en el análisis se incluyó el promedio de seis mediciones obtenidas en días diferentes. Luego de 12 horas de ayuno, a los participantes se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (PTGO) y se extrajeron muestras de sangre a nivel basal y después de 30 y 120 minutos para la determinación de los niveles plasmáticos de glucosa y de insulina. El grado de tolerancia a la glucosa se determinó de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La RI se estimó mediante el modelo de evaluación de la homeostasis para insulinoresistencia ( $HOMA_{IR}$ ) y la función de células beta (secreción de insulina) se determinó por el índice insulinogénico (II). Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas para la determinación de las concentraciones de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), ácido úrico, fibrinógeno y proteína C-reactiva (PCR). En cuanto a la metodología estadística, las diferencias entre los grupos y los análisis de regresión univariados se calcularon mediante pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con la distribución de las variables. Se realizó un análisis multivariado con las variables que alcanzaron un nivel de significación estadística del 5% en el análisis univariado; la PTGO y el grado de obesidad (PDS [puntaje de desvío estándar]-IMC) fueron las variables dependientes. A fin de evaluar el efecto de la pubertad sobre los marcadores inflamatorios y de ECV, la población se dividió sobre la base de los 5 estadios de Tanner y se realizó el ANCOVA con PDS-IMC y la edad como covariables. Las diferencias entre grupos se valoraron mediante la prueba *post hoc* para comparaciones múltiples. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Los datos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar (DE).

## Resultados

En todo el grupo, la duración de la obesidad fue de aproximadamente 7 años, el 61% tenía antecedentes familiares de obesidad y el 54% de DBT, sin diferencias significativas entre los sexos. En comparación con las niñas, los varones fueron más obesos, pero tuvieron pesos de nacimiento similares. El perfil lipídico y los niveles de PCR fueron similares entre ambos sexos, mientras que las concentraciones de ácido úrico fueron significativamente más altas en los varones y las de fibrinógeno lo fueron en las mujeres.

La PAS fue significativamente más elevada en los varones con respecto a las mujeres y se encontró por encima del percentilo 95 para edad y talla en el 29% de las niñas y el 25% de los niños; mientras que la PAD se ubicó por encima del percentilo 95 para edad y talla en el 13% de los varones y el 17% de las mujeres. De acuerdo con los puntos de corte utilizados para la población adulta (guías del ATP III), los porcentajes de anormalidad fueron del 10% para los TG, del 52% para HDLc y del 15% para la presión arterial. La prevalencia de IG fue del 4.5%; 1 solo niño presentó DBT. En comparación con los niños con tolerancia normal a la glucosa, aquellos con IG tuvieron niveles significativamente más altos de glucemia ( $p < 0.0001$ ) y de insulina a las 2 horas de la PTOG ( $p < 0.0001$ ); los antecedentes familiares de DBT y obesidad también fueron más frecuentes aunque en forma no significativa. El porcentaje de niños con estadios de Tanner II-IV

fue comparable en ambos grupos. En el análisis univariado, los valores de glucemia a las 2 horas de la PTGO se correlacionaron positivamente y en forma significativa con el HOMA<sub>IR</sub> ( $r = 0.141$ ,  $p < 0.0001$ ) y negativamente con el II ( $r = -0.159$ ,  $p < 0.0001$ ); se encontró una relación débil con la PAD ( $r = 0.097$ ,  $p < 0.01$ ) y con los niveles de TG ( $r = 0.081$ ,  $p < 0.05$ ). No hubo una asociación con el PDS-IMC y con el peso de nacimiento. En el análisis de regresión multivariado, sólo el II, el HOMA<sub>IR</sub> y la PAD permanecieron significativamente e independientemente asociados con los valores de glucemia a las 2 horas de la PTGO. El grado de obesidad expresado como PDS-IMC se relacionó en el análisis univariado con los marcadores inflamatorios, el perfil lipídico, PAS y PAD, el HOMA<sub>IR</sub>, el II, el peso de nacimiento y los niveles de ácido úrico, pero no se correlacionó con la glucemia a las 2 horas de la PTGO. En el análisis multivariado, dejaron de tener significación estadística las concentraciones de TG, el HOMA<sub>IR</sub> y la PAD.

