

# ACTA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

## SUMARIO

- 77 Editorial**  
Evitar el legado de la enfermedad renal.  
Enfoque sobre la niñez  
*J.R. Ingelfinger, et al.*
- 83 Originales**  
Tolerancia y eficacia de una fórmula extensamente hidrolizada en lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE. Estudio JUNGLO (I): hidrolizado extenso de caseína  
*P. Ibáñez, et al.*
- 93** Características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en pediatría: 26 años de experiencia  
*C. Carreras-Blesa, et al.*
- 101 Nutrición infantil**  
Ácido docosahexaenoico. ¿Un ácido graso omega-3 esencial?  
*A. García Gabarra, et al.*
- 107 Formación e información en pediatría**  
Comunicación científica (XXXII). Cómo hacer un currículum vitae  
*C. Navarro-Molina, et al.*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e48 Notas clínicas**  
Exostosis en el diagnóstico diferencial de las masas subungueales en niños  
*M. Oviedo-Gutiérrez, et al.*
- e55** Páncreas ectópico gástrico: presentación de un caso inusual y revisión de la bibliografía  
*G. Delgado Duatis, et al.*
- e63 Cartas al Director**  
La tecnología 2.0 al servicio de la salud materno-infantil  
*M.E. Vázquez Fernández, et al.*
- e66 Bibliografía comentada**
- e68 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**  
*I. Villa Elizaga*

## CONTENTS

- 77 Editorial**  
Averting the legacy of kidney disease –focus on childhood  
*J.R. Ingelfinger, et al.*
- 83 Originals articles**  
Tolerance and efficacy of an extensively hydrolysed formula for infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy. JUNGLO study (part I): Extensively hydrolyzed casein formula  
*P. Ibáñez, et al.*
- 93** Clinical and epidemiological characteristics of infective endocarditis in children: a 26-year experience  
*C. Carreras-Blesa, et al.*
- 101 Nutrition and children**  
Docosahexaenoic acid: an essential omega-3 fatty acid?  
*A. García Gabarra, et al.*
- 107 Education and information in pediatrics**  
Scientific communication (XXXII). How to make a curriculum vitae  
*C. Navarro-Molina, et al.*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

- e48 Clinical notes**  
Exostosis in the differential diagnosis of subungual tumors in children  
*M. Oviedo-Gutiérrez, et al.*
- e55** Symptomatic gastric heterotopic pancreas: an unusual case and literature review  
*G. Delgado Duatis, et al.*
- e63 Letters to Editor**  
Technology 2.0 at the service of maternal and child health  
*M.E. Vázquez Fernández, et al.*
- e66 Literature review**
- e68 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**  
*I. Villa Elizaga*

# El éxito de mañana comienza hoy



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

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

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

**UN VASO DE 250 ml APORTA**

**65%**  
CDR\* de  
**OMEGA-3 DHA**

**38%**  
VRN\* de  
**HIERRO**

Calcio y  
**VITAMINA D**  
en cantidades  
adecuadas

**Y otros nutrientes esenciales para su desarrollo**

**OMEGA-3 DHA** Fundamental para el desarrollo del cerebro<sup>3</sup>

El 100% de los niños no cubren ni el 50% de la CDR<sup>1</sup>

**HIERRO** Contribuye al desarrollo cognitivo normal<sup>4</sup>

2 de cada 3 niños no alcanzan la ingesta diaria recomendada<sup>5</sup>

**VITAMINA D** Primordial para el crecimiento y la formación de los huesos<sup>5</sup>

El 100% de los niños ingiere cantidades por debajo de las recomendadas<sup>5</sup>



Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

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

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

PULEVA COLABORA CON:



# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 74, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2016

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

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

## Director y Editor

J. Dalmau Serra  
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

## Subdirector

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

## Coordinadores secciones:

### Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz  
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

### Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

### Formación e información en pediatría

J. González de Dios  
Hospital General Universitario de Alicante

### Bibliografía comentada

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

Edita:  Mayo  
EDICIONES MAYO, S.A.

www.edicionesmayo.es  
e-mail: actapediatrica@edicionesmayo.es

## Redacción y Administración

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

Coordinación editorial: Mónica Noguero

## Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170  
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255  
Cristina Alquézar  
E-mail: calquezar@edicionesmayo.es

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

Diseño: Xavier Noguera


Depósito legal: B 19423-2013  
ISSN 0001-6640

Suscripción anual 95,36 euros.  
(I.V.A. incluido)

España y Portugal.

Otros países 128 euros.

Precio médicos residentes: 73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por 

©Ediciones Mayo, S.A.

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

## Consejo Editorial / Editorial Board

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

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

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

 ProQuest  
COMPANY

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

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 74, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2016

## SUMARIO

### 77 Editorial

Evitar el legado de la enfermedad renal.  
Enfoque sobre la niñez  
*J.R. Ingelfinger, K. Kalantar-Zadeh, F. Schaefer,*  
*en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón*

### 83 Originales

Tolerancia y eficacia de una fórmula extensamente hidrolizada en lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE. Estudio JUNGLO (I): hidrolizado extenso de caseína  
*P. Ibáñez, A. Solar, J. Maldonado, S. Nevot, E. Alonso, A.M. Plaza, F. Cañabate, P. Codoñer, B. Espín, A. Rodríguez-Herrera, C. Escudero, S. Sánchez, J. Brasy, F. Lara-Villoslada, C. Fressange-Mazda, P. Le Ruyet, J.M. Moreno-Villares.*  
*Grupo de trabajo JUNGLO*

### 93 Características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en pediatría: 26 años de experiencia

*C. Carreras-Blesa, M. Martínez del Villar, S. Melendo Pérez, E. Guijarro Casas, P. Betrián Blasco*

### 101 Nutrición infantil

Ácido docosahexaenoico. ¿Un ácido graso omega-3 esencial?  
*A. García Gabarra, J. Dalmau Serra*

### 107 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XXXII). Cómo hacer un currículum vitae  
*C. Navarro-Molina, A. Vidal-Infer, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

### e48 Notas clínicas

Exostosis en el diagnóstico diferencial de las masas subungueales en niños  
*M. Oviedo-Gutiérrez, S. Barnes-Marañón, L. Fernández García, D.C. Lara Cárdenas, C. Montalvo Ávalos, A. Molnar, N. Vega Mata, M. González Guerrero, V. Álvarez-Muñoz*

### e55 Páncreas ectópico gástrico: presentación de un caso inusual y revisión de la bibliografía

*G. Delgado Duatis, R. Béjar Sánchez, J.A. Blanca*

### e63 Cartas al Director

La tecnología 2.0 al servicio de la salud materno-infantil  
*M.E. Vázquez Fernández, C. González Hernando, M. Sanz Almazán, M.M. García Alonso, C. Ruiz Labarga, P. Bayón Calvo*

### e66 Bibliografía comentada

### e68 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

*I. Villa Elízaga*

## CONTENTS

### 77 Editorial

*Averting the legacy of kidney disease –focus on childhood*  
*J.R. Ingelfinger, K. Kalantar-Zadeh, F. Schaefer,*  
*on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

### 83 Originals articles

Tolerance and efficacy of an extensively hydrolysed formula for infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy. JUNGLO study (part I): Extensively hydrolyzed casein formula  
*P. Ibáñez, A. Solar, J. Maldonado, S. Nevot, E. Alonso, A.M. Plaza, F. Cañabate, P. Codoñer, B. Espín, A. Rodríguez-Herrera, C. Escudero, S. Sánchez, J. Brasy, F. Lara-Villoslada, C. Fressange-Mazda, P. Le Ruyet, J.M. Moreno-Villares.*  
*Grupo de trabajo JUNGLO*

### 93 Clinical and epidemiological characteristics of infective endocarditis in children: a 26-year experience

*C. Carreras-Blesa, M. Martínez del Villar, S. Melendo Pérez, E. Guijarro Casas, P. Betrián Blasco*

### 101 Nutrition and children

Docosahexaenoic acid: an essential omega-3 fatty acid?  
*A. García Gabarra, J. Dalmau Serra*

### 107 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XXXII). How to make a curriculum vitae  
*C. Navarro-Molina, A. Vidal-Infer, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

### e48 Clinical notes

Exostosis in the differential diagnosis of subungual tumors in children  
*M. Oviedo-Gutiérrez, S. Barnes-Marañón, L. Fernández García, D.C. Lara Cárdenas, C. Montalvo Ávalos, A. Molnar, N. Vega Mata, M. González Guerrero, V. Álvarez-Muñoz*

### e55 Symptomatic gastric heterotopic pancreas: an unusual case and literature review

*G. Delgado Duatis, R. Béjar Sánchez, J.A. Blanca*

### e63 Letters to Editor

Technology 2.0 at the service of maternal and child health  
*M.E. Vázquez Fernández, C. González Hernando, M. Sanz Almazán, M.M. García Alonso, C. Ruiz Labarga, P. Bayón Calvo*

### e66 Literature review

### e68 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elízaga*

*Alimentar a un niño  
es más difícil de  
lo que imaginas*



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

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

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

**UN VASO DE 250 ml APORTA**

**65%**  
CDR\* de  
**OMEGA-3 DHA**

**38%**  
VRN\* de  
**HIERRO**

Calcio y  
**VITAMINA D**  
en cantidades  
adecuadas

**Y otros nutrientes esenciales para su desarrollo**

**OMEGA-3 DHA** Fundamental para el desarrollo del cerebro<sup>3</sup>

El 100% de los niños no cubren ni el 50% de la CDR<sup>1</sup>

**HIERRO** Contribuye al desarrollo cognitivo normal<sup>4</sup>

2 de cada 3 niños no alcanzan la ingesta diaria recomendada<sup>5</sup>

**VITAMINA D** Primordial para el crecimiento y la formación de los huesos<sup>5</sup>

El 100% de los niños ingiere cantidades por debajo de las recomendadas<sup>5</sup>



Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

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

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

PULEVA COLABORA CON:





## NOTAS CLÍNICAS

### Exostosis en el diagnóstico diferencial de las masas subungueales en niños

M. Oviedo-Gutiérrez, et al.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La exostosis ungueal es una lesión benigna rara. Presentamos tres casos de exostosis ungueal en niños, de los que dos plantearon dificultades diagnósticas.

**Casos clínicos:** 1) Niño de 6 años, con una tumoración subungueal dolorosa en el primer dedo del pie derecho de 15 días de evolución. En la radiografía no se observa afectación ósea. Se procede a su exéresis quirúrgica.

Histológicamente se diagnostica de exostosis ungueal. A los 6 meses recidiva, precisando reintervención. 2) Niña de 8 años, que desde hace 1 año presenta una lesión subungueal dolorosa en el segundo dedo del pie izquierdo. En la radiología no se observan alteraciones. Se realiza una exéresis completa de la lesión. La anatomía patológica determina una exostosis ungueal. Actualmente está asintomática. 3) Niña de 7 años, con sobrecrecimiento subungueal del quinto dedo del pie izquierdo, con supuración, de 6 meses de evolución. La apariencia radiológica es de lesión osteocartilaginosa. Se realiza una exéresis ungueal completa. La anatomía patológica confirma una exostosis osteocartilaginosa. A día de hoy no ha presentado complicaciones.

**Conclusiones:** Ante un niño con una lesión proliferativa en las falanges distales, debemos tener en cuenta el diagnóstico de exostosis ungueal. Aunque la radiografía ayuda a diferenciarla de otras entidades, una placa normal no la excluye. Es importante realizar un tratamiento quirúrgico adecuado para evitar las recidivas y las complicaciones posteriores.

**Palabras clave:** Exostosis ungueal, tumor glómico, osteoma osteoide, pacientes pediátricos, diagnóstico diferencial.

### Páncreas ectópico gástrico: presentación de un caso inusual y revisión de la bibliografía

G. Delgado Duatis, et al.

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

**Introducción:** El páncreas ectópico (PE) es una anomalía congénita con presencia de tejido pancreático aberrante en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero más comúnmente en el antro gástrico. Suele ser asintomática, pero puede llegar a ser clínicamente evidente en función del tamaño, la ubicación, los cambios patológicos o la transformación maligna. Según su localización, puede presentarse con diferentes síntomas inespecíficos. Esta revisión se realizó para determinar la importancia clínica de esta infrecuente entidad durante la infancia.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente de 13 años, con dolor epigástrico crónico y vómitos posprandiales. En la endoscopia se descubrió una tumoración umbilicada yuxtapiilórica típica del PE. Se realizó una resección en cuña debido a la persistencia de los síntomas, con lo que la paciente permaneció posteriormente asintomática.

**Conclusiones:** Aunque el PE es inusual y su diagnóstico preoperatorio es difícil, debe considerarse en las tumoraciones gástricas y optarse por técnicas mínimamente invasivas como tratamiento de primera elección.

**Palabras clave:** Páncreas ectópico, cuadro oclusivo gástrico, complicaciones, endoscopia, cirugía.

## CARTAS AL DIRECTOR

### La tecnología 2.0 al servicio de la salud materno-infantil

M.E. Vázquez Fernández, et al.

Centro de Salud Arturo Eyries. Valladolid

Las personas usan internet para conversar, compartir experiencias o establecer relaciones sociales con otras personas. Esto afecta a todos los ámbitos, incluido el de la salud. Cada vez son más las personas que buscan información sobre salud antes y después de la consulta médica, e incluso sin ir. En el ámbito de la atención infanto-juvenil, las madres y las familias con hijos en edad pediátrica esperan disponer de una información útil y fiable que les permita resolver los problemas de salud que les preocupa. En este sentido, hemos desarrollado un blog materno-infantil llamado «Mamis y niños: cuidados de tu pediatra y tu matrona» que recoge temas pediátricos agrupados en siete categorías (recién nacido, alimentación y ejercicio físico, cuidados del niño, seguridad y accidentes, conductas y educación, vacunación y problemas de salud) y temas maternos agrupados en cinco categorías (anticoncepción, cuidados del embarazo, lactancia, preparación prenatal, salud de la mujer). El grado de aceptación y de utilización ha sido alto, no sólo a escala local, sino también a escala internacional. El blog complementa y profundiza en la educación para la salud que se da en las consultas. Los profesionales sanitarios debemos implicarnos en la prescripción y desarrollo de estos canales de información y comunicación, para aportar información y consejos que permitan tomar decisiones adecuadas en cuanto a la salud de las personas y la de sus hijos.

**Palabras clave:** Salud materno-infantil, atención infanto-juvenil, blog, internet, tecnología 2.0.

# Evitar el legado de la enfermedad renal. Enfoque sobre la niñez

J.R. Ingelfinger<sup>1</sup>, K. Kalantar-Zadeh<sup>2</sup>, F. Schaefer<sup>3</sup>, en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón\*

<sup>1</sup>Profesor de Pediatría. Escuela Médica de Harvard. Senior consultant en Nefrología Pediátrica y Pediatra. Hospital Infantil MassGeneral. Hospital General de Massachusetts. Boston (Massachusetts). <sup>2</sup>Jefe de la Sección de Nefrología e Hipertensión. Profesor de Medicina, Pediatría y Salud Pública. Escuela de Medicina. Universidad de California-Irvine (California). Médico e investigador principal en el Veterans Affairs Long Beach Healthcare System. Long Beach (California). Profesor adjunto de Epidemiología. Departamento de Epidemiología. UCLA Fielding School of Public Health. Los Angeles (California). <sup>3</sup>Profesor de Pediatría. Universidad de Heidelberg. Jefe de la Sección de Nefrología Pediátrica. Centro de Medicina Pediátrica y Juvenil. Heidelberg

## Resumen

El Día Mundial del Riñón 2016 se centra en las enfermedades renales durante la infancia y la enfermedad renal del adulto que puede iniciarse en una edad temprana. La enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia difiere de la de los adultos en que predominan las causas derivadas de anomalías congénitas y trastornos hereditarios; las glomerulopatías y la enfermedad renal asociada a diabetes mellitus son poco frecuentes. Además, muchos niños con una lesión renal aguda pueden desarrollar eventualmente secuelas que lleven a la hipertensión y la ERC durante la adolescencia o la vida adulta. Los niños nacidos prematuros o pequeños para su edad gestacional tienen un incremento del riesgo de desarrollar ERC durante su vida. Las personas con un alto riesgo al nacer o en la primera infancia deberán ser monitorizadas estrechamente para poder detectar a tiempo los signos tempranos de enfermedad renal, con el fin de proporcionar una prevención o un tratamiento efectivos. Es factible establecer una terapia eficaz en niños con ERC avanzada; existen evidencias que demuestran que los niños evolucionan mejor que los adultos cuando reciben terapia de reemplazo renal, incluyendo la diálisis y el trasplante, aunque sólo una minoría requiere este tratamiento. Debido a las inequidades en el acceso a la atención médica, es necesario hacer un esfuerzo para que los niños con una enfermedad renal, donde sea que vivan, puedan ser tratados de manera eficaz, independientemente de su ubicación geográfica y su situación económica. Nuestra esperanza es que el Día Mundial del Riñón pueda informar al público en general, a los gestores y a los profesionales de la salud sobre las necesidades y las posibilidades que existen en torno a la enfermedad renal en la infancia.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.  
©Word Kidney Day 2016 Steering Committee

## Palabras clave

Pediatría, enfermedad renal infantil, enfermedad renal crónica

## Abstract

*Title:* Averting the legacy of kidney disease –focus on childhood

World Kidney Day 2016 focuses on kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease that can begin in earliest childhood. Chronic kidney disease (CKD) in childhood differs from that in adults, as the largest diagnostic group among children includes congenital anomalies and inherited disorders, with glomerulopathies and kidney disease in the setting of diabetes being relatively uncommon. In addition, many children with acute kidney injury will ultimately develop sequelae that may lead to hypertension and CKD in later childhood or in adult life. Children born early or who are small-for date newborns have relatively increased risk for the development of CKD later in life. Persons with a high-risk birth and early childhood history should be watched closely in order to help detect early signs of kidney disease in time to provide effective prevention or treatment. Successful therapy is feasible for advanced CKD in childhood; there is evidence that children fare better than adults, if they receive kidney replacement therapy including dialysis and transplantation, while only a minority of children may require this ultimate intervention. Because there are disparities in access to care, effort is needed so that those children with kidney disease, wherever they live, may be treated effectively, irrespective of their geographic or economic circumstances. Our hope is that World Kidney Day will inform the general public, policy makers and caregivers about the needs and possibilities surrounding kidney disease in childhood.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.  
©Word Kidney Day 2016 Steering Committee

## Keywords

Pediatrics, pediatric nephrology, chronic kidney disease

Fecha de recepción: 14/10/15. Fecha de aceptación: 23/10/15.