Luego del ajuste por PDS-IMC y edad, el grado de RI aumentó progresivamente desde el estadio I al IV de Tanner y disminuyó en el estadio V. Los niveles de HDLc, TG y PAS mostraron un patrón de cambio compatible con el grado de sensibilidad a la insulina, mientras que la PAD y las concentraciones de ácido úrico tendieron a aumentar progresivamente y el nivel de colesterol total disminuyó a lo largo de la pubertad. Las concentraciones de fibrinógeno y PCR permanecieron estables.

### **Discusión y conclusión**

Comentan los autores que la prevalencia de IG encontrada en el presente estudio es inferior a la informada previamente en niños de raza blanca, probablemente debido a diferencias metodológicas. El hecho de que los niveles de glucemia a las 2 horas de la PTGO se relacionasen independientemente con la sensibilidad a la insulina y con la secreción de insulina significa que, aun antes de la aparición de IG, tanto la RI como la disfunción secretoria de insulina contribuyen al aumento de los niveles de glucemia.

Además, en esta cohorte hubo una correlación independiente y positiva entre los niveles de glucemia a las 2 horas de la PTGO y algunos factores de riesgo de ECV como la PAD, lo cual confirma que los niños obesos tienen un riesgo mayor de ECV con el incremento en los valores de glucemia, al igual que los adultos. La relación independiente de la PAS con el grado de obesidad y de la PAD con los valores de glucemia a las 2 horas, sugiere que el nivel de presión arterial en los niños obesos es afectado por factores que pueden tener efectos diferenciales sobre la PAS o PAD. La asociación entre el grado de obesidad y los factores de riesgo de ECV fue independiente y no fue afectada por el HOMA<sub>IR</sub>, lo cual sugiere que la obesidad *per se* tiene repercusión sobre el riesgo de ECV. Los cambios en la sensibilidad a la insulina durante la progresión de la pubertad fueron independientes del grado de obesidad y se asociaron con incrementos paralelos en los niveles de TG, HDLc y PAS, mientras que los valores de ácido úrico y de PAD mostraron un aumento fisiológico con la edad. El patrón de cambio en la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico fue similar al informado en niños con peso normal.

En conclusión, en esta cohorte de niños obesos, tanto la RI como la alteración en la secreción de insulina contribuyeron al aumento de la glucemia; mientras que el grado de obesidad se relacionó con los factores de riesgo de ECV independientemente de la RI.

## **Autoevaluación de Lectura**

**¿Qué factores se asociaron en forma significativa e independiente con los valores de glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral (PTGO)?**

- A. El índice de masa corporal (IMC), el índice insulinogénico (II) y la resistencia a la insulina (RI).**
- B. El II, la RI, la presión arterial diastólica.**
- C. Los niveles de triglicéridos, el peso de nacimiento, la RI.**
- D. El IMC, la RI, el peso de nacimiento.**

### **Respuesta Correcta**

## **CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LA LECHE MATERNA Y LAS FORMULAS LACTEAS**

Milán, Italia

La leche materna mostró mayor peroxidación lipídica, especialmente la almacenada a -20°C, con respecto a las fórmulas lácteas, mientras que la capacidad antioxidante total fue similar para ambas.

**Acta Paediatrica** 93(12):1569-1574, Dic 2004

*Autores:*

Turoli D, Testolin G, Zanini R y Bellú R

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Food Science and Microbiology, Division of Human Nutrition, University of Milan, Milán; Department of Paediatrics, NICU, Ospedale "Manzoni", Lecco; Italia

*Título original:*

[Determination of Oxidative Status in Breast and Formula Milk]

*Título en castellano:*

Determinación del Nivel Oxidativo en la Leche Materna y en las Fórmulas Lácteas

### **Introducción**

Los radicales libres de oxígeno cumplen un papel importante en muchas enfermedades de los neonatos; entre éstas, la displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y retinopatía del prematuro. En los recién nacidos prematuros el estrés oxidativo es mayor debido a la inmadurez de los mecanismos de defensa antioxidante y del sistema digestivo. Los antioxidantes, tales como el alfa-tocoferol, el ácido ascórbico y el retinol, son provistos al feto por la madre durante el período de gestación. En estudios recientes se demostró que el hábito de fumar de la madre y la alimentación con fórmula láctea aumentan la peroxidación lipídica en los neonatos. Tanto la leche materna como las fórmulas lácteas pueden ser fuentes prooxidantes para el recién nacido y pueden influir en el equilibrio oxidativo del niño.