**Correspondencia:** World Kidney Day. International Society of Nephrology, en colaboración con la International Federation of Kidney Foundation. Rue des Fabriques 1B, 1000. Bruselas (Bélgica). Correo electrónico: myriam@worldkidneyday.org

\*Miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón: Philip Kam Tao Li, Guillermo García-García, William G. Couser, Timur Erk, Julie R. Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova.

Este artículo se publica simultáneamente en varias revistas científicas. El contenido es idéntico, salvo por pequeños cambios de estilo de acuerdo con el criterio editorial de cada revista. Cualquiera de estas versiones se pueden utilizar citando este artículo.

«Porque en cada adulto habita el niño que fue y en cada niño se encuentra el adulto que será»  
John Connolly, *El libro de las cosas perdidas*

## Introducción

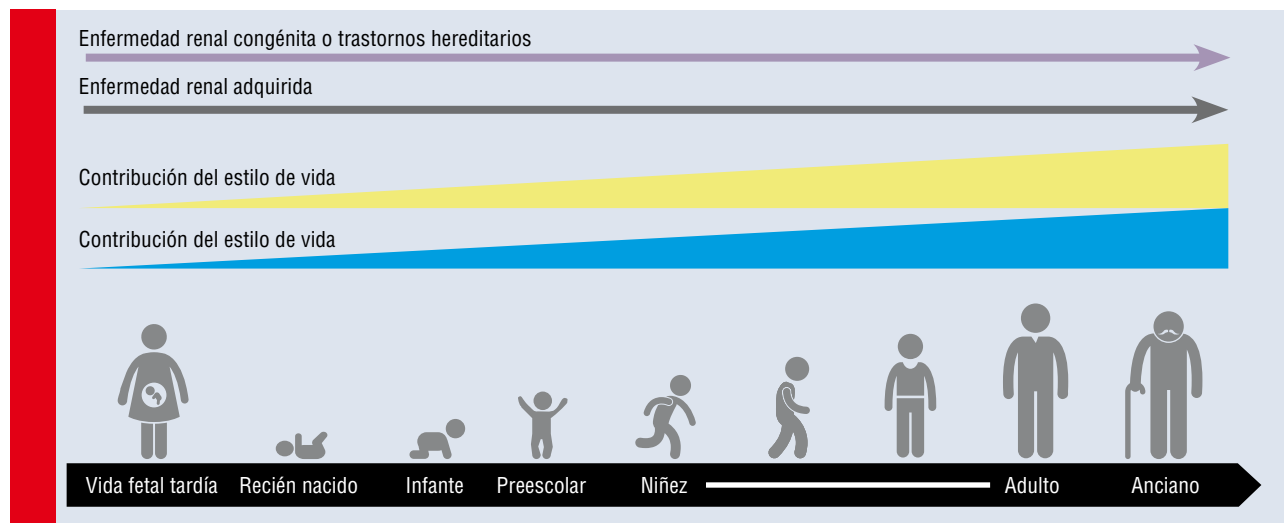
El undécimo Día Mundial del Riñón se celebrará el 10 de marzo de 2016 en todo el mundo. Este evento anual, organizado conjuntamente por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Federación Internacional de Fundaciones del Riñón (IFKF), se ha convertido en un esfuerzo exitoso para informar a la población general y a los responsables de las políticas públicas de salud sobre la importancia y las consecuencias de la enfermedad renal. En esta ocasión, el Día Mundial del Riñón se dedicará a la enfermedad renal en la infancia y a las enfermedades renales del adulto que pueden iniciarse a una temprana edad.

Los niños que desarrollan una lesión renal aguda (LRA) secundaria a una amplia variedad de causas, pueden tener secuelas a largo plazo que evolucionen hacia una enfermedad renal crónica (ERC) muchos años después<sup>1-4</sup>. Además, la ERC en niños, en su mayoría de tipo congénita, así como las complicaciones renales secundarias a una gran variedad de enfermedades, no sólo conllevan una importante morbimortalidad durante la infancia, sino también complicaciones médicas posteriormente. De hecho, las muertes infantiles asociadas a una larga lista de enfermedades infecciosas se vinculan inextricablemente a una afectación de la función renal. Por ejemplo, los niños que sucumben al cólera y otras infecciones diarreicas mueren comúnmente a causa de una LRA inducida por depleción de volumen y choque, más que a causa del proceso infeccioso. Además, un número importante de estudios indica que los adultos con hipertensión, proteinuria y ERC ya tenían antecedentes desde la infancia, tan tempranos como en la vida *in utero* y perinatal (tabla 1). El Día Mundial del Riñón 2016 pretende concienciar

a la población general de que muchas de las enfermedades renales del adulto se inician en la infancia. Comprender los episodios y diagnósticos de alto riesgo que se producen durante la infancia brindaría la oportunidad de identificar y realizar intervenciones preventivas en las personas con un alto riesgo de ERC durante su vida.

Actualmente, los datos epidemiológicos a escala mundial sobre el espectro de la LRA y la ERC en niños son limitados, aunque cada vez se amplían más. La prevalencia de ERC en niños es rara, y varía desde 15 a 74,7 casos por millón<sup>3</sup>. Tales variaciones se deben tanto a la influencia de los factores culturales y regionales, como a la metodología usada para estimarla. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha proporcionado recientemente información sobre la mortalidad mundial de las enfermedades urológicas y renales, lo que se convertirá en una fuente importante de información; sin embargo, no se distingue por grupos de edad<sup>5</sup>. Algunas bases de datos, como las de los Estudios Colaborativos y Ensayos Renales Pediátricos de Norteamérica (NAPRTCS)<sup>6</sup>, el Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS)<sup>7</sup> y el Registro EDTA<sup>8</sup>, incluyen datos de pacientes pediátricos con una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y algunos con ERC. Algunos proyectos, como los estudios ItalKid<sup>9</sup>, Enfermedad Renal Crónica en Niños (CKiD)<sup>10</sup> y el Estudio Global de la Carga de Enfermedad 2013<sup>11</sup>, así como los registros que ahora existen en muchos países, proporcionan una información importante, pero aún se requieren más ensayos.

Según algunos estudios seleccionados en población adulta, la LRA puede evolucionar hacia ERC<sup>12</sup>. La incidencia de LRA en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos varía ampliamente, del 8 al 89%<sup>1</sup>, y los resultados dependen de los recursos disponibles. Se esperan también los resultados de proyectos como el AWARE, un estudio de niños con LRA realizado en cinco países<sup>13</sup>. Algunos estudios unicéntricos y de metaanálisis indican que tanto los casos de LRA como de ERC en niños



**Figura 1.** Los tipos y el riesgo de la enfermedad renal cambian según el ciclo de la vida. La contribución del número de nefronas se incrementa a lo largo de la vida, junto con los episodios que provocan lesiones directas y cambios en la salud renal



**TABLA 1****Definiciones de las etapas de la infancia**

Periodo perinatal	Desde las 22 semanas completas de gestación hasta los 7 días de vida posnatal
Periodo neonatal	Desde el nacimiento hasta el día 28 de vida posnatal
Infancia	Desde el nacimiento hasta 1 año de edad
Niñez	Desde 1 año hasta los 10 años de edad
Adolescencia	Desde los 10 hasta los 19 años de edad

Datos definidos por la OMS. Estas definiciones presentan variaciones en todo el mundo. Por ejemplo, algunos definen como «persona joven» a la que tiene una edad ≤24 años; en Estados Unidos la niñez se considera hasta los 21 años de edad.

representan una minoría de pacientes con ERC en todo el mundo<sup>2,3</sup>. Sin embargo, es cada vez más evidente que la enfermedad renal del adulto es un legado de la infancia.

## Espectro de las enfermedades renales pediátricas

Las condiciones congénitas y hereditarias que predominan como causa de ERC en la infancia difieren sustancialmente de las observadas en los adultos. Hasta la fecha, se han encontrado mutaciones en más de 150 genes que alteran el desarrollo renal o alguna función específica glomerular o tubular<sup>14</sup>. Muchos de estos trastornos genéticos se presentan durante la infancia y pueden llevar progresivamente hacia una ERC. Las anomalías congénitas del riñón o el tracto urinario (ACRTU) representan la mayor causa de ERC en la niñez (tabla 2), e incluyen hipoplasia/displasia renal y uropatía obstructiva. Un subgrupo importante de displasias renales son las enfermedades quísticas, que se originan por defectos genéticos en los cilios de las células túbulo-epiteliales.

Muchas glomerulopatías pediátricas están causadas por defectos genéticos o adquiridos en los podocitos, un tipo de célula especial que recubre los capilares glomerulares. Otras causas importantes, pero menos comunes, son los trastornos metabólicos hereditarios, como la hiperoxaluria y la cistinosis, el síndrome hemolítico urémico atípico (una microangiopatía trombótica relacionada con alteraciones genéticas del complemento) las alteraciones en la coagulación o en las vías metabólicas.

En varias clasificaciones no queda claro cómo categorizar a los niños que presentaron LRA con recuperación aparente, o si se incluyen en esta categoría, y a los niños que presentaron problemas perinatales que derivaron en un número de nefronas relativamente bajo. Entre los niños con una ERCT de inicio en la infancia, las glomerulopatías son ligeramente más frecuentes y las alteraciones congénitas menos comunes (tabla 2), debido a que la pérdida de nefronas es típicamente mayor en las enfermedades glomerulares. Sin embargo, las evidencias recientes sugieren que muchos pacientes con formas leves de

**TABLA 2****Etiología de la enfermedad renal crónica en niños**

Etiología	ERC		ERCT	
	Rango (%)	Etiología	Rango (%)	Etiología
ACRTU	48-59	ACRTU	34-43	
GN	5-14	GN	15-29	
NH	10-19	HT	12-22	
SHU	2-6	SHU	2-6	
Quística	5-9	Quística	6-12	
Isquémica	2-4	Isquémica	2	

Las causas raras incluyen el síndrome nefrótico congénito, las enfermedades metabólicas y la cistinosis.

Las causas que incluyen el grupo miscelánea dependen de cómo se clasifiquen éstas.

ACRTU: anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario; GN: glomerulonefritis; NH: nefropatía hereditaria; SHU: síndrome hemolítico urémico.

Tomada de Harambat et al<sup>2</sup>. Datos de ERC obtenidos del NAPRTCS, Registro Italiano y Registro Belga. Datos de ERCT obtenidos de ANZDATA, ESPN/ ERA-EDTA, Registro Renal del Reino Unido y Registro Japonés.

ACRTU pueden progresar a ERCT durante la edad adulta, con un incremento en la cuarta década de la vida<sup>15</sup>.

Existen diferencias nacionales y regionales entre los tipos y el curso de la LRA y la ERC durante y después de la infancia. La muerte por enfermedad renal es mayor en los países en vías de desarrollo, y las disparidades nacionales y regionales en los servicios de salud y sus resultados deberán evaluarse. Además, el acceso a la atención médica es variable, dependiendo de la región, el país y su infraestructura. Al centrarse en la enfermedad renal durante la infancia, se pueden alcanzar soluciones coste-efectivas, como el tratamiento preventivo o temprano de la enfermedad, que eviten el desarrollo posterior de una ERC avanzada. Las expectativas dependerán de la disponibilidad de la atención y el tratamiento. Tratar a los niños que tienen LRA y ERC que requieren tratamiento de reemplazo renal (TRR) puede ser eficaz para mitigar la carga de la enfermedad renal en los adultos, y para lograrlo se necesita que los recursos se centren en establecer vías más rápidas y coste-efectivas para proporcionar dicho tratamiento en la infancia.

## Enfermedad renal congénita. Orígenes del desarrollo en la salud y la enfermedad, reserva renal y sus implicaciones

En las regiones donde la aplicación de ultrasonidos fetales antenatales es sistemática, se identifica a muchos niños con malformaciones urológicas antes del parto, lo que permite realizar intervenciones tempranas. Sin embargo, en la mayor parte del mundo, los niños con malformaciones estructurales no son identificados hasta mucho más tarde, cuando presentan síntomas. Aunque el cribado generalizado para la proteinuria, la

hematuria y las infecciones del tracto urinario se realiza en algunos países y regiones, existe una falta de consenso sobre su eficacia. Sin embargo, existe un acuerdo general en que debe evaluarse a los niños con pruebas prenatales que indiquen posibles alteraciones genitourinarias, a los niños con una historia familiar de enfermedad renal y/o a los niños con determinados signos, como retraso en el crecimiento, historia de infección del tracto urinario recurrente, disfunción vesical o alguna alteración urinaria. El cribado inicial deberá incluir un examen físico dirigido, una tira reactiva de orina, un urianálisis completo y una química sanguínea básica, así como otros estudios más específicos según esté indicado.

Se indicará el tratamiento definitivo en función del diagnóstico. La evidencia sobre si alguna terapia puede enlentecer la progresión de la ERC durante la infancia sigue siendo limitada. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, los antioxidantes y, posiblemente, los cambios en la dieta podrían estar indicados en función del diagnóstico. Sin embargo, los cambios en la dieta deben permitir un adecuado crecimiento y desarrollo. El estudio ESCAPE proporcionó evidencias de que un control estricto de la presión arterial retrasa la progresión de la ERC en los niños, independientemente de la enfermedad renal de base<sup>16</sup>.

Algunos niños pueden requerir TRR en la primera infancia. Datos recientes extrapolados de los registros de todo el mundo indican una buena supervivencia en estos niños, aun cuando requieran diálisis desde la edad neonatal<sup>12,17</sup>. El trasplante renal (TRR de elección en los niños) es generalmente aceptable después de los 12 meses de edad, con una excelente supervivencia del paciente y del injerto, así como del crecimiento y el desarrollo del niño.

Existe evidencia de que la ERC de inicio en la infancia conlleva una morbilidad cardiovascular acelerada y una menor esperanza de vida. Se espera que los resultados de grandes estudios prospectivos, como el de Comorbilidad Cardiovascular en Niños con ERC (4C), informen sobre las causas y consecuencias de la enfermedad cardiovascular temprana en los niños con ERC<sup>18</sup>.

Además de los niños con una enfermedad renal congénita, ahora se sabe que los episodios perinatales pueden afectar a la salud futura, aun en ausencia de enfermedad renal evidente durante los primeros años de vida<sup>19</sup>. Según los estudios de cohortes observacionales y de casos, los bebés prematuros parecen tener mayor riesgo de presentar una enfermedad renal mucho tiempo después del nacimiento.

Se está incrementando la supervivencia de los bebés prematuros, incluidos los nacidos mucho antes de que la nefrogénesis se haya completado<sup>20</sup>. Los datos disponibles, aunque limitados, indican que durante las terapias neonatales los bebés reciben muchos nefrotóxicos, y los que mueren previamente a su alta tienen glomérulos de mayor tamaño pero en menor cantidad<sup>21</sup>. Además, los niños que sobreviven muestran cierto grado de alteración renal que puede ser muy leve<sup>22</sup>. Aún más preocupante es la gran cantidad de evidencias que indican que los

recién nacidos a término con un peso bajo pueden tener un riesgo alto de desarrollar hipertensión, albuminuria y ERC durante su vida<sup>23</sup>. Cuando se emplean medidas directas, estas personas en la edad adulta pueden tener un menor número de nefronas y, por tanto, una menor reserva cardiorrenal.

Al centrarnos en los niños en el Día Mundial del Riñón, queremos hacer hincapié en que es fundamental realizar un seguimiento de la función renal y la presión arterial de las personas nacidas prematuramente o pequeñas para su edad gestacional. Al hacerlo y evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos durante su vida, es posible que se pueda evitar la ERC en muchas personas.

## Recursos y tratamientos para los niños. Diferencias con el tratamiento en los adultos

Existe cierta disparidad respecto a la disponibilidad de recursos para el tratamiento de la LRA en niños y personas jóvenes; por tanto, muchos niños y jóvenes de países en vías de desarrollo mueren al presentar LRA. Para resolver este problema, la ISN ha iniciado el proyecto «Salvando vidas jóvenes», que trata de prevenir la LRA con el tratamiento oportuno de las infecciones y/o la administración de líquidos y electrolitos, así como el tratamiento de la enfermedad cuando ésta se detecte. En este proyecto, que se lleva a cabo en el África subsahariana y el sudoeste de Asia, participan por igual cuatro fundaciones relacionadas con el riñón (Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica [IPNA], ISN, Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal [ISPD] y Fundación Sustentable del Cuidado Renal [SKCF]), y se pretende establecer y mantener centros para la atención de la LRA, incluido el tratamiento de diálisis peritoneal aguda. Este proyecto va de la mano del proyecto de la ISN «0 para 25», que hace un llamamiento a sus miembros para asegurar que en 2025 nadie muera de LRA prevenible.

En vista del predominio de enfermedades congénitas y hereditarias, los recursos terapéuticos para niños con ERC han sido históricamente limitados a algunas condiciones inmunológicas. Muy recientemente, el progreso en el desarrollo de nuevos fármacos, así como los avances en el conocimiento genético y la capacidad diagnóstica, han comenzado a superar la larga etapa del «nihilismo terapéutico» de la enfermedad renal pediátrica. El síndrome hemolítico urémico (SHU) atípico, considerado durante mucho tiempo nefasto, con alto riesgo de progresión a ERCT y recurrencia en el postrasplante, ha comenzado a ser una enfermedad tratable con el advenimiento de un anticuerpo monoclonal que bloquea específicamente la activación de C5<sup>24</sup>. Otro ejemplo es el uso de antagonistas del receptor de vasopresina para retardar el crecimiento quístico y preservar la función renal en la enfermedad renal poliquística<sup>25</sup>. Una vez demostrada su eficacia en adultos con una enfermedad renal poliquística autosómica dominante, la terapia con vaptanos parece ser prometedora también para la forma recesiva de la enfermedad, que se presenta y comúnmente progresa a ERCT durante la infancia.

Sin embargo, el beneficio para el paciente de estos avances en la investigación farmacológica está peligrando en todo el mundo, debido al elevado coste de algunos de los nuevos agentes terapéuticos. La búsqueda de terapias innovadoras asequibles para enfermedades raras será un objetivo clave para la nefrología pediátrica durante los próximos años.

La identificación de niños que se beneficien de abordajes terapéuticos novedosos puede facilitarse por el desarrollo de registros clínicos que informen sobre el curso natural de la enfermedad, incluidas las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo. Además de las bases de datos específicas de la enfermedad, también es necesario disponer de registros de tratamiento específico. Éstos son particularmente relevantes en áreas donde los estudios clínicos son difíciles de realizar debido al pequeño número de pacientes y al desinterés de la industria, así como para las terapias que necesitan un desarrollo o una mejora global. Por ejemplo, actualmente existe una gran corriente internacional enfocada en la difusión y la realización de diálisis y trasplante pediátricos. Mientras que en muchos países industrializados las tasas de supervivencia del paciente pediátrico y la técnica son excelentes, incluso superiores a las de los adultos, se estima que cerca de la mitad de todos los niños del mundo no recibe ningún TRR. Facilitar el acceso a los TRR a todos los niños será un gran desafío para el futuro. Para obtener una información fiable sobre los datos demográficos y los resultados del TRR pediátrico, la IPNA está a punto de lanzar un registro global basado en la población. Si tiene éxito, este registro podría ser un modelo para la recolección de datos de todo el mundo.

## Transición de la atención pediátrica a la del adulto

La transición de la atención del adolescente con una enfermedad renal hacia el grupo de los adultos es crítica para los pacientes y sus cuidadores. La falta de adherencia es una característica frecuente de la transición entre los cuidados pediátricos y los del adulto<sup>26-28</sup>. Por tanto, para asegurar resultados eficaces, deberá establecerse una combinación de procesos sistemáticamente definidos apoyados por vías de validación y guías creíbles.

En el proceso de cambio de la atención pediátrica a la del adulto, la «transición» deberá producirse gradualmente y distinguirse de la «transferencia», que es normalmente un cambio abrupto y mecánico del médico tratante. La introducción del concepto de transición deberá tener un carácter preventivo, es decir, iniciarse unos meses o años antes del cambio, conforme el niño se hace adolescente y adulto. El objetivo final es fomentar una relación estrecha y una estructura personalizada que permita al paciente sentirse lo suficientemente cómodo como para informar de la pérdida de adherencia y otros errores en el tratamiento.

Un plan de transición deberá reconocer que la madurez emocional del niño con una enfermedad renal puede variar ampliamente.

Es fundamental evaluar al cuidador, su sobrecarga y la estructura familiar, así como los factores culturales, sociales y financieros durante la transición<sup>4</sup>. El tiempo apropiado y la forma de la transición pueden variar ampliamente según el paciente y las diferentes situaciones, por lo que es preferible un proceso flexible, sin periodos de tiempo determinados, e incluso sin un formato definido.

Es importante destacar que la transición puede ser lenta, pausada, o incluso retroceder temporalmente durante periodos de crisis, como las exacerbaciones, la progresión de la enfermedad o la posible inestabilidad familiar o social. Recientemente, la ISN y la IPNA han publicado un consenso en el que proponen pasos acordes con los puntos antes mencionados, con el objetivo de mejorar en la práctica clínica la transición en la atención de la enfermedad renal<sup>29,30</sup>.

## Convocatoria para generar información y acciones adicionales

Teniendo en cuenta la vulnerabilidad de los niños con enfermedad renal, incluido el impacto en el crecimiento y el desarrollo, así como de su vida futura como adulto, y dada la mayor proporción de niños con las limitaciones que presentan los países en vías de desarrollo, es imprescindible educar a todos los involucrados con el fin de reordenar vías de comunicación y acciones posibles<sup>31,32</sup>. Estos esfuerzos deberán fomentar las colaboraciones regionales e internacionales y el intercambio de ideas entre fundaciones del riñón locales, sociedades de profesionales, otras organizaciones sin ánimo de lucro, estados y gobiernos, con el fin de involucrar a todas las partes para mejorar la salud, el bienestar y la calidad de vida de los niños con enfermedades renales y asegurar su longevidad durante la edad adulta.

Hasta hace poco, el consenso de la OMS sobre enfermedades no transmisibles (ENT) incluía las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes mellitus y las enfermedades respiratorias, pero no la enfermedad renal<sup>33,34</sup>. Afortunadamente, y en parte debido a la campaña mundial realizada por la ISN, la declaración política de la Asamblea General de las Naciones Unidas incluyó en 2011 la enfermedad renal en el apartado 19<sup>35</sup>.

Incrementar la educación y la concienciación acerca de las enfermedades renales en general, y la enfermedad renal en la infancia en particular, coincide con los objetivos de la OMS para reducir la mortalidad de las ENT, con 10 años de iniciativas dirigidas a la población, centradas en los cambios en el estilo de vida (reducción del consumo de tabaco, control de la ingesta de sal, control del aporte energético de la dieta y reducción del consumo de alcohol) e intervenciones eficaces (control glucémico, de la presión arterial y del colesterol). Es necesario intensificar esfuerzos para realinear y expandir estas colaboraciones multidisciplinarias con un enfoque más efectivo en la detección temprana y el manejo oportuno de la enfermedad renal en los niños. Considerando que los datos relacionados con las enfermedades renales pueden pasar desapercibidos frente a los de otras ENT

con un aparente mayor impacto en la salud pública, como la diabetes mellitus, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, nuestros esfuerzos también deben dirigirse a incrementar la educación y la concienciación sobre las interrelaciones que pueden tener estas enfermedades, como son las conexiones cardiorrenales, la naturaleza global de la ERC y la ERCT en cuanto ENT, así como el papel de la enfermedad renal como agente multiplicador y factor de confusión para otras ENT. Los «informes blancos», incluidos los artículos de consenso y los proyectos de revisión por parte de expertos internacionales, podrían servir para lograr estas metas<sup>36</sup>.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Luz María Alcantar Vallín su traducción al español del artículo original en inglés. ■■■

## Bibliografía

1. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif.* 2012; 33: 131-137.
2. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 363-373.
3. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1.999-2.009.
4. Furth SL. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1.006-1.015.
5. Health statistics and information systems: estimates for 2000-2012. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)
6. NAPRTCS Annual Reports. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>
7. Saran R. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65: 7A.
8. ESPN/ERA-EDTA Registry. European Registry for children on renal replacement therapy. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/index.jsp>
9. Ardissino G. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics.* 2003; 111: e382-e387.
10. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 1.002-1.011.
11. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2013; 386: 743-800.
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442-448.
13. Basu RK. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 24.
14. Eckardt KU. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013; 382: 158-169.
15. Wuhl E. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 67-74.
16. Group ET. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1.639-1.650.
17. Van Stralen KJ, Borzych-Duzalka D, Hataya H, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int.* 2014; 86.
18. Querfeld U. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1.642-1.648.
19. Hoy WE. The early development of the kidney and implications for future health. *J Develop Orig Health Dis.* 2010; 1: 216-233.
20. Flynn JT. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr.* 2014; 165: 154-162 e151.
21. Rodríguez MM. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric and developmental pathology. J Soc Pediatr Pathol.* 2004; 7: 17-25.
22. Abitbol CL. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 887-893.
23. Hodgin JB, Rasoulopour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 71-76.
24. Verhave JC, Wetzels JF, Van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 Suppl 4: 131-141.
25. Torres VE. Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 195-210.
26. Jarzembowski T. Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 367-371.
27. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 469-472.
28. Aujoulat I. Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant.* 2011; 15: 148-156.
29. Watson AR. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int.* 2011; 80: 704-707.
30. Watson AR. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1.753-1.757.
31. Gallieni M. The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child non communicable diseases project. *Sci World J.* 2014; 320-869.
32. White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health.* 2010; 46: 504-509.
33. Zarocostas J. Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ.* 2010; 341: 7.065.
34. Gulland A. WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ.* 2013; 346: 3.483.
35. Feehally J. Chronic kidney disease: health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 8: 12-13.
36. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80: 1.258-1.270.

# Tolerancia y eficacia de una fórmula extensamente hidrolizada en lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE.

## Estudio JUNGLO (I): hidrolizado extenso de caseína

P. Ibáñez<sup>1</sup>, A. Solar<sup>2</sup>, J. Maldonado<sup>3</sup>, S. Nevot<sup>4</sup>, E. Alonso<sup>5</sup>, A.M. Plaza<sup>6</sup>, F. Cañabate<sup>7</sup>, P. Codoñer<sup>8</sup>, B. Espín<sup>9</sup>, A. Rodríguez-Herrera<sup>10</sup>, C. Escudero<sup>1</sup>, S. Sánchez<sup>1</sup>, J. Brasy<sup>11</sup>, F. Lara-Villoslada<sup>12</sup>, C. Fressange-Mazda<sup>13</sup>, P. Le Ruyet<sup>11</sup>, J.M. Moreno-Villares<sup>14</sup>. Grupo de trabajo JUNGLO  
<sup>1</sup>Hospital Universitario «Niño Jesús». Madrid. <sup>2</sup>Hospital Materno-Infantil «Teresa Herrera». A Coruña. <sup>3</sup>Hospital Materno-Infantil «Virgen de las Nieves». Granada. <sup>4</sup>Hospital «Sant Joan de Déu». Manresa (Barcelona). <sup>5</sup>Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Madrid. <sup>6</sup>Hospital «Sant Joan de Déu». Barcelona. <sup>7</sup>Hospital del Poniente. El Ejido (Almería). <sup>8</sup>Hospital Universitario «Dr. Peset». Valencia. <sup>9</sup>Hospital Infantil «Virgen del Rocío». Sevilla. <sup>10</sup>Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla. <sup>11</sup>Lactalis R&D Laval. Francia. <sup>12</sup>Lactalis Puleva. <sup>13</sup>Lactalis Nutrition Europe. Torcé. Francia R&D Granada. <sup>14</sup>Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

### Resumen

**Objetivos:** El principal objetivo de este estudio fue evaluar la tolerancia de un nuevo hidrolizado de caseína y su eficacia durante un periodo de 3 meses en lactantes diagnosticados de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) mediada por IgE.

**Métodos:** El estudio forma parte de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que se llevó a cabo en 15 hospitales españoles. En este artículo se presentan los resultados del grupo de tratamiento que recibió un hidrolizado extenso de caseína, comportándose como un estudio observacional. Se incluyeron lactantes diagnosticados de APLV una vez que se confirmó con la titulación de IgE específica, con el fin de comprobar la tolerancia a la nueva fórmula en más del 97% de los niños. La principal variable de estudio fue la tolerancia a la fórmula, y se evaluó mediante una prueba de provocación realizada en el hospital. La evolución de los síntomas clínicos y del crecimiento se evaluó durante un periodo de 3 meses tras la inclusión.

**Resultados:** Se incluyeron 25 niños y 22 niñas. Todos toleraron la introducción de la fórmula de estudio sin reacciones adversas en el primer día, lo que significa que más del 97% de los lactantes toleraron el tratamiento en el momento de su introducción ( $p=0,0112$ ). Ocurrieron tres acontecimientos adversos, a los 4, 6 y 10 días de la introducción de la fórmula, que se consideraron posible o probablemente relacionados con la misma, por lo que la tolerancia efectiva fue del 93%. Al cabo de 1 mes de seguimiento, la situación clínica de los lactantes había mejorado, con una disminución del 40,4 al 13% para los síntomas digestivos, y la desaparición total de todos los demás síntomas. El patrón de crecimiento, levemente disminuido al inicio, se normalizó o al menos mejoró a los 3 meses de tratamiento.

### Abstract

**Title:** Tolerance and efficacy of an extensively hydrolyzed formula for infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy. JUNGLO study (part I): Extensively hydrolyzed casein formula

**Objectives:** The main objective of this study was to evaluate the tolerance of a new casein hydrolyzate formula, and its efficacy during a 3 months consumption period by infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA).

**Methods:** This study was part of randomized, double blind study performed in 15 Spanish hospitals. In the present paper the results of the arm that received an extensively hydrolyzed casein formula are reported. Full term infants aged up to 9 months were included to check that 97% of them tolerate the formula at introduction. The CMPA was confirmed by a specific IgE dosage before inclusion. An oral food challenge was made with the formula. Over 3 months, the evolution of the clinical symptoms and the growth were evaluated.

**Results:** The 25 boys and 22 girls included tolerated the formula at introduction without any adverse reaction during the first day of formula intake, meaning that 97% of the infants tolerated the treatment at introduction ( $p=0.0112$ ). Three adverse events were reported 4, 6 and 10 days later and were considered possibly or probably related to the study formula indicating an effective delayed tolerance of more than 93% of infants. At 1 month of follow-up, the condition of the infants was greatly improved as indicated by the dramatic decrease of the digestive symptoms from 40.4% to 13%, and the total regression of all the other symptoms. The growth of the infants over 3 months showed a normal pattern, in agreement with the World Health Organization (WHO) growth references.

Fecha de recepción: 10/02/16. Fecha de aceptación: 11/03/16.

**Correspondencia:** J.M. Moreno-Villares. Unidad de Nutrición. Hospital «12 de Octubre». Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: josemanuel.moreno@salud.madrid.org

**Conclusiones:** El nuevo hidrolizado de caseína se toleró en más del 97% de los lactantes, y mejora los síntomas clínicos de forma rápida en lactantes con APLV mediada por IgE, al tiempo que se mantiene un crecimiento normal.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Alergia a las proteínas de leche de vaca, alergia, fórmula hidrolizada, caseína, tolerancia

**Conclusion:** This new casein hydrolyzate formula shows a rate of tolerance >97%, it is efficient to rapidly improve clinical symptoms and allows a normal growth pattern in infants with CMPA.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Cow's milk protein allergy, allergy, hydrolyzed formula, casein, tolerance

## Introducción

La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) es el resultado de una respuesta inmune exagerada a una o más proteínas de la leche, y es la primera de las alergias alimentarias que aparecen en el niño<sup>1</sup>. Según las recomendaciones de las sociedades científicas, el tratamiento de elección en los lactantes diagnosticados de APLV es, en primer lugar, evitar las proteínas de la leche de vaca (PLV) y, de forma ideal, continuar con la lactancia materna<sup>2,3</sup>. En el caso de los lactantes que no estén siendo amamantados, se recomienda la sustitución de la fórmula para lactantes por una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) como primera opción y, si no hay respuesta, por una fórmula de aminoácidos<sup>4,5</sup>. Como la alimentación en los primeros años de vida es crucial para la salud a largo plazo, la elección del tipo de fórmula es un aspecto clave para los pediatras que tratan a niños con APLV. Sea cual sea la fórmula de sustitución empleada, debe ser nutricionalmente adecuada, lo cual, en el marco de la Unión Europea, se traduce en que su composición cumpla los requerimientos de la Directiva de la Comisión 1999/21/EC, de 25 de marzo de 1999, sobre los alimentos para usos médicos especiales y la enmienda 1999/21/EC, así como los de la Directiva 2006/141/EC, de 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación<sup>6,7</sup>. Cuando constituye la única fuente de alimentación, las fórmulas para niños con APLV no sólo deben proporcionar los nutrientes en la cantidad y calidad suficiente para garantizar un funcionamiento normal del organismo y un crecimiento adecuado, sino también –y en primer lugar– ser bien toleradas y eficaces en el tratamiento de los síntomas alérgicos.

El propósito de este estudio fue evaluar la tolerancia a una nueva FEH, Damira 2000<sup>®</sup> (Lactalis, Francia; Celia Allernutri peptide EHF casein<sup>®</sup>, en otros países), en las 24 primeras horas de su introducción en la dieta, y observar el crecimiento durante el seguimiento. La composición de la fórmula de estudio ha sido recientemente reformulada.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

El estudio se llevó a cabo siguiendo las guías de buena práctica clínica y la Declaración de Helsinki, y se realizó en 15 hos-

pitales españoles, entre marzo de 2013 y julio de 2014. El estudio fue aprobado por todos los comités locales de ética e investigación clínica, y forma parte de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, registrado en la base de datos Clinical Trials (NCT01909661). El estudio se diseñó con dos grupos paralelos de asignación aleatoria, aunque sólo se presentarán los resultados de uno de ellos en este trabajo, comportándose como un estudio observacional.

El estudio constaba de 5 visitas realizadas durante un periodo de 3 meses, en el que los lactantes recibían la fórmula de estudio. En la primera visita (V1, o de inclusión) se revisaban los criterios de inclusión, fundamentalmente a partir de la historia clínica y la exploración física. La asignación de la fórmula se realizaba en esa primera visita después de que los padres hubieran firmado el consentimiento informado. Posteriormente, se realizaba un prick test cutáneo con leche de vaca y sus fracciones (Laboratorios Diater, ref. 1304867 [leche de vaca]). Se seguía de una prueba de provocación con la fórmula de estudio, realizada en el hospital bajo supervisión médica con dosis crecientes (2, 5, 10, 25, 50 y 100 mL), separadas entre sí por intervalos de 10 minutos, o con la frecuencia determinada por el investigador. La provocación se detenía en caso de presentar cualquier reacción adversa. Para confirmar el carácter IgE-dependiente, se extraía una muestra de sangre para la determinación de IgE específica en el laboratorio del propio centro, de acuerdo con sus métodos y prácticas validadas. Se consideró positiva la prueba si los niveles de IgE eran >0,35 kU/L.

En la visita V2, realizada entre 48 y 72 horas tras la inclusión, si los niveles de IgE eran mayores del umbral de corte, se confirmaba el diagnóstico de APLV mediada por IgE, y se validaba la inclusión del paciente. En las visitas V3, V4 y V5, realizadas respectivamente al cabo de 1, 2 y 3 meses, se evaluaba la evolución de los síntomas alérgicos y el crecimiento.

### Población de estudio

El número de participantes necesario para evaluar, con un 88% de poder, la probabilidad de que el 97% de los lactantes tolerasen la fórmula en el momento de su introducción era de 43 (según el método de Wilson).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: lactantes a término (37-42 semanas), con un peso al nacimiento >2,5 kg,

edad inferior a 9 meses y presencia de datos clínicos que sugieran APLV mediada por IgE. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: cualquier enfermedad que, a criterio del investigador, fuera una contraindicación para entrar en el estudio, y los lactantes que hubieran recibido en los 15 días previos alguna medicación que pudiera afectar la fiabilidad de una prueba alérgica (p. ej., el prick test) y/o la eficacia en el manejo de una posible reacción alérgica retardada.