La fórmula láctea puede tener mayor nivel de prooxidantes debido a que no contiene los antioxidantes naturales presentes en la leche materna, como lactoferrina, un componente del tipo ácido ascórbico y ácido úrico. La mayoría de las fórmulas no contienen el rango completo de ácidos grasos presentes en la leche materna; en particular, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) son bajos o están completamente ausentes; además, pueden formarse prooxidantes en la leche materna almacenada durante la conservación o manipulación debido al contenido de AGPCL. Por otra parte, las proteínas han sido identificadas como antioxidantes efectivos en las emulsiones; y muchas proteínas presentes en la leche, especialmente caseínas, tienen actividad antioxidante. Las metaloproteínas de la leche pueden tener actividad prooxidante en presencia de iones metálicos.

El objetivo de los autores fue investigar el nivel oxidativo de la leche bajo diferentes condiciones mediante la determinación de la capacidad antioxidante total y los productos de peroxidación lipídica –como los peróxidos lipídicos (PL), los compuestos reactivos del ácido tiobarbitúrico (TBARS [*thiobarbituric acid reactive compounds*]) y los dienos conjugados (DC)– en muestras de calostro materno fresco y almacenado (a -20°C) y diferentes tipos de fórmula láctea.

### **Materiales y métodos**

Se recolectaron por bomba mecánica, entre las 6 y 9 hs., 10 muestras frescas de calostro de 10 madres voluntarias sanas de 10 recién nacidos a término sanos durante los primeros días después del parto. Tras la recolección, las muestras fueron enviadas inmediatamente al laboratorio para el análisis; el propósito fue evitar el almacenamiento, dado que el nivel total de antioxidantes puede resultar afectado por el almacenamiento y transporte, lo cual se debe a que los antioxidantes comienzan a disminuir a las pocas horas, incluso con una refrigeración de 4°C. Los productos de peroxidación son menos sensibles a las condiciones externas, excepto los PL, que aumentan durante el almacenamiento. Además, se examinaron 10 muestras de leche materna almacenadas a -20°C, durante aproximadamente 2 meses, provenientes del banco de leche del hospital; y 50 envases de fórmula láctea líquida de 5 marcas comerciales (10 envases por marca).

La capacidad antioxidante total es una medida de todos los antioxidantes presentes en un líquido biológico (en este caso la leche), tales como vitaminas, sistemas antioxidantes de radicales enzimáticos, antioxidantes desconocidos y las interacciones antioxidantes. Se trata de un marcador sensible que permite detectar pequeñas diferencias mucho mejor que las mediciones de los antioxidantes por separado. La capacidad antioxidante se determinó por el método mejorado espectroscópico TEAC (*Trolox equivalent antioxidant capacity*). El método TEAC mejorado es un ensayo de decoloración que incluye todos los tipos de antioxidantes lipofílicos e hidrofílicos y constituye una herramienta adecuada para evaluar el nivel oxidativo e identificar los diferentes factores que lo afectan, como el hábito de fumar de la madre y la dieta. Por este método se calcula el porcentaje de inhibición del catión radical ABTS<sup>2+</sup> mediante el Trolox, un análogo soluble en agua del alfa-tocoferol, que es el antioxidante estándar. Los DC, PL y TBARS se determinaron por cuantificación espectrofotométrica.

En cuanto a la metodología estadística, debido a que la distribución de los valores de la capacidad antioxidante, PL y DC no mostraron una distribución normal, los valores se expresaron como medianas y dispersiones y fueron analizados por pruebas no paramétricas. Los valores de TBARS tuvieron una distribución normal, siendo expresados como media  $\pm$  desvío estándar (DS) y analizados mediante pruebas paramétricas. Fueron empleados el ANOVA de una vía y la prueba de la *t* como pruebas paramétricas, y las pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney como pruebas no paramétricas. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo.