### Fórmula de estudio

La fórmula utilizada en el estudio, Damira 2000®, es una FEH procedente de caseína, elaborada de acuerdo con la legislación europea sobre los alimentos dietéticos para usos médicos especiales. Aunque el nombre comercial ya existía, la composición y el proceso de fabricación del producto se han renovado. Sus principales componentes son (por cada 100 mL de fórmula reconstituida): hidrolizado extenso de caseína (82,1 g), hidratos de carbono sin lactosa (7,6 g) y lípidos (3,5 g, de los cuales 0,7 g son triglicéridos de cadena media), que proporcionan 70 kcal. La caseína fue sometida a una hidrólisis del 36-40%, que condujo a que la mayoría (94%) de las fracciones proteicas tuvieran un peso molecular <2 kDa, de los cuales el 80% es inferior a 1 kDa. Las fracciones mayores eran inferiores a 10 kDa, con un 0,5% entre 10 y 5 kDa, y un 5,5% entre 5 y 2 kDa.

### Principal objetivo y variables de estudio

El principal objetivo del estudio era demostrar la eficacia de la intervención dietética con la fórmula de estudio en lactantes con APLV mediada por IgE confirmada. La principal variable de resultados era la tolerancia en las primeras 24 horas de consumo. Las variables secundarias en cada visita fueron la mejoría o el empeoramiento de los síntomas (dermatitis atópica, otros signos cutáneos, como urticaria o angioedema, síntomas digestivos y otros síntomas), que se evaluaron con puntuaciones de gravedad. Los síntomas se clasificaron en leves, moderados y graves. Las regurgitaciones se valoraron en función de su número, el volumen y la relación con la comida. Se consideraron leves si consistían en 3-5 de pequeño volumen (como una cucharilla de postre), y moderadas si el número era mayor de 5 o eran continuas, de pequeño volumen o hasta la mitad de cada toma, en la mitad o más de las tomas. Se consideraron importantes si fueron continuas, por encima de la mitad del volumen de la toma o en casi todas las tomas. La gravedad de la dermatitis atópica se valoró según el índice SCORAD: leve, si la puntuación era <20, moderado <40 y grave para puntuaciones superiores<sup>8</sup>. La intensidad de los otros síntomas cutáneos la realizó el propio investigador.

La tasa de crecimiento se valoró con las puntuaciones Z para cada dato antropométrico (peso para la edad, longitud para la edad, índice de masa corporal, peso para la talla y perímetro cefálico para la edad) de acuerdo con las gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup>, con la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación Z} = \frac{X (\text{parámetro}) - \text{mediana de la población de referencia}}{\text{desviación estándar de la población de referencia}}$$



Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. FEH: fórmula extensamente hidrolizada

Una puntuación Z superior o inferior a  $\pm 1$  indica que el dato sale fuera de la norma.

Los padres anotaban el volumen de la fórmula consumida y los otros alimentos en un diario que se revisaba en cada visita.

### Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó con el *software* SAS v9.2. Los objetivos primarios y secundarios se analizaron en la muestra por protocolo. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, con un nivel de significación del 5% (el 1% para los test de normalidad). Los datos relacionados con el objetivo primario se analizaron con un test unilateral binomial de proporciones. Para comparar la tasa de crecimiento en las diferentes visitas, se utilizó un análisis de la varianza para muestras repetidas. La prueba de Dunnett se usó cuando el efecto de la visita era significativo, y el test de rangos no paramétrico de Wilcoxon para el resto.

## Resultados

### Características de la población de estudio en el momento de la inclusión

El prick test fue positivo en todos los casos. De los 54 pacientes aleatorizados, 7 no fueron incluidos. Uno fue excluido por

TABLA 1

## Características de la población al inicio del estudio

	Media	DE	Mínimo	Percentil 5	Primer quintil	Mediana	Tercer quintil	Percentil 95	Máximo
Longitud (cm)	63,7	4,7	52	52	62	64	67	70	72
Z-score de la longitud para la edad	-0,5	1,2	-3	-3	-1	0	0	1	2
Peso (g)	6.815,5	1.405,3	3.600	3.870	6.040	6.700	7.650	9.000	10.630
Z-score del peso para la edad	-0,5	1,1	-3	-2	-1	0	0	1	2
Perímetro cefálico (cm)	42,2	2,2	37	38	41	42	44	45	47
Z-score del perímetro cefálico para la edad	0,1	0,9	-2	-1	0	0	1	2	2
IMC	16,7	2,3	13	13	15	16	18	20	26
Z-score del IMC para la edad	-0,2	1,4	-2	-2	-1	0	1	2	5

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

una desviación del protocolo y 6 por niveles de IgE-específica a la leche <0,35 kU/L (figura 1). De los 47 pacientes incluidos, el rango de IgE osciló entre 0,35 y 1 kU/L en el 36%, entre 1 y 10 en el 39%, y >10 kU/L en el 25%.

Tras la visita V2, 12 pacientes salieron del protocolo antes de su finalización y retiraron el consentimiento, 3 presentaron reacciones adversas, 5 no cumplieron el protocolo y una familia se cambió de domicilio.

De los 47 lactantes, 25 eran niños y 22 niñas, con una edad media de 22,4 semanas ( $\pm 7,9$ ). Un 1% tenía entre 4 y 7 meses en el momento de la inclusión, un 19% era mayor de 4 meses, y un 10% tenía entre 7 y 10 meses. Las puntuaciones Z en el momento de la inclusión eran 0, con valores medios entre +0,1 y -0,5 (tabla 1).

### Historia familiar de alergia

La mitad de los padres (29 padres, 25 madres) tenía una historia previa de alergia, fundamentalmente respiratoria, y todavía persistía en el momento de la inclusión del lactante en 17 padres y 8 madres. La más frecuente de las alergias presentes en el momento de la inclusión era respiratoria, seguida de la alimentaria y de la cutánea. Sólo 6 hermanos tenían historia de alergia, de los que uno tenía alergia respiratoria y otro cutánea en el momento de la inclusión en el estudio.

Un 89,4% de las familias vivía en un ambiente urbano, y algo más de la mitad (53,2%) en una ciudad con más de 100.000 habitantes. Una de cada 4 familias tenía una mascota en casa: perro (6), gato (3), conejo (2) y hámster (1). Diez padres (5 padres y 5 madres) fumaban, todos ellos <10 cigarrillos/día.

### Síntomas y gravedad de la alergia

Los síntomas más frecuentes fueron digestivos (19/47 [40,4%]) y cutáneos (18/47 [38%]). La dermatitis atópica afectó al 19% de los lactantes. Otros síntomas (estado general, síntomas respiratorios o problemas cutáneos menos habituales) se presentaron en el 27,6%. En la mayoría de casos la intensidad de los síntomas era moderada (el 55,6% de los cutáneos, el 52,6% de

los digestivos y el 53,8% del resto). El 47,4% de los síntomas digestivos, el 27,8% de los cutáneos y el 7,7% de los otros fueron de gran intensidad. Todos los pacientes con dermatitis atópica presentaron síntomas leves. Por el contrario, no se encontraron síntomas digestivos leves, pero sí cutáneos (16,7%) y otros (30,1%). Los principales síntomas digestivos fueron las regurgitaciones (36,2%), las deposiciones anómalas (14,9%), flatulencias (10,6%) y el dolor abdominal (6,4%). Dos tercios de las regurgitaciones fueron calificadas como precoces, el 27,2% de intensidad moderada, el 36,4% leves y el 36,4% graves. De las regurgitaciones «tardías», un 33% fueron moderadas, la mitad leves y un 17% graves. Sólo 3 pacientes presentaron malestar abdominal, leve en 2 casos e intenso en el otro. De los 7 lactantes con deposiciones anómalas, el 57% presentaba deposiciones líquidas, el 28,5% semilíquidas, y duras en 1 caso. En la categoría «otros síntomas», de los 13 pacientes que los comunicaron, la piel (n= 8), el aparato respiratorio (n= 2) y el estado general (n= 3) fueron los más frecuentes.

### Tolerancia a la ingesta de la fórmula de estudio

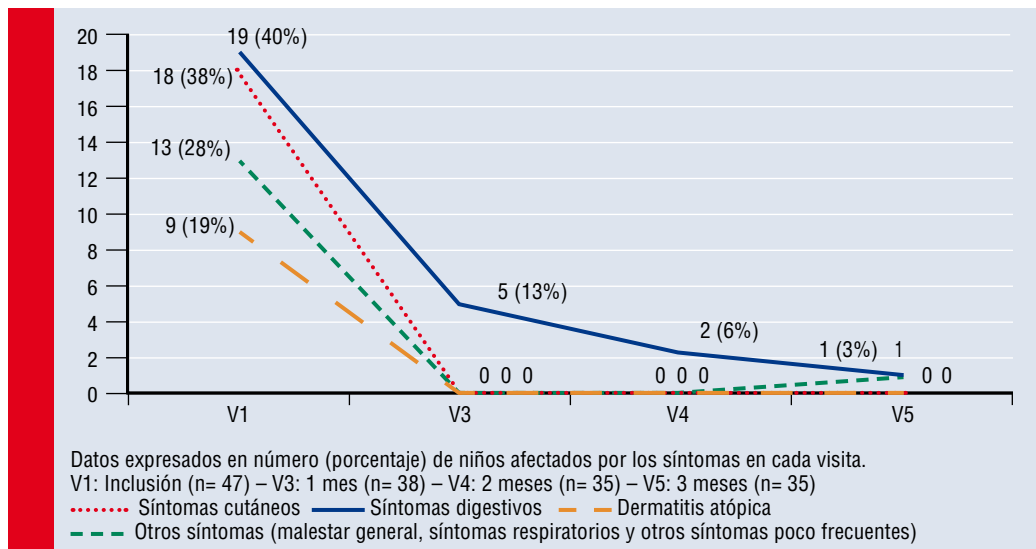
En el momento de la inclusión en el estudio, el 40% de los lactantes llevaba ya una dieta diversificada. En 1 caso el lactante tenía 4 meses, y en 4 entre 4 y 5 meses. Sólo 5 pacientes habían consumido exclusivamente la fórmula de estudio durante toda la duración de éste.

En la visita V1, todos los pacientes toleraron bien la fórmula tras la prueba de provocación, sin experimentar efectos adversos ( $p= 0,0112$ ), y cabe señalar que más del 97% de los lactantes toleraron la nueva fórmula (objetivo principal).

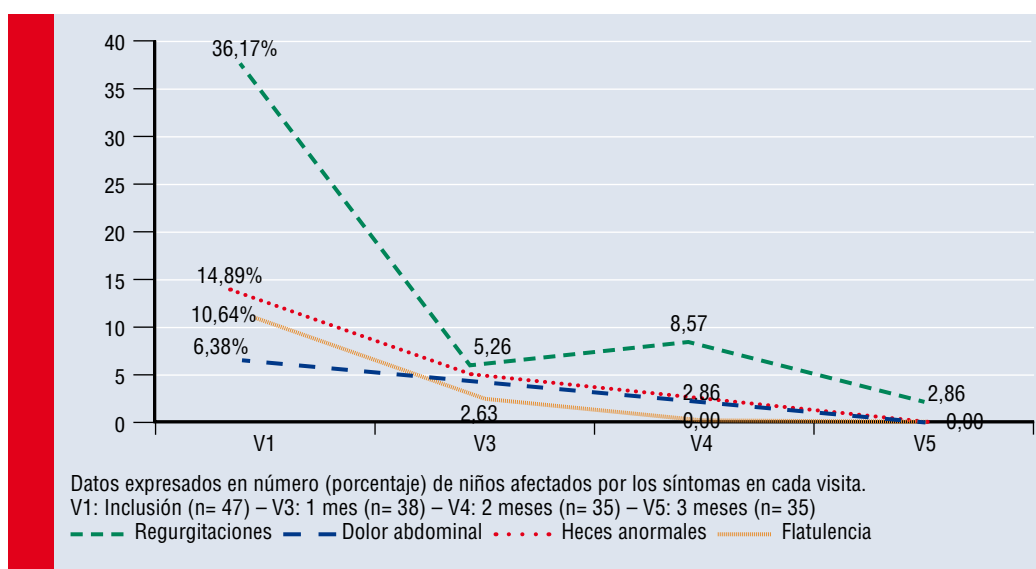
### Evolución de los síntomas durante el seguimiento

Al cabo de 1 mes, el porcentaje de lactantes con síntomas digestivos pasó del 40 al 13%, mientras que los síntomas cutáneos, la dermatitis atópica y los otros síntomas desaparecieron (previamente estaban presentes en el 19, 28 y 38% de los casos). A los 3 meses sólo 2 lactantes continuaban con algún





**Figura 2.** Evolución de los síntomas de alergia desde el momento de la inclusión



**Figura 3.** Evolución de los síntomas digestivos desde la inclusión

síntoma digestivo (figura 2). La evolución de los síntomas digestivos se refleja en la figura 3.

### Reacciones adversas

De las 6 reacciones adversas comunicadas, 3 estaban en relación con la fórmula de estudio. Aparecieron a los 4, 6 y 10 días desde la primera toma del producto. El investigador consideró probable la relación en 2 casos y posible en el tercero. En los 2 primeros se trató de una reacción cutánea de moderada intensidad en un lactante de 15 semanas, que duró 7 días en uno de ellos, mientras que el otro (un lactante de 31 semanas) presentó síntomas digestivos inmediatos y de moderada intensidad. El caso de relación probable correspondía a un niño de 29 semanas que experimentó una reacción cutánea inmediata, de intensidad moderada, que desapareció en menos de 24 horas.

Los 3 pacientes recibieron medicación antialérgica, y se sustituyó la fórmula utilizada por una fórmula de aminoácidos en 2 casos y por otra FEH en el otro.

### Crecimiento

El efecto visita fue significativo para las puntuaciones Z de peso para la edad ( $p= 0,0001$ ) y longitud para la edad ( $p= 0,0068$ ). Las puntuaciones Z del perímetro cefálico para la edad o del peso para la talla no mostraron diferencias (figuras 4 a 7).

### Discusión

De acuerdo con la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Eu-

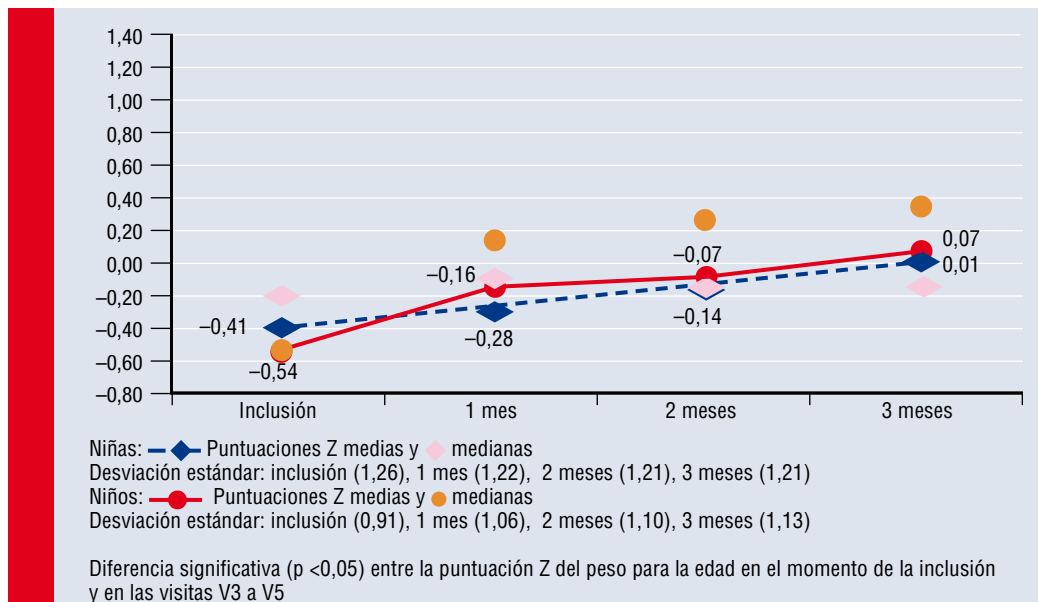


Figura 4. Puntuaciones Z de peso para la edad

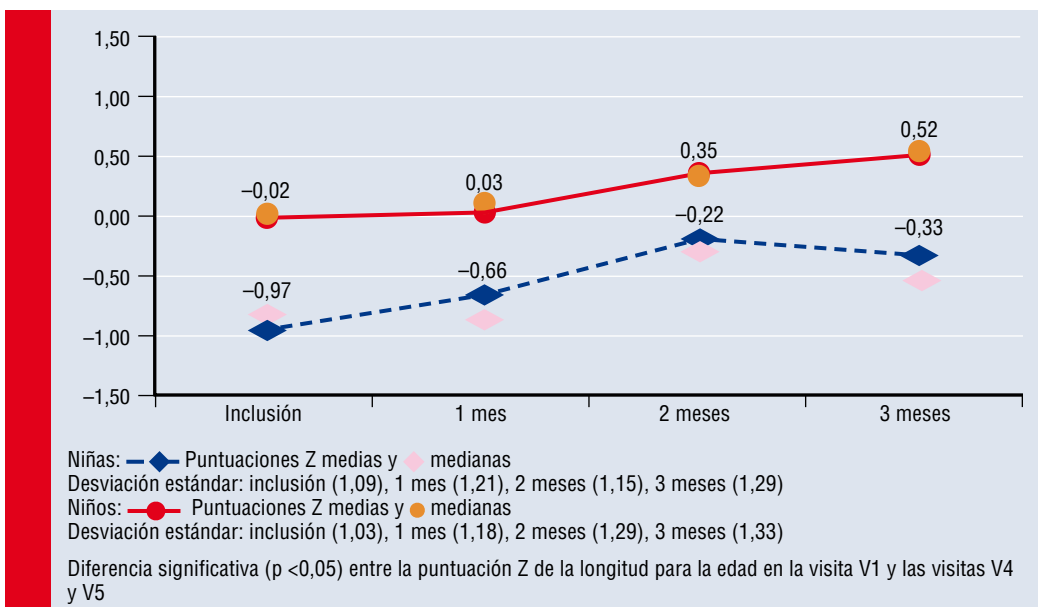
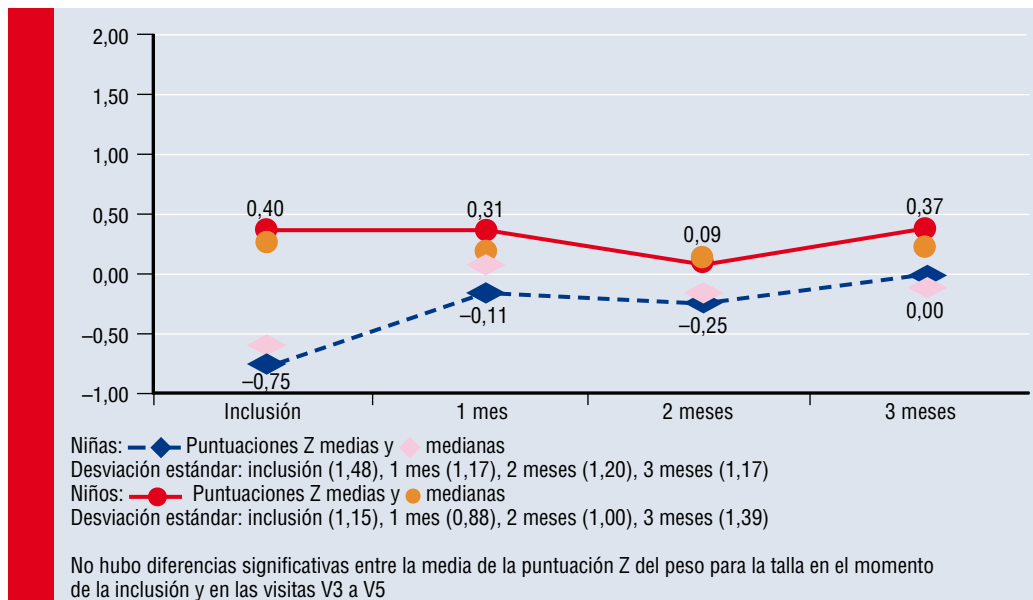


Figura 5. Puntuaciones Z de la longitud para la edad

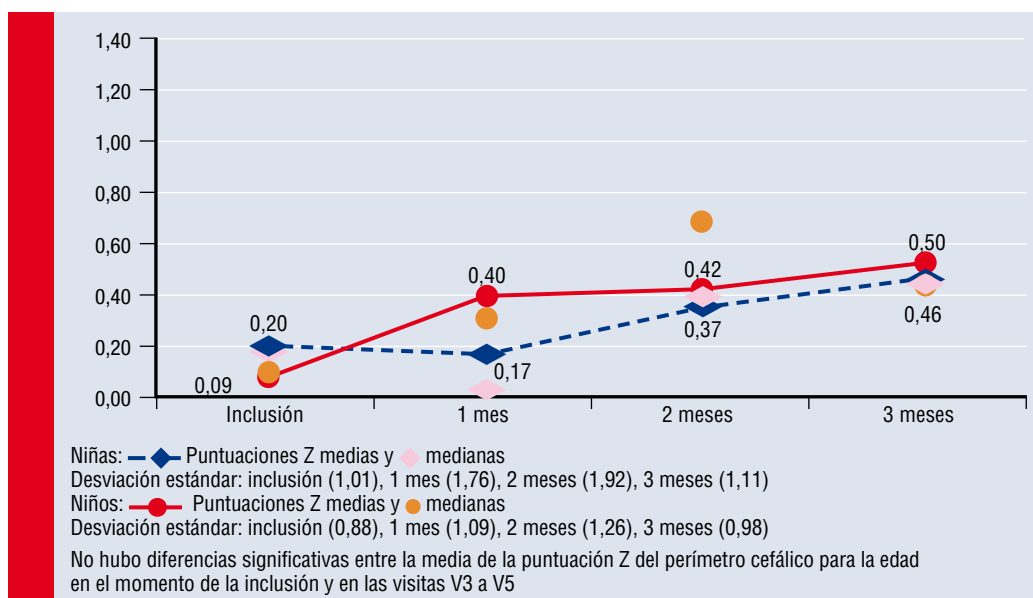
ropea de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI), la adecuación y la seguridad de una FEH debe basarse en los resultados de ensayos clínicos en los que se demuestre que es tolerada por más del 90% de los lactantes que presenten hipersensibilidad a las PLV<sup>7,9,10</sup>.

La seguridad de la anterior fórmula Damira 2000® había sido evaluada por Ibero et al. en 67 lactantes en el año 2009, entre 1 mes y 7 años de edad, diagnosticados de APLV<sup>11</sup>. En ese estudio se comprobó que la fórmula era segura y fue bien tolerada en 66 de los 67 pacientes. El perfil de la fracción peptídica de la fórmula era <2 kDa y sin datos en relación con los péptidos <1

kDa. La nueva formulación evaluada en este ensayo contiene un 94% de péptidos <2 kDa, la mayoría de ellos (80%) <1 kDa. La diferencia entre las dos fórmulas no parece influir en los resultados de tolerancia, ya que la nueva formulación ha demostrado una tolerancia en el 100% de los casos en las primeras 24 horas de la ingesta. Con un 100% de eficacia, este estudio ha demostrado que la nueva fórmula cumple las recomendaciones europeas. Como habían confirmado Høst et al. previamente<sup>10</sup>, el perfil de peso molecular de los péptidos de una FEH no predice la inmunogenicidad o el efecto alérgico en un lactante con APLV. La adquisición de tolerancia parece requerir una exposición regular a los alérgenos. Aunque hasta



**Figura 6.** Puntuaciones Z del peso para la talla (longitud)



**Figura 7.** Puntuaciones Z del perímetro cefálico para la edad

la fecha no se ha estudiado, podría especularse que la presencia de una pequeña proporción de fracciones peptídicas >2 kDa podría favorecer la adquisición de tolerancia en estos niños.

Con independencia del tipo y la intensidad de los síntomas alérgicos en la presentación, hubo una mejora significativa o desaparición ya al primer mes de intervención, y permanecería así durante el seguimiento. Estas cifras son similares a las publicadas en la bibliografía con otras FEH, con independencia del origen de la proteína<sup>12,13</sup>. La mejoría de algunos de los síntomas, fundamentalmente digestivos, podría ser indicativa también de una mejor digestibilidad, como es el caso del reflu-

jo gastroesofágico que, con frecuencia, puede coexistir junto con la APLV<sup>14-16</sup>.

Aunque la relación de las reacciones adversas con la fórmula estudiada no ha sido confirmada, Rosendal y Barkholt<sup>17</sup> llegaron a la conclusión de que incluso las FEH pueden contener mínimas cantidades de material proteico con, al menos, dos epítomos, o agregados que se forman durante la producción o la reconstitución de la fórmulas y que pueden originar reacciones alérgicas. Es decir, que incluso las FEH con pruebas de seguridad basadas en ensayos clínicos podrían producir síntomas gastrointestinales y otras manifestaciones no mediadas por IgE en individuos altamente sensibles<sup>12-15</sup>. En esas situa-

ciones es recomendable cambiar a una fórmula de aminoácidos, como sucedió en 2 pacientes del estudio.

Los lactantes incluidos en el estudio comenzaron con un patrón de crecimiento ligeramente por debajo de la media, de acuerdo con las referencias de la OMS. En bastantes estudios se ha observado un crecimiento menor en el primer año de vida en lactantes con APLV<sup>12,13</sup>, en especial del peso para la edad. Por ejemplo, en el estudio de Medeiros et al.<sup>18</sup>, la deficiencia de peso respecto a la media fue del 23% en comparación con el grupo de niños no alérgicos ( $p=0,0041$ ). Mennella et al.<sup>19</sup>, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio, encontraron una mejoría del patrón de crecimiento cuando se les administró una FEH a base de caseína.

Cerca del 70% de los lactantes habían iniciado la diversificación alimentaria en el estudio, y casi un 60% ya la seguían en el momento de inclusión. Sólo 5 lactantes recibieron de forma exclusiva la FEH durante todo el estudio. La diversificación de la dieta no debe ser distinta en lactantes con APLV, y el patrón alimentario no parece influir en ningún sentido en el crecimiento.

## Conclusiones

En este ensayo, la fórmula estudiada fue bien tolerada por los lactantes que presentaban síntomas entre moderados e intensos de APLV. Los niños que recibieron la fórmula presentaron un crecimiento normal y experimentaron una clara mejoría de los síntomas ya visible al mes del inicio. La nueva FEH Damira 2000® puede constituir una alternativa segura y adecuada para los niños que reciben PLV. ■

## Bibliografía

1. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6): 1.119-1.128.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: a practical guideline of the GI Committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2): 221-229.
3. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014; 66: 22-33.
4. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-908.
5. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(4): 307-314.
6. Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. *Off J Eur Commun* (7 April 1999) L 91/29.
7. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *Off J Eur Union* (30 December 2006). L 401/1.
8. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD score index. *Dermatology*. 1993; 186: 23-31.
9. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, et al. Middle east consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014; 17(2): 61-73.
10. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999; 81(1): 80-84.
11. Ibero M, Boné J, Martín B, Martínez J. Evaluation of an extensively hydrolyzed casein formula (Damira 2000) in children with allergy to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38(2): 60-68.
12. Vandenplas Y, De Greef A. ALLAR study group. Extensive protein hydrolyzate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr*. 2014; 103: e243-e250.
13. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1.209-1.216.
14. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Carvallo L, Francavilla R. Regurgitation in healthy and non-healthy infants. *Ital J Pediatr*. 2009; 35-39.
15. Vandenplas Y, Rudolph CD. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(4): 498-547.
16. Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Mahler T, De Greef E, Veerman-Wauters G, et al. Gastro-esophageal reflux in children: symptoms, diagnosis and treatment. *J Pediatr Sci*. 2011; 3: 4.e101.
17. Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J Dairy Sci*. 2000; 83(10): 2.200-2.210.
18. Medeiros LCS, Spridiaos PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Nutrient intake and nutritional status of children following a diet free from cow's milk and cow's milk by-products. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5): 363-370.
19. Mennella JA, Ventura AK, Beauchamp GK. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics*. 2011; 127: 110-118.

# Damira®

Especialistas en alergias

## Eficacia y Seguridad Clínica nuevamente demostradas



### Conclusiones del Estudio Clínico Junglo<sup>1</sup>

- **Alta seguridad clínica: Tolerancia** a las 24 horas en el **100% de los niños.**
- **Mejora significativa y desaparición de los síntomas** desde el inicio, incluido el reflujo gastroesofágico.
- **Óptimo aporte nutricional** con mejora del patrón de crecimiento.

<sup>1</sup>Ibáñez P, et al. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(3-4): 83-90.



**55.000**  
**alumnos no pueden equivocarse**

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

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

Con nosotros y nuestros productos sumará conocimientos.



**aula mayo**

Aula Mayo acredita tu formación

[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)



**Mayo**

FORMACIÓN CONTINUADA

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

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

Condado de Treviño, 9, Local 1  
28033 Madrid  
Tel.: 91 411 58 00 / Fax 91 515 96 93  
mayomad@edicionesmayo.es

# Características clínicas y epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en pediatría: 26 años de experiencia

C. Carreras-Blesa, M. Martínez del Villar, S. Melendo Pérez, E. Guijarro Casas, P. Betrián Blasco  
Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## Resumen

**Introducción:** La endocarditis infecciosa es una enfermedad infrecuente en pediatría, aunque presenta una elevada morbimortalidad. El objetivo de este estudio es evaluar las características y la evolución clínica de nuestra serie de pacientes y comparar los resultados con otros estudios publicados.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo. Se incluyen todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de endocarditis, según los criterios modificados de Duke, entre 1988 y 2013. Se comparan 2 periodos: 1988-2000 y 2001-2013.

**Resultados:** Se analizan 44 pacientes, 36 pediátricos y 8 neonatos. La incidencia de endocarditis aumentó, entre los 2 periodos comparados, de 1/10.000 a 3,3/10.000 ingresos/año. El 63% de los pacientes tenía cardiopatía congénita y el 45% se había sometido a cirugía cardíaca. El 31,8% era portador de un catéter venoso central. El 82% mostró vegetaciones en la ecocardiografía. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron, por igual (20%), *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. El 29% de los pacientes precisó cirugía. La tasa de complicaciones fue del 56%, entre las cuales la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca. La mortalidad fue del 20%, y entre los agentes etiológicos cabe destacar que un 55% de los pacientes presentó una afectación mitral y el 77% una infección por *S. aureus* u hongos.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes que desarrollan endocarditis padecen una cardiopatía y/o han sido sometidos a cirugía cardíaca. Observamos un aumento del número de endocarditis en niños prematuros, inmunodeprimidos y portadores de catéter vascular central o prótesis intracardiacas. Dada la elevada morbimortalidad de esta enfermedad, es importante sospecharla en los pacientes de riesgo. Se observa un peor pronóstico en los pacientes con afectación mitral o infección fúngica o por *S. aureus*.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Endocarditis infecciosa, ecocardiografía, pediatría

## Abstract

**Title:** Clinical and epidemiological characteristics of infective endocarditis in children: a 26-year experience

**Introduction:** Infective endocarditis is a rare disease in childhood. Nevertheless, morbimortality rates are still high. The aim of this study is to report the characteristics and clinical follow-up of our series of patients and to compare them to those reported in the literature.

**Material and methods:** We perform a retrospective study in a third-level Spanish hospital. Patients aged less than 16 years and diagnosed with endocarditis, according to Duke criteria, from 1988 to 2013 were selected. Two periods of time were compared: 1988-2000 and 2001-2013.

**Results:** A total of 44 patients were included (36 pediatric and 8 neonates). The incidence of endocarditis increased from 1/10,000 admissions/year to 3.3/10,000 from one period to the next. Of the total of patients, 63% had some kind of congenital heart disease and up to 45% had undergone previous cardiac surgery. Thirty-one percent of the patients had a central venous catheter. Echocardiography showed vegetations in 82% of the patients. *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus viridans* were the microorganisms most frequently found in blood cultures. Endocarditis was treated surgically in 29% of cases. The rate of endocarditis-related complications was 56%, being heart failure the most frequent. Mortality rate reached 20%. Of the total of deaths, 55% had mitral involvement and 77% were caused by *S. aureus* or fungal infection.

**Conclusion:** The majority of patients who develop endocarditis have previous history of congenital heart disease and/or have undergone cardiac surgery. An increase of frequency of endocarditis was observed in premature, or immunodepressed patients, as well as in patients with central vascular catheters or prosthesis. A worse prognosis was observed in patients with mitral involvement and in those infected with fungi or *S. aureus*.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Infective endocarditis, children, echocardiography

## Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es un proceso inflamatorio de etiología infecciosa que afecta al endocardio, los grandes vasos torácicos o las válvulas cardíacas. Es rara en la edad pediátrica, aunque su incidencia va en aumento, observándose cifras de 0,34 a 0,64 casos por 100.000 habitantes/año<sup>1</sup>. Este hecho se ha relacionado con cambios en la población susceptible, principalmente con el aumento de la supervivencia de pacientes con cardiopatías congénitas y el uso de catéter vascular central (CVC) en niños con enfermedades graves<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar las características etiológicas de la EI y la evolución clínica de los pacientes de nuestra serie, y comparar los resultados con otros estudios publicados en la bibliografía.

## Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en un hospital español de tercer nivel, centro de referencia nacional en cardiología y cirugía cardíaca pediátrica. Se han recogido las historias clínicas de pacientes menores de 16 años, codificados con diagnóstico de endocarditis en la base de datos del centro, entre enero de 1988 y diciembre de 2013.

El análisis de los datos se ha realizado con el programa SPSS para Windows versión 20.0. Las variables cualitativas se han analizado mediante la prueba de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher para las variables dicotómicas.

Para definir la endocarditis se han utilizado los criterios modificados de Duke<sup>3</sup>. Se han revisado los datos demográficos, clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, así como las variables de tratamiento y evolución.

### Definiciones

Consideramos neonatos a los menores de 28 días de vida de edad corregida, y pacientes pediátricos a los mayores de esta edad. Definimos como paciente sano a aquel que no presentaba una cardiopatía congénita ni otros antecedentes personales de interés. Se consideró febrícula una temperatura de 37-38 °C y fiebre una temperatura >38 °C. Se definió como vegetación la presencia de una masa adherida a una válvula u otra estructura cardíaca. Las lesiones vasculares consideradas fueron las siguientes: embolia arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival o lesiones de Janeway. Definimos como reacciones inmunológicas las glomerulonefritis, los nódulos de Osler y las manchas de Roth.

## Resultados

### Características epidemiológicas y factores predisponentes

Se han incluido 44 pacientes en el estudio (25 niños y 19 niñas). El 82% son pediátricos (n= 36) y el resto neonatos (n= 8). En el momento del diagnóstico, excluyendo a la población de

neonatos, la mediana de edad era de 6,8 años (rango: 3,5 meses-16 años), observando 2 picos de mayor incidencia: los menores de 4 años y el grupo adolescente (10-16 años). Ningún paciente de nuestra serie presentó más de un episodio de endocarditis en el periodo recogido.

La incidencia de casos de endocarditis fue de 1/10.000 ingresos/año en el periodo de 1988-2000 y de 3,3/10.000 ingresos/año en 2001-2013. El hospital no ha cambiado sus características entre ambos periodos. Hay que tener en cuenta que el número total de ingresos hospitalarios fue mayor en el primer periodo que en el segundo, con una media de 10.709 y 7.992 ingresos al año, respectivamente.

Un 63% (n= 28) de los pacientes padecía cardiopatía congénita (CC), un 46% de tipo cianosante. El 45% del total había precisado cirugía cardíaca previa. El 27% de los pacientes (n= 12) tenía material protésico intracardiaco, y en 7 de ellos la endocarditis tuvo lugar sobre la válvula protésica: 2 sobre la válvula pulmonar percutánea, 2 en el xenoinjerto pulmonar, 1 en el homoinjerto pulmonar, y 2 en los tubos de Goretex<sup>®</sup> colocados en la aorta descendente y en la fístula sistémico-pulmonar. Ningún paciente de nuestra serie mostró una afectación valvular reumática. Los datos de antecedentes de cardiopatía se recogen en la figura 1.

Del total de pacientes, el 31,1% (n= 14) era portador de un CVC y el 11% (n= 3) estaba inmunodeprimido. Todos los neonatos portaban un CVC y el 87% eran prematuros. La frecuencia de endocarditis en pacientes sanos fue del 16% (n= 7).

Comparando los 2 periodos estudiados no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo: cardiopatía congénita, antecedentes de cirugía cardíaca, portadores de CVC, inmunodepresión, prematuridad o El sobre material protésico. Sin embargo, sí observamos un aumento de frecuencia en el segundo periodo en prematuridad, inmunodeprimidos, portadores de CVC y material protésico cardíaco, por lo que pensamos que la no significación estadística puede estar afectada por el reducido número de pacientes (tabla 1).