## Resultados

Se encontraron sólo pequeñas variaciones en los parámetros de oxidación entre la leche materna fresca comparada con la almacenada, excepto para los PL, que fueron más altos en esta última ( $p = 0.0004$ ). Hubo muchas diferencias entre los distintos tipos de marcas comerciales de fórmulas lácteas en los productos de peroxidación lipídica y la capacidad antioxidante total. Si bien se hallaron diferencias en los parámetros oxidativos entre las distintas fórmulas, no hubo diferencias significativas en la composición nutricional. Sin embargo, entre los diferentes tipos de fórmulas lácteas, la capacidad antioxidante total fue mayor en las fórmulas con mayor concentración de vitamina C. Los niveles de TBARS y DC fueron menores en las fórmulas con mayores concentraciones de vitaminas A y E. No hubo diferencias en los valores de las medianas de capacidad antioxidante total entre las fórmulas lácteas y la leche materna, aunque el contenido vitamínico fue mucho más alto en las fórmulas. Por el contrario, los productos de peroxidación lipídica fueron mucho más elevados en la leche materna en comparación con las fórmulas lácteas ( $p = 0.0021$  para DC,  $p < 0.0001$  para PL y  $p = 0.0001$  para TBARS).

## Discusión

La peroxidación lipídica en la leche, señalan los autores, le confiere el típico olor rancio, que algunas veces se produce en la leche almacenada a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La ingesta de especies oxidativas con la leche puede constituir un problema significativo para el equilibrio oxidativo de los neonatos debido a la inmadurez de sus mecanismos de defensa antioxidantes, que pueden ser superados por la excesiva presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente en los recién nacidos pretérmino. En este estudio se observó que el almacenamiento de la leche materna a  $-20^{\circ}\text{C}$ , que es la práctica normal en los bancos de leche de los hospitales, incrementó considerablemente la concentración de PL. Este efecto probablemente se deba a la actividad de la lipoproteína lipasa durante el almacenamiento, que aumenta los niveles de ácidos grasos libres y, por ende, la concentración de PL, los cuales son los productos primarios de la oxidación lipídica y derivan directamente de la peroxidación de los ácidos grasos libres.

Cabe destacar que una mayor presencia de productos de peroxidación no se corresponde con menor capacidad antioxidante total. En efecto, no se hallaron diferencias significativas en los valores medianos de la capacidad antioxidante total en leche materna fresca en comparación con las fórmulas lácteas, aun con el mayor contenido vitamínico de estas últimas. Una posible explicación refiere que la capacidad antioxidante total incluye las actividades de todos los sistemas antioxidantes presentes en la muestra de leche. La leche materna posee muchos sistemas antioxidantes de radicales enzimáticos –entre ellos catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa– y pueden producirse muchas interacciones entre los diferentes compuestos. En las fórmulas lácteas, la presencia del mismo efecto antioxidante que en la leche materna puede explicarse por el mayor contenido vitamínico (vitaminas A, E y C). Además, entre las distintas fórmulas lácteas, la capacidad antioxidante total fue mayor en aquellas con mayor concentración de vitamina C.

Se observó, inesperadamente, una considerable variación entre las distintas fórmulas lácteas en los productos de peroxidación lipídica; lo esperable hubiese sido una pequeña variación debido a la

estandarización industrial y a los controles más estrictos de los productos. La leche materna, especialmente la almacenada a  $-20^{\circ}\text{C}$ , fue más susceptible de peroxidación que las fórmulas lácteas, probablemente debido a la ausencia de AGPCL en estas últimas. El calostro presenta 2 a 3 veces menor contenido lipídico que la leche madura, lo cual puede reducir la peroxidación lipídica. Sin embargo, el porcentaje relativamente alto de AGPCL en el calostro puede promover la peroxidación lipídica. En este caso, el calostro puede ser más susceptible de peroxidación lipídica entre los distintos tipos de leche y está más expuesto a los cambios por la manipulación y almacenamiento en bancos de leche.

En conclusión, la leche materna mostró mayor peroxidación lipídica, especialmente la almacenada a  $-20^{\circ}\text{C}$ , respecto de las fórmulas lácteas, mientras que la capacidad antioxidante total fue similar. Se requiere, señalan los autores, mayor cantidad de estudios para aclarar las modificaciones que experimenta la leche materna y la influencia del congelamiento sobre los parámetros de oxidación; y para comparar las diferentes fórmulas lácteas y determinar de esta manera la existencia de variabilidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cómo fue la peroxidación lipídica en la leche materna comparada con las fórmulas lácteas?**

- A. Similar.**
- B. Mayor, significativa.**
- C. Mayor, no significativa.**
- D. Menor, significativa.**

**[Respuesta Correcta](#)**