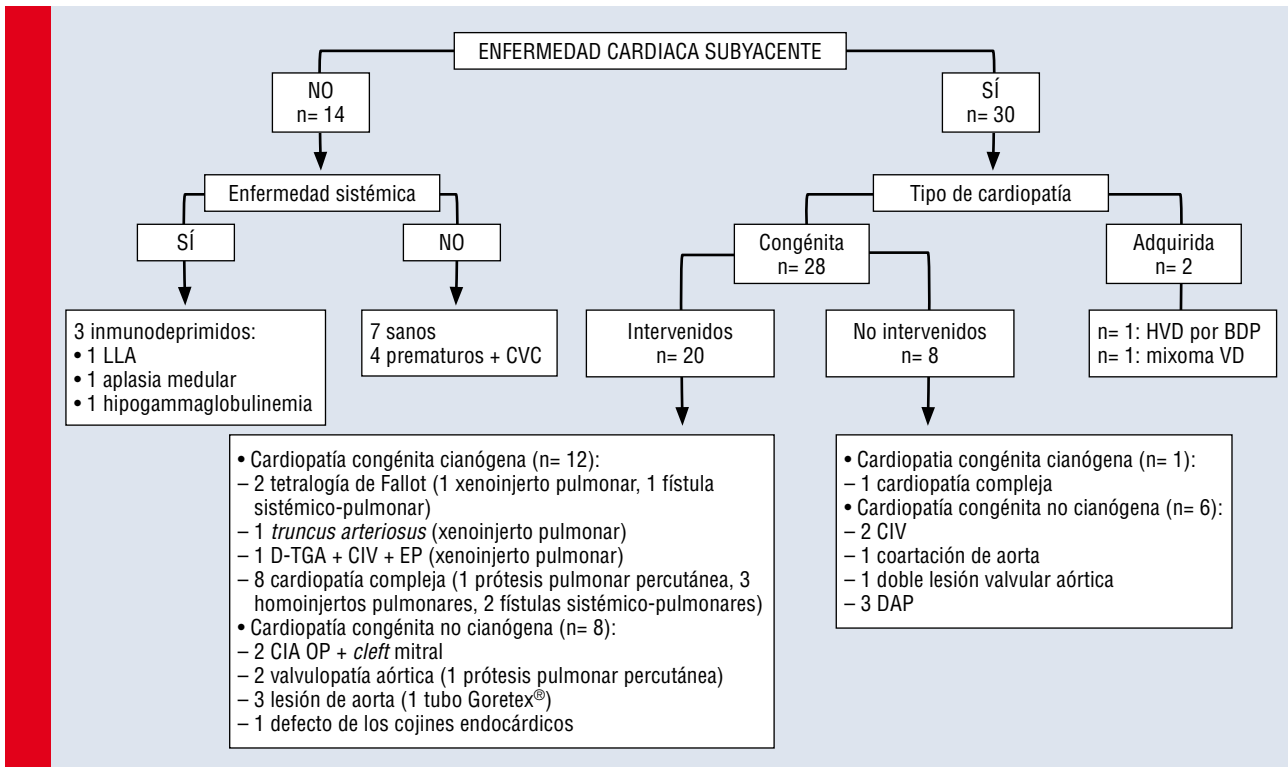
### Clínica y diagnóstico

Todos los casos incluidos en el estudio cumplen los criterios modificados de Duke de EI: se clasificaron 8 pacientes como El posible y 36 como definitiva.

En el momento del diagnóstico presentó fiebre el 97% de los pacientes pediátricos. De los neonatos, el 12% tuvo fiebre (n= 1) y el 25% febrícula (n= 2). Presentaron manifestaciones vasculares 3 pacientes (2 lesiones de Janeway y 1 aneurisma micótico) y sólo en 1 se observaron manifestaciones inmunológicas (manchas de Roth). El 59% de los pacientes presentó un soplo patológico de nueva aparición en el momento del diagnóstico.

Se realizó una ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes. Se hicieron 14 ecocardiografías transesofágicas, 12 de ellas después del año 2000, correspondiendo sólo una a 1 neonato. En el 82% de los estudios se observaron vegetaciones (figuras 2 y 3).





**Figura 1.** Clasificación de los pacientes según la existencia de cardiopatía u enfermedad sistémica. LLA: leucemia linfoblástica aguda; CVC: catéter vascular central; HVD: hipertrofia del ventrículo derecho; BDP: broncodisplasia pulmonar; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; D-TGA: transposición de grandes arterias; CIV: comunicación interventricular; EP: estenosis pulmonar; CIA OP: comunicación interauricular ostium primum; CoA: coartación de aorta; VD: ventrículo derecho; DAP: ductus arterioso permeable

Otros hallazgos ecocardiográficos fueron una insuficiencia valvular importante de nueva aparición, un engrosamiento valvular y un pseudoaneurisma aórtico infeccioso. Sólo 2 estudios ecocardiográficos no mostraron signos sugerentes de endocarditis.

Respecto a las estructuras afectadas en el total de pacientes, el 43% (n= 19) fueron izquierdas y el 32% (n= 14) derechas. El resto se localizaron en el material protésico (n= 7), el tabique interventricular (n= 1), el ductus arterioso permeable (n= 1) y la válvula auriculoventricular común (n= 2). Entre los pacientes sin cardiopatía, la válvula mitral fue la más frecuentemente implicada (43%).

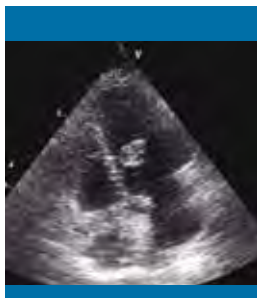
Se realizaron hemocultivos a todos los pacientes, y en el momento del diagnóstico resultó positivo al menos 1 en el 95% de los pacientes (en el 70% más de 2 positivos). Entre los gérmenes aislados, el 82% correspondió a bacterias y el resto a hongos. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus aureus* (n= 9) y *Streptococcus viridans* (n= 9). Otros microorganismos identificados fueron: *Staphylococcus coagulasa* negativo (n= 7), neumococo (n= 4), *Pseudomonas* (n= 2), *Haemophilus parainfluenzae* (n= 1), *Streptococcus* grupo B (n= 1) y *Enterococcus faecalis* (n= 1). El hongo más frecuentemente aislado fue *Candida albicans* (n= 6). Otros hongos fueron *Aspergillus* spp. (n= 1) y *Fusarium* spp. (n= 1).

**TABLA 1**

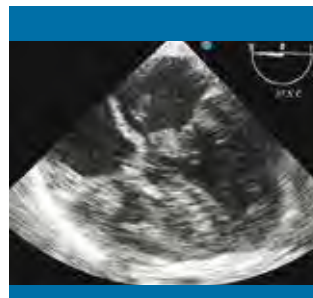
**Características epidemiológicas y factores predisponentes de la endocarditis**

Periodo	1988-2013	1988-2000	2001-2013
Incidencia (casos, ingresos/año)	2/10.000	1/10.000	3,3/10.000
Edad (mediana en años)	6,8	1,9	7,1
Sexo (varón)	25	5 (41%)	20 (55%)
Cardiopatía congénita	28	9 (75%)	19 (52%)
Cardiopatía adquirida	2	1 (8%)	1 (2%)
Cirugía cardiaca previa	20	8 (66%)	13 (36%)
Catéter vascular central	14	2 (16%)	12 (33%)
Inmunodepresión	3	0 (0%)	3 (8%)
Prematuridad	9	2 (16%)	7 (19%)
Material protésico	12	4 (33%)	8 (22%)
Pacientes sanos	7	2 (16%)	5 (14%)
Total de pacientes (n)	44	12	36

En portadores de CVC fue más frecuente el aislamiento de hongos (50%). De los pacientes inmunodeprimidos, 2 infecciones fueron causadas por hongos y 1 por *S. aureus*. De los



**Figura 2.** Ecocardiografía transtorácica, corte de 4 cámaras. Se observa vegetación a nivel de tercio medio del tabique interventricular hacia ventrículo izquierdo



**Figura 3.** Ecocardiografía transesofágica, corte de 4 cámaras. Se observa vegetación a nivel de la válvula mitral hacia aurícula izquierda

7 pacientes sanos, el 57% (n= 4) presentó un hemocultivo positivo a neumococo. En los pacientes con material protésico, los microorganismos aislados fueron diversos, sin mostrar diferencias con los pacientes sin prótesis.

Se realizó un estudio anatomopatológico de la lesión en 12 pacientes. En el cultivo de la pieza se aislaron microorganismos en el 75% de los casos (n= 9).

## Tratamiento y evolución

Todos los pacientes recibieron antibioterapia i.v. durante el periodo de tratamiento completo. La mediana de tratamiento fue de 6 semanas (rango: 2-8). Tanto el antibiótico empleado como los días completados fueron individualizados en cada paciente, en función del resultado del antibiograma y las recomendaciones internacionales vigentes. El 75% de los pacientes recibió antibioterapia previa al diagnóstico de EI, por sospecha inicial de otro foco infeccioso.

Se realizó cirugía de la EI en 13 pacientes (tabla 2). Las indicaciones de cirugía fueron las siguientes: falta de respuesta al tratamiento médico específico con persistencia de bacteriemia o insuficiencia cardíaca (IC) progresiva, tromboembolia pulmonar o sistémica, y endocarditis fúngicas con escasa respuesta a los antifúngicos. Dos de los pacientes que precisaron cirugía tenían endocarditis sobre la prótesis: 1 en la prótesis pulmonar percutánea operado por fallo cardíaco progresivo, y 1 en el homoinjerto pulmonar intervenido por tromboembolia pulmonar masiva. Entre los pacientes operados, sólo hubo 1 fallecido debido a una hemorragia cerebral masiva sobre el infarto embólico previo. No hubo diferencias significativas entre los microorganismos causantes ni el tipo de válvula afectada en los pacientes que precisaron intervención quirúrgica.

La tasa de complicaciones fue del 56% (n= 25), y la más frecuente fue la IC en el 36% (n= 16) de los pacientes. El 50% de casos de IC correspondía a pacientes con cardiopatía de base, y el 43% tenía una afectación de la válvula mitral. De los pacientes sanos, el 71% desarrolló IC. Se complicó con *shock* séptico el 27% de los casos (n= 12). Otras complicaciones fueron la insuficiencia renal aguda (n= 7), el absceso intracardiaco (n= 2), la embolia pulmonar (n= 7) y la embolia sistémica (n= 4). No observamos una mayor tasa de complicaciones en las endocarditis sobre prótesis (42%).

La tasa de mortalidad fue del 20% en el total de pacientes (n= 9), y si comparamos los periodos 1988-2000 y 2001-2013, ésta fue del 25 y el 18%, respectivamente (tabla 3). La mayoría de los pacientes fallecidos eran cardiopatas, prematuros o padecían una enfermedad sistémica grave; 1 paciente diagnosticado de aplasia medular severa desarrolló EI en el contexto de una infección fúngica invasiva; 1 paciente con cardiopatía compleja presentó EI tras la cirugía cardíaca, con una adecuada evolución ecocardiográfica de la vegetación, aunque falleció 1 mes después por un *shock* séptico. Entre los fallecidos observamos mayoritariamente la presencia de afectación mitral (n= 5), así como una mayor positividad de hemocultivos a *S. aureus* (n= 3) u hongos (n= 4), aunque no se ha podido demostrar significación estadística, dado el reducido número de pacientes. El 55% de los fallecidos eran menores de 1 año. Observamos una menor tasa de mortalidad en los pacientes a quienes se realizó cirugía de EI (7%) que en los que recibieron tratamiento médico (25%), aunque estos resultados no son estadísticamente significativos. Existen diferencias significativas entre la mortalidad y los pacientes que presentaron cualquier complicación de la endocarditis (p= 0,006) o IC de forma aislada (p= 0,05).

## Discusión

### Características epidemiológicas y factores predisponentes

La EI es una patología infrecuente en la población pediátrica. Algunos autores señalan cifras de aproximadamente 1 de cada 1.300 o 2.000 ingresos pediátricos al año<sup>2</sup>, incidencia superior a la recogida en nuestra serie. En los últimos años se ha observado un aumento en su incidencia<sup>1,2</sup>, que también se observó en nuestro estudio. Varios factores pueden haber influido en el cambio epidemiológico de la EI en los niños: el aumento de la supervivencia en pacientes con CC, técnicas quirúrgicas más invasivas que incluyen un mayor uso de prótesis y material sintético intracardiaco, así como el aumento de la tasa de prematuridad, y el uso de CVC en las unidades de cuidados intensivos y en pacientes oncológicos e inmunodeprimidos<sup>2,4-7</sup>. Por otro lado, en los países desarrollados se ha producido un descenso de la prevalencia de cardiopatía reumática, por lo que ha disminuido como factor de riesgo de EI<sup>7</sup>.

En nuestro estudio observamos una mayoría de pacientes con CC, principalmente de tipo cianosante, y una tasa de inter-

**TABLA 2** **Características de la endocarditis infecciosa en pacientes que precisaron intervención quirúrgica**

	Cardiopatía	Edad	Microorganismo	Válvula	Exitus
1	DSVD con vasos en paralelo y CoA	13 años	<i>H. influenzae</i>	Prótesis pulmonar percutánea	No
2	No	3 años	<i>S. pneumoniae</i>	Válvula mitral	No
3	No	4 meses	<i>C. albicans</i>	Válvula tricúspide	No
4	No	14 años	<i>S. aureus</i>	Válvula mitral	Sí (ACV)
5	No	1 mes	<i>C. albicans</i>	Válvula tricúspide	No
6	DSVD con discordancia AV y vasos lado a lado	10 años	<i>S. viridans</i>	Válvula pulmonar	No
7	No	5 años	<i>Aspergillus</i>	Válvula mitral	No
8	Coartación de la aorta	11 años	<i>S. aureus</i>	Aorta descendente	No
9	DSVD con vasos lado a lado y obstrucción TSVD	7 años	<i>C. albicans</i>	Homoinjerto pulmonar	No
10	Doble lesión valvular aórtica	7 años	<i>S. viridans</i>	Válvula aórtica	No
11	No	1 año	<i>S. pneumoniae</i>	Válvula aórtica	No
12	Mixoma del VD	2 años	<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	VD	No
13	CIV perimembranosa	12 años	<i>S. viridans</i>	Válvula tricúspide	No

ACV: accidente cerebrovascular; AV: auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; CoA: coartación de la aorta; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho.

**TABLA 3** **Características de los pacientes fallecidos con endocarditis infecciosa**

Patología previa	FR de EI	Edad	Microorganismo	Localización	Cirugía EI	Causa de fallecimiento
CoA	No	6,5 años	<i>S. aureus</i>	Válvula mitral	No	Hemorragia cerebral tras embolia
Tetralogía de Fallot	Cirugía	3 meses	<i>S. aureus</i> meticilin-resistente	Válvula tricúspide	No	Shock séptico
Sano	No	15 años	<i>S. aureus</i>	Válvula mitral	Sí. Prótesis	Embolia cerebral
Sano	No	1,7 años	<i>Streptococcus</i> del grupo B	Válvula mitral	No	Fallo cardiaco
Prematuro. BDP + HVD	CVC	1,5 meses	<i>C. albicans</i>	Válvula mitral	No	Sepsis y fallo cardiaco
IRC, hemodiálisis	CVC	6 meses	<i>C. albicans</i>	Válvula mitral	No	Shock séptico y bronquiolitis a los 2,5 meses de la EI
Prematuro	CVC	1,5 meses	<i>C. albicans</i>	Aurícula izquierda	No	LET por mala evolución
Aplasia medular	ID	11 años	<i>Fusarium solani</i>	Tabique interventricular	No	Shock séptico. Disfunción multiorgánica
DVAP + CIV + CoA	CVC Cirugía	7 meses	<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	Válvula tricúspide	No	Shock séptico + HTP severa

BDP: broncodisplasia pulmonar; CIV: comunicación interventricular; CoA: coartación de la aorta; CVC: catéter vascular central; DVAP: drenaje venoso anómalo parcial; EI: endocarditis infecciosa; FR: factor de riesgo; HTP: hipertensión pulmonar; HVD: hipertrofia del ventrículo derecho; ID: inmunodepresión; IRC: insuficiencia renal crónica; LET: limitación del esfuerzo terapéutico.

enciación cardiovascular previa del 45%, datos superponibles a los de otras series publicadas<sup>4,5,7-9</sup>.

La prevalencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* es variable, aunque hay estudios que observan un incremento del riesgo en pacientes portadores de CVC<sup>10,11</sup>. En nuestra serie, de los hemocultivos positivos a *S. aureus*, sólo 1 paciente tenía CVC.

Aproximadamente el 10% de las EI se producen en pacientes sanos<sup>7</sup> (un 16% en nuestra serie), que muestran una mayor tasa de mortalidad y complicaciones que los pacientes con car-

diopatía u otra enfermedad de base. A diferencia de otras series publicadas, en las que se ha identificado *S. aureus* como principal causante de EI en pacientes sanos<sup>7</sup>, nosotros observamos una mayor afectación por neumococo (57%).

**Clínica y diagnóstico**

La forma de presentación de la EI es inespecífica y el diagnóstico es difícil de establecer. La clínica va a depender de 4 fenómenos subyacentes: proceso infeccioso, valvulitis, respuesta inmunológica y embolias<sup>12</sup>. La fiebre es el principal síntoma en todas las series publicadas<sup>5,6,8,9,12</sup>. Entre la población neonatal,

la fiebre se observa con menos frecuencia, probablemente debido a la inmadurez de su sistema inmunitario. La lesión valvular con destrucción de velos puede dar lugar a la aparición de nuevos soplos por la insuficiencia, aunque la ausencia de soplo no descarta el diagnóstico. Las manifestaciones vasculares e inmunológicas en la EI son menos frecuentes en la población pediátrica que en los adultos<sup>7,10,12</sup>, aunque su frecuencia es variable según las series consultadas.

La positividad del hemocultivo en nuestro estudio (95%) se asemeja a la descrita en la bibliografía<sup>7</sup>. En cuanto al microorganismo mayoritariamente aislado, hay diferencias en distintas publicaciones entre *S. aureus* y *S. viridans*. En nuestra serie se aislaron con la misma frecuencia ambas especies (un 20% cada una).

Respecto a las estructuras afectadas, hubo predominio izquierdo, principalmente la válvula mitral. Esto coincide con la mayoría de las series pediátricas y de adultos<sup>11-14</sup>.

Para el diagnóstico de EI debe realizarse una ecocardiografía tan pronto como se sospeche<sup>15</sup>. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica para la identificación de vegetaciones en adultos oscila entre el 40 y el 60%<sup>15</sup>; sin embargo, en niños alcanza el 93%<sup>9</sup>, probablemente debido a una mejor ventana ecocardiográfica. En caso de que inicialmente no se observe una imagen sugerente de EI, si el grado de sospecha es alto, hay que repetir la prueba en 7-10 días, incluso antes si hay bacteriemia por *S. aureus*<sup>15</sup>. La ecocardiografía transesofágica, aunque es un método invasivo, aumenta la sensibilidad para detectar vegetaciones, especialmente en pacientes con prótesis valvular, y sirve para evaluar la invasión miocárdica<sup>11</sup>. En nuestro estudio observamos una tendencia a realizar un mayor número de ecocardiografías transesofágicas en los últimos años, debido principalmente a una mayor complejidad y una peor ventana acústica de los pacientes, asociado a una mayor disponibilidad de la técnica.

### Tratamiento y evolución

El tratamiento antibiótico de la EI debe iniciarse de forma dirigida hacia el microorganismo causante, valorando la posibilidad de posponer la antibioterapia 48 horas en los pacientes con cultivos negativos y que no presenten gravedad clínica<sup>12</sup>. Una vez iniciado el antibiótico específico, se debe mantener, por vía intravenosa, un mínimo de 2 semanas (habitualmente 4-8 semanas). En algunos pacientes seleccionados, que hayan iniciado tratamiento hospitalario y presenten estabilidad hemodinámica, cultivos negativos y bajo riesgo de complicaciones, se puede valorar la continuación del tratamiento antibiótico ambulatorio<sup>12</sup>.

La indicación de cirugía en pacientes con EI debe ser individualizada. Las indicaciones más frecuentes son: fallo cardíaco progresivo, obstrucción valvular, infección perivalvular, endocarditis fúngica, persistencia de bacteriemia a pesar de antibiótico adecuado, prótesis inestables, rotura de senos de Val-salva o tabique ventricular e importantes episodios embólicos<sup>12</sup>.

La EI es una infección con una elevada morbilidad. En la bibliografía se describe una tasa de complicaciones entre el 48 y el 69% en casos pediátricos, que oscila según las variables

consideradas en cada serie<sup>4,14</sup>. Algunos autores han publicado que ciertos factores pueden ser predictores de una peor evolución clínica: edad mayor de 7 años, cardiopatía cianósante, infección por *S. aureus* o afectación de estructuras izquierdas<sup>4,10,12</sup>. En nuestra serie se cumplen estos parámetros de peor evolución clínica, con más complicaciones y mortalidad, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Nuestra experiencia no varía de forma significativa en cuanto a la tasa de complicaciones observada en la bibliografía. La complicación más observada fue la IC, al igual que en otras series<sup>12</sup>, y destaca su elevada aparición en pacientes sanos (71%) respecto a los pacientes con cardiopatía u enfermedad sistémica (29%).

La mortalidad en pacientes con EI es elevada, del 5-15%<sup>4,7,12</sup>. En nuestra serie alcanza el 20%, si bien el 77% de estos pacientes padecía una enfermedad grave, una cardiopatía o eran prematuros. Si comparamos la tasa de mortalidad en los 2 periodos estudiados, observamos una reducción de ésta en el segundo periodo (2001-2013), probablemente debido a una mayor sospecha clínica y a la mejora de las técnicas diagnósticas y del manejo terapéutico. De nuestra experiencia podemos resaltar que la mayoría de los pacientes fallecidos presentaba una afectación mitral y los microorganismos más frecuentemente asociados fueron *S. aureus* y los hongos. Estas características coinciden con las descritas en la bibliografía, donde las EI más agresivas suelen afectar a las estructuras izquierdas, destacando el papel del *S. aureus* como factor predictor de mala evolución<sup>4,11,12</sup>.

### Conclusión

La EI es una entidad infrecuente en pediatría, aunque su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, asociada a un cambio en la población diana, donde han tomado especial importancia las cardiopatías congénitas como factores de riesgo, especialmente si los pacientes han precisado intervención quirúrgica, así como el aumento de la prematuridad y los portadores de CVC. A pesar de la mejora en las técnicas de imagen, sigue siendo de difícil diagnóstico, por lo que es fundamental reconocer a los pacientes de riesgo y las manifestaciones clínicas más frecuentes para mostrar una adecuada sospecha clínica y establecer un diagnóstico precoz.

La morbimortalidad es elevada. Se observa un peor pronóstico en los pacientes que presentan afectación mitral o infecciones fúngicas o por *S. aureus*. Dado que el reducido número de pacientes impide extraer conclusiones definitivas, es necesario realizar estudios prospectivos más amplios que permitan definir las características y la evolución de la EI en la población pediátrica.

### Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio descriptivo y retrospectivo, la recogida de datos conlleva la posibilidad de pérdida de algunos casos, así como de datos específicos no recogidos en la historia clínica del paciente. Como se ha referido previamente, el escaso número

ro de pacientes, dada la baja incidencia de la EI en pediatría, dificulta la extracción de datos definitivos acerca de las características que se pretenden evaluar en el estudio. ■

## Bibliografía

1. Johnson JA, Boyce TG, Cetta F, Steckelberg JM, Johnson JN. Infective endocarditis in the pediatric patient: a 60-year single-institution review. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(7): 629-635.
2. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation.* 2009; 119(6): 865-870.
3. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(4): 633-638.
4. Paganini H, Firpo V, Villa A, Debbag R, Berberian G, Casimir L, et al. Clinical study and analysis of risk factors for mortality in 86 cases of infectious endocarditis in children and adolescents in Argentina: 1988-2000. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2004; 22(8): 455-461.
5. Liew WK, Tan TH, Wong KY. Infective endocarditis in childhood: a seven-year experience. *Singapore Med J.* 2004; 45(11): 525-529.
6. Pereira CA, Rocio SC, Ceolin MF, Lima AP, Borlot F, Pereira RS, et al. Clinical and laboratory findings in a series of cases of infective endocarditis. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79(5): 423-428.
7. Carceller A, Lebel MH, Larose G, Boutin C. New trends in pediatric endocarditis. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63(5): 396-402.
8. Martin JM, Neches WH, Wald ER. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(4): 669-675.
9. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart.* 2005; 91(6): 795-800.
10. Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler VG, Corey GR, Bengur AR, et al. Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics.* 2005; 115(1): e15-e19.
11. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001; 345(18): 1.318-1.330.
12. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics.* 2002; 109(5): 931-943.
13. Heiro M, Helenius H, Mäkilä S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart.* 2006; 92(10): 1.457-1.462.
14. Ramírez Moreno A, Anguita Sánchez M, Castillo Domínguez JC, Siles Rubio JR, Tejero Mateo I, Suárez de Lezo J. Differential characteristics of infective endocarditis in children. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54(1): 111-113.
15. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009; 30(19): 2.369-2.413.

# ESTILSONA GOTAS

esteaglato de prednisolona (DOE)

## SUSPENSIÓN

**Dosis media:** 3 gotas por kg de peso dos veces al día  
(Utilizando el gotero que se acompaña)

10 ml  
13,3 mg/ml

**LABORATORIOS  
SONPHAR, S.L.**

Calle París 64, esc. C, 1.º 3.ª  
08029 Barcelona

Tel.: 93 232 59 95 / Fax: 93 245 60 08

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

Registrada en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) con el n.º: 47546. CN: 653619-3.

**Condiciones de dispensación:** Con receta médica. Tratamiento de Larga Duración (TLD).

**Condiciones de conservación:** Normales (no superior a 30 °C).

# OMEGA Kids®

- ¿IMPULSIVIDAD?
- ¿FALTA DE ATENCIÓN?
- ¿PROBLEMAS DE CONCENTRACIÓN?

## REFUERZA SU CEREBRO

**OMEGAKids®** es un complemento alimenticio, fuente natural de ácidos grasos Omega-3 (EPA y DHA) de origen marino y ácidos grasos Omega-6 (GLA) de origen vegetal, con un alto contenido de vitaminas D y E.

Con una ingesta diaria de 250 mg, el DHA contribuye a mantener el buen funcionamiento del cerebro.

ÁCIDOS GRASOS DE ORIGEN 100% NATURAL  
ELEVADO GRADO DE PUREZA Y CONCENTRACIÓN



AROMA LIMÓN



[www.ordesa.es](http://www.ordesa.es)

## REVISIÓN

# Ácido docosahexaenoico. ¿Un ácido graso omega-3 esencial?

A. García Gabarra<sup>1</sup>, J. Dalmau Serra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Consultor en Regulación Alimentaria. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

## Resumen

El papel del ácido docosahexaenoico (DHA) ha sido ignorado durante muchos años. En los últimos 20 años se le ha prestado progresivamente mayor atención, hasta el punto de poderse considerar como esencial en el lactante y en determinadas patologías, al resultar poco eficiente su conversión a partir de sus precursores omega-3 (ácidos  $\alpha$ -linolénico y eicosapentaenoico). Este artículo analiza la evolución en el tiempo de las ingestas de DHA recomendadas por los organismos internacionales en diversas edades, las cantidades de DHA en alimentos para lactantes fijadas por la legislación de la Unión Europea (UE), y las autorizaciones en la UE de declaraciones nutricionales y también sobre propiedades saludables en el cerebro y la visión.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Ácido docosahexaenoico, preparados para lactantes, preparados de continuación, ingestas recomendadas, legislación, declaraciones

## Introducción

Los ácidos linoleico (LA) y  $\alpha$ -linolénico (ALA), ambos poliinsaturados y precursores de las familias  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3, respectivamente, no pueden ser sintetizados por los mamíferos, que precisan ambos ácidos grasos y sus derivados para diversas estructuras corporales. Por ello, se consideran esenciales y resulta imprescindible incorporarlos en la dieta.

A partir del LA (C18:2), las plantas y las algas de agua dulce pueden sintetizar el ALA (C18:3), que posee un tercer doble enlace. Las hojas verdes y algunas semillas (lino, colza, soja) y las nueces son buenas fuentes de ALA. La dieta occidental presenta una ingesta deficitaria de ALA y un exceso de LA<sup>1</sup>. El equilibrio entre LA y ALA se consigue con una proporción no superior a 10/1, y es preferible que no supere la proporción de 5/1.

Las algas marinas son ricas en ácidos grasos  $\omega$ -3 de cadena larga (C $\geq$ 20) con 5 o 6 dobles enlaces: eicosapentaenoico (EPA,

## Abstract

*Title:* Docosahexaenoic acid: an essential omega-3 fatty acid?

The role of docosahexaenoic acid (DHA) has been ignored during many years. In the last 20 years more attention to it has progressively been given, to the extent that it could be considered as essential in the infant and in certain pathologies, because its conversion from its omega-3 precursors ( $\alpha$ -linolenic and eicosapentaenoic acids) is poorly efficient. The present article analyses the evolution along the years of DHA intakes recommended by international institutions for different ages, DHA amounts in infant foods established by the EU law, and authorizations in the EU on nutritional claims and also health claims related to brain and vision.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

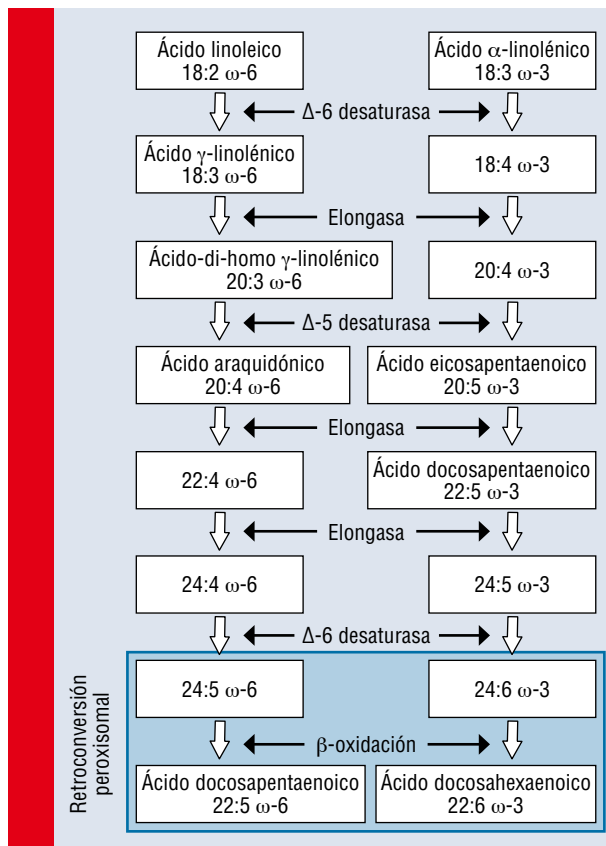
## Keywords

Docosahexaenoic acid, infant formula, follow-up formula, recommended intakes, legislation, claims

C20:5), docosapentaenoico (DPA, C22:5) y docosahexaenoico (DHA, C22:6), derivados del ALA. Los peces, a través de la cadena trófica marina, se nutren con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA)  $\omega$ -3.

Para poder transformar los ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 en sus derivados, los animales precisan utilizar como catalizadores diversas desaturasas, responsables de ir añadiendo dobles enlaces, y elongasas, que incrementan el número de átomos de carbono. Sin embargo, ambas cadenas de ácidos grasos compiten entre sí por la utilización de desaturasas ( $\Delta$ -6 y  $\Delta$ -5) y elongasas. La  $\Delta$ -6 desaturasa es necesaria tanto para el paso de ALA a EPA como para el posterior paso de EPA a DHA. La especificidad de esta enzima es mayor para el ALA que para el LA<sup>2</sup>. En la figura 1 puede apreciarse la cascada de transformación metabólica de estos ácidos grasos.

Dado que en la dieta occidental es mucho más abundante la ingesta de LA que la de ALA, los derivados  $\omega$ -6, en especial el



**Figura 1.** Transformación metabólica de los ácidos grasos omega-6 y omega-3. Vías de saturación y de elongación de los ácidos linoleico y alfa-linolénico. Adaptada de Valenzuela y Uauy<sup>2</sup>

ácido araquidónico (ARA, C20:4), son sintetizados en mayor cantidad que los LC-PUFA  $\omega$ -3. Los principales productos derivados del ALA (el EPA y el DHA) se generan en mucha menor cantidad, al ser muy baja la eficiencia de la transformación del precursor ALA en EPA y extremadamente baja en DHA<sup>3</sup>, salvo en las mujeres jóvenes, en las que la eficiencia de transformación en EPA y DHA es mayor<sup>4</sup>.

Los resultados de la ingesta de EPA o de DHA preformados son muy diferentes entre sí. La suplementación con EPA da como resultado un aumento de la concentración plasmática de EPA pero no de DHA. La suplementación con DHA produce un notable aumento, dosis-dependiente y saturable, en la concentración plasmática de DHA y un modesto incremento en la concentración de EPA, indicando una retroconversión eficiente de DHA a EPA<sup>5-7</sup>.

Dada la importancia de los ácidos EPA y DHA en el funcionamiento celular y, en el caso del DHA, en la estructura cerebral, la transmisión neuronal y nerviosa y la transducción de señales visuales, es necesario asegurar el aporte de estos compuestos, sobre todo el de DHA, a través de la ingesta de pescado (preferentemente azul o graso), algas marinas, alimentos enriquecidos en ellos o complementos alimenticios.

Algunos estudios muestran resultados discordantes en relación con los efectos de la suplementación en DHA en diversas edades y situaciones fisiológicas y patológicas. Ello puede deberse a diversas causas, como la cantidad de DHA diaria suplementada y su duración, las cantidades y proporciones de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 y DHA/EPA en la dieta y en la suplementación, la edad y la situación fisiológica o patológica, y el tipo de DHA utilizado: procedencia del aceite (especie de pescado azul, de krill o de algas), proceso de extracción y concentración empleados (síntesis química o enzimática, reesterificación, CO<sub>2</sub> supercrítico...) y DHA final obtenido (triglicéridos y su posición *sn*-2 o en los extremos del triglicérido, fosfolípidos o ésteres etílicos), concentración y pureza de DHA, efecto pro/antioxidante, etc.

Otro aspecto que cabe considerar es el contenido en metilmercurio de la fuente de DHA empleada. Cuanto mayor es el tamaño y la vida del pez, mayor es su acumulación de mercurio. El Reglamento (CE) 1881/2006 establece unos máximos de mercurio para distintos tipos de pescado. Próximamente este Reglamento será modificado para revisar dichos máximos y extenderlos a otros tipos de alimentos, algunos de ellos con un contenido de mercurio muy controlado, como los complementos alimenticios (máximo 0,1 mg/kg) y los alimentos para niños menores de 3 años (máximo 0,01 mg/kg).

## Ingestas de DHA recomendadas

Diversos organismos internacionales han recomendado ingestas de DHA (tabla 1).

El Panel NDA (Nutrición, Dietéticos y Alergias) de la European Food Safety Authority (EFSA) analizó en 2013 las ingestas de nutrientes por parte de los lactantes y niños de corta edad (de 1 a 3 años)<sup>10</sup>. Sobre la adecuación de las ingestas de  $\omega$ -3 se pronunció así:

«Las ingestas de ALA y DHA (además de las de hierro, vitamina D y, en ocasiones, también de yodo) son bajas en lactantes y niños de corta edad, y se debería prestar especial atención en asegurar su apropiado suministro a quienes tengan un riesgo de estado nutricional inadecuado.»

«El Panel considera que un aumento de las ingestas de ALA, así como de DHA, conduce a un incremento de las concentraciones de DHA en el plasma o en los glóbulos rojos.»

El Panel NDA de la EFSA justificó en 2014 la necesidad de adicionar DHA en los preparados para lactantes (PL) y en los preparados de continuación (PC)<sup>11</sup>:

«El Panel considera que el DHA debe ser añadido en los PL y PC, a pesar de que no hay todavía una evidencia concluyente de esta adición en ninguno de los marcadores de salud estudiados. Las razones para proponer esta adición son:

1. El DHA es un componente estructural esencial del tejido nervioso y la retina, y participa en el desarrollo normal del cerebro y la visión (EFSA, 2009)<sup>12</sup>.



**TABLA 1**

**Ingestas recomendadas de DHA por edades**

Edad	Ingesta recomendada	Organismo
Lactantes de 0-6 meses	DHA 0,1-0,18% energía	FAO/FINUT 2008 <sup>8</sup>
Lactantes de 6-12 meses	DHA 10-12 mg/kg peso	
Niños de 2-4 años	EPA + DHA 100-150 mg	
Niños de 4-6 años	EPA + DHA 150-200 mg	
Niños de 6-10 años	EPA + DHA 200-250 mg	
Niños 10-18 años	EPA + DHA 250 mg	
Adultos	EPA + DHA 250 mg	
Embarazo y lactancia	EPA + DHA 300 mg, de los que DHA ≥200 mg	EFSA 2010 <sup>9</sup>
Niños de 6-24 meses	DHA 100 mg	
Niños de 2-18 años	EPA + DHA 250 mg	
Adultos	EPA + DHA 250 mg	
Embarazo y lactancia	DHA adicional 100-200 mg	
Niños de 0-24 meses	DHA 100 mg	EFSA 2013 <sup>10</sup>
Lactantes de 0-12 meses	DHA 20-50 mg/100 kcal en preparados para lactantes y preparados de continuación, sin necesidad de ARA y con EPA ≤DHA	EFSA 2014 <sup>11</sup>

ARA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico.

- El desarrollo del cerebro acumula grandes cantidades de DHA en los primeros 2 años de vida.
- Aunque el DHA puede ser sintetizado por el cuerpo a partir del ALA, la ingesta de DHA preformado proporciona generalmente un estado de DHA en eritrocitos más cercano al de los lactantes alimentados al pecho, en comparación con lo que se consigue ingiriendo sólo ALA (Brenna et al., 2009)<sup>13</sup>.
- No hay una evidencia convincente de que la adición de DHA a los PL y PC tenga beneficios en algún marcador funcional, y también faltan datos sobre el seguimiento a largo plazo en aspectos específicos sobre la función cognitiva y conductual a partir de sólidos estudios aleatorizados con dicha adición para demostrar los plausibles efectos significativos en esta función.

Considerando todos estos factores, parece prudente proporcionar DHA preformado a los lactantes que reciban lactancia artificial, en cantidades similares a las que reciben los alimentados al pecho, a pesar de que los beneficios de esta práctica posteriores a la lactancia no pueden ser establecidos con la evidencia científica actualmente disponible.»

Sobre la presencia de ARA en PL y PC, el Panel NDA de la EFSA se manifiesta así:

«El Panel aprecia que, aunque hay estudios que muestran que la administración de PL que contienen sólo DHA (sin adición de ARA) conduce a unas concentraciones menores de ARA en los eritrocitos, comparado con el consumo de un PL de control sin DHA, no se han observado diferencias en relación con el crecimiento y el desarrollo neurológico, y esta menor concentración de ARA en los eritrocitos no parece estar asociada a

una disminución de las concentraciones de ARA en el cerebro. Los efectos adversos sobre el crecimiento señalados en un ensayo clínico aleatorizado en lactantes prematuros<sup>14</sup> no han sido confirmados por diversos ensayos más recientes. Por ello, el Panel considera que no es necesario añadir ARA en los PL, incluso en presencia de DHA.»

Esta recomendación contradice las recomendaciones anteriores, en caso de adición voluntaria de DHA en PL y PC, del Comité Científico para la Alimentación Humana 2003<sup>15</sup> (LC-PUFA ω-6 ≥DHA) y, en el caso de esta adición voluntaria en los PL, del grupo internacional de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) de 2005<sup>16</sup> (ARA ≥DHA), esta última adoptada por la Norma Codex (CODEX STAN 72-1981) revisada en 2007. Por el contrario, esta recomendación de la EFSA corrobora el criterio expresado por algunos expertos<sup>17,18</sup>, no aceptado en ambas recomendaciones anteriores.

En el caso de lactantes prematuros, las recomendaciones podrían ser diferentes en comparación con los lactantes nacidos a término. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN recomendó en 2010<sup>19</sup> para ellos las siguientes ingestas\*:

- DHA: 11-27 mg/100 kcal.
- ARA: 16-39 mg/100 kcal.
- Proporción ARA/DHA: 1/1-2/1.
- Proporción EPA/DHA: ≤0,3/1.

\*En el transcurso de la revisión del presente artículo hemos tenido noticia de que próximamente se publicará una guía para el manejo nutricional de lactantes prematuros, coordinada por B. Koletzko, B. Poindexter y R. Uauy. En comparación con las recomendaciones de la ESPGHAN, el mínimo de DHA aumenta en un 50% y el máximo se dobla, mientras que apenas varían los valores de ARA.

En algunas enfermedades crónicas las necesidades de ingesta de DHA preformado pueden ser mayores y resultar cruciales para el curso de la enfermedad<sup>20</sup>. Tal puede ser el caso de los trastornos congénitos del metabolismo y de la fibrosis quística. En niños con patologías neurológicas, como dispraxia, dislexia y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), también puede resultar útil su suplementación, aunque los resultados son contradictorios<sup>20</sup>, por lo que se precisan los resultados de nuevas investigaciones actualmente en curso.

## Cantidades de DHA en alimentos para lactantes en la legislación de la Unión Europea (UE)

Al comienzo del año 1991 apareció en el mundo occidental, concretamente en España (en Japón ya existían), el primer PL enriquecido con DHA (0,3% sobre los ácidos grasos, 0,1% EPA) bajo el nombre de Adapta 90 (Sandoz Nutrition), pues en aquel momento ya se pudo disponer de un aceite de pescado con predominio de DHA sobre EPA.

Unos meses después se publicó la Directiva 91/321/CEE (Real Decreto 1408/1992), que únicamente establecía para el LA un mínimo de 300 mg/100 kcal en PL y PC y un máximo de 1.200 mg/100 kcal en PL.

A partir de 1993 se comercializaron en España algunos PL con lecitina de huevo como fuente de ARA y DHA. Sin embargo, la Directiva 95/2/CE sobre aditivos, al establecer un máximo para la lecitina de 1 g/L para PL y PC, limitó notablemente la cantidad de ARA y DHA en dichos productos (máximo posible del 0,2 y el 0,1% de los ácidos grasos, respectivamente).

En 1995 se dispuso ya de ARA procedente de la fermentación del hongo *Mortierella alpina*, empleado primero en preparados para prematuros y para lactantes de bajo peso al nacer, y después en PL y PC. Su uso como «nuevo ingrediente alimentario» fue autorizado en 2008 mediante la Decisión 2008/968/CE, a pesar de que su consumo significativo a través de estos alimentos es anterior a 1997, límite que marca el Reglamento (CE) 258/1997 sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios, por lo que no debiera haber sido sometido a autorización como «nuevo ingrediente alimentario» para este tipo de alimentos.

La Directiva 96/6/CE (Real Decreto 72/1998) por primera vez reguló las cantidades de ALA y LC-PUFA en los PL:

«El contenido en ácido alfa-linolénico no será inferior a 50 mg/100 mg. La proporción entre los ácidos linoleico y alfa-linolénico no será inferior a 5 ni superior a 15.

Podrán añadirse ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (20 y 22 átomos de carbono) (PCL). En tal caso, su contenido no será superior a:

- 1% del contenido total en materia grasa para los PCL n-3.
- 2% del contenido total en materia grasa para los PCL n-6 (1% del contenido total en materia grasa para el ácido araquidónico).

**TABLA 2** Contenido de  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 para preparados para lactantes y preparados de continuación en el Reglamento (UE) 2016/127

Nutriente	Unidad	Mínimo	Máximo
LA	mg/100 kcal	500	1.200
ALA	mg/100 kcal	50	100
DHA	mg/100 kcal	20	50
EPA/DHA	peso/peso	–	≤1
LC-PUFA $\omega$ -6	% ácidos grasos	–	≤2
ARA	% ácidos grasos	–	≤1

El contenido en ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3) no será superior al contenido en ácido docosahexaenoico (22:6 n-3).»

Las recomendaciones del Comité Científico para la Alimentación Humana de 2003 y de la ESPGHAN de 2005 propiciaron la publicación de la Directiva 2006/141/CE (Real Decreto 867/2008), que modificó la legislación europea. Esto condicionó, de forma insuficientemente justificada<sup>21</sup>, la adición voluntaria de DHA a un contenido de LC-PUFA  $\omega$ -6 igual o superior al de DHA, además de extender a los PC los requisitos hasta entonces vigentes para los PL sobre ALA y LC-PUFA:

«El contenido en ácido docosahexaenoico (22:6 n-3) no excederá el de los PCL n-6.»

Tras el informe del Panel NDA de la EFSA de 2014, la reciente publicación del Reglamento delegado (UE) 2016/127 de la Comisión establece la obligatoriedad de la presencia de DHA, en cantidad elevada, tanto en los PL como en los PC, sin condicionarla a la presencia (voluntaria) de ARA ni a un contenido máximo porcentual de LC-PUFA  $\omega$ -3. Al mismo tiempo, se eleva el mínimo de LA, se fija un máximo para el ALA y se eliminan el mínimo y el máximo para la proporción LA/ALA (tabla 2).

Desde la publicación de la Directiva 1999/21/CE (Real Decreto 1091/2000) sobre alimentos dietéticos para usos médicos especiales (ADUME), y también en su modificación por el Reglamento delegado (UE) 2016/128 de la Comisión, gestado en paralelo al 2016/127, se mantiene la obligación de cumplir para los ADUME destinados a lactantes la legislación aplicable a los PL y PC para los nutrientes distintos a vitaminas y minerales, entre ellos los PUFA:

«Sin perjuicio de los requisitos dictados por su uso previsto, los alimentos para usos médicos especiales elaborados para satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes cumplirán las disposiciones establecidas en el Reglamento Delegado (UE) 2016/127 de la Comisión relativas a otros nutrientes y aplicables, según proceda, a los preparados para lactantes y los preparados de continuación.»

La Directiva 2006/125/CE (Real Decreto 490/1998), relativa a los alimentos elaborados a base de cereales y alimentos pa-

**TABLA 3**

**Declaraciones de propiedades saludables autorizadas en relación con el DHA**

Persona o alimento	Declaración El DHA contribuye a:	Condiciones de uso	EFSA Journal	Reglamento UE (número)
Adultos	Mantener el funcionamiento normal del cerebro y de la visión en condiciones normales	DHA alimento $\geq 40$ mg/100 g y $\geq 40$ mg/100 kcal. Informar de que el beneficio se logra con una ingesta de 250 mg/día	2010; 8(10): 1.734 2011; 9(4): 2.078	432/2012
Embarazadas y madres lactantes	Desarrollo normal de los ojos y del cerebro del feto y del lactante alimentado con leche materna	DHA alimento $\geq 200$ mg/día. Informar de que el beneficio requiere una ingesta adicional de EPA y DHA de 250 mg/día	2009; 1.006; 1-12	440/2011
6-12 meses, preparados de continuación	Desarrollo visual normal de los niños hasta los 12 meses de edad	DHA alimento $\geq 0,3\%$ de los ácidos grasos. Informar de que el beneficio se logra con una ingesta de 100 mg/día	2009; 1.007: 1-14	440/2011

ra lactantes y niños de corta edad, no establece ninguna disposición sobre los ácidos grasos  $\omega$ -3 de estos productos.

Por el momento, no existe en la UE ninguna norma que regule los preparados para niños de corta edad, conocidos popularmente como «preparados lácteos de crecimiento». Algunos de estos preparados están enriquecidos con DHA.

**Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables para el DHA**

No consideramos aquí (por estar fuera del objetivo de este artículo) las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables autorizadas en la UE para la suma de EPA+DHA, es decir, las nutricionales de «fuente de» o «alto contenido de» ácidos grasos omega-3 (Reglamento CE 1924/2006), ni tampoco las de propiedades saludables relativas al funcionamiento normal del corazón y al mantenimiento de niveles normales de presión arterial y de triglicéridos en sangre (Reglamento UE 432/2012).

La Directiva 2006/141/CE autorizó para los PL la declaración nutricional de «PCL (LC-PUFA) añadidos o una declaración nutricional equivalente relacionada con la adición de DHA», a condición de que el contenido de DHA fuera igual o superior al 0,2% de los ácidos grasos. Sin embargo, el nuevo Reglamento (UE) 2016/127 deja como únicas declaraciones autorizadas para los PL (también para los PC) las de «únicamente lactosa» y «sin lactosa», previendo la futura supresión de la relativa al DHA para PL:

«La mención “contiene ácido docosahexaenoico (exigido por la legislación para todos los preparados para lactantes)” o “contiene DHA (exigido por la legislación para todos los preparados para lactantes)” solamente podrá usarse en los preparados para lactantes comercializados antes del 22 de febrero de 2025.»

Conviene destacar que la entrada en vigor de los Reglamentos (UE) 2016/127 y 2016/128 se realizó el 22 de febrero de 2016 y su cumplimiento será obligatorio a los 4 años después para los alimentos destinados a lactantes, y a los 3 años después para el resto de edades.

**TABLA 4**

**Mínimos y máximos de DHA en el Reglamento 2016/127**

Nutriente	Unidad	Mínimo de grasas	Máximo de grasas
Grasas	g/100 kcal	4,4	6
DHA			
Mínimo	g/100 kcal	0,02	0,02
	% grasas	0,45	0,33
Máximo	g/100 kcal	0,05	0,05
	% grasas	1,13	0,83

Centrándose en las declaraciones de propiedades saludables del DHA, podemos distinguir entre las siguientes, aplicables a diversos alimentos dirigidos a:

- Adultos, sobre el funcionamiento normal del cerebro y el mantenimiento de la visión en condiciones normales.
- Mujeres embarazadas y madres que lactan, sobre el normal desarrollo de los ojos y el cerebro del feto y del lactante amamantado.
- Lactantes entre 6 y 12 meses que toman un PC, sobre el normal desarrollo visual hasta los 12 meses.
- En 2014 la EFSA evaluó positivamente una solicitud en relación con el normal desarrollo cerebral de los niños de 6 a 24 meses (DHA 100 mg/día) y de 2 a 18 años (DHA 250 mg/día)<sup>22</sup>.

En la tabla 3 se indican estas declaraciones de propiedades saludables que han sido autorizadas para el DHA, las condiciones de uso de cada declaración y los informes de la EFSA en los que se han basado.

En el caso de los PL, la declaración nutricional de DHA requería, para poder ser realizada, un mínimo del 0,2% sobre el total de ácidos grasos. Dado que los PL deben proporcionar un contenido en grasas entre 4,4 y 6 g/100 kcal, esto representa un mínimo de DHA de 8,8 a 12 mg/100 kcal.

Los PC, para poder efectuar la declaración de propiedades saludables sobre el desarrollo visual entre los 6 y los 12 meses, precisan un mínimo de DHA del 0,3% sobre el total de

ácidos grasos. Puesto que los PC deben contener grasas entre 4,4 y 6 g/100 kcal, ello supone un mínimo de DHA de 13,2 a 18 mg/100 kcal.

Tanto la declaración nutricional sobre el DHA en PL como la de DHA sobre propiedades saludables en PC requieren cantidades de DHA inferiores al mínimo de 20 mg/100 kcal exigido por el nuevo Reglamento (UE) 2016/127, lo cual no resulta congruente. La declaración de propiedades saludables para PC debería ser objeto de revisión.

Tomando el mínimo y el máximo de DHA para PL y PC del Reglamento (UE) 2016/127, y dividiéndolos por el mínimo y el máximo de grasas, se obtienen los valores en porcentaje sobre las grasas recogidos en la tabla 4.

Si se considera el mínimo de concentración calórica de 60 kcal/100 mL del Reglamento (UE) 2016/127 para PL y PC y una ingesta de 500 mL de PC, es decir 300 kcal/día, el mínimo de DHA de 20 mg/100 kcal comporta 60 mg diarios de DHA. En el extremo opuesto está el máximo de concentración calórica de 70 kcal/100 mL y el máximo de DHA de 50 mg/100 kcal, consiguiéndose con una ingesta de 500 mL de PC un aporte diario de 350 kcal y 175 mg de DHA. En los casos intermedios en que se alcancen los 100 mg/día de DHA mediante la ingesta de PC (con 500 mL diarios o más) no sería necesario suplementar la dieta con DHA. ■

## Bibliografía

1. Segura i Cardona R. Àcids grassos omega-3: els àcids grassos perduts i, ara, retrobats? Barcelona: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, 2008.
2. Valenzuela A, Uauy R. Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En: Gil A, ed. Tratado de nutrición, 2.ª ed. Madrid: Ed. Panamericana, 2010; 303-320.
3. Burdge G, Wootton SA. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7: 137-144.
4. Burdge GC, Wootton SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr*. 2002; 88: 411-421.
5. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6 Suppl): 1.467S-1.476S.
6. Grimsgaard S, Bønaa KH, Hansen JB, Nordøy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66(3): 649-659.
7. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(5): 1.085-1.094.
8. FAO/FINUT. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. Ginebra, 2008.
9. EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, mono-unsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*. 2010; 8(3): 1.461.
10. EFSA. Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*. 2013; 11(10): 3.408.
11. EFSA. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal*. 2014; 12(7): 3.760.
12. EFSA. Scientific opinion on DHA and ARA and visual development. *EFSA Journal*. 2009; 941: 1-14.
13. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2009; 80: 85-91.
14. Carlson SE, Werkman SH, Peebles JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 1.073-1.077.
15. Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae (adopted on 4 April 2003). *SCF/CS/NUT/IF/65 Final*, 18 May 2003.
16. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 584-599.
17. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long-chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progr Lipid Res*. 2001; 40: 1-94.
18. Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K; the International LCP/PUFA Investigators. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1.094-1.101.
19. Agostini C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(1): 85-91.
20. Gil-Campos M, Dalmau J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr*. 2010; 73: 142.e1-142.e8.
21. Ribas Malagrida S, García Gabarra A. Fórmulas para lactantes sanos: principales novedades de la Directiva 2006/141/CE sobre preparados para lactantes y preparados de continuación. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65: 391-403.
22. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to DHA and contribution to normal brain development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) N.º 1924/2006. *EFSA Journal*. 2014; 12(10): 3.840.

## Comunicación científica (XXXII). Cómo hacer un currículum vitae

C. Navarro-Molina<sup>1,2</sup>, A. Vidal-Infer<sup>1,2</sup>, J. González de Dios<sup>3</sup>, R. Aleixandre-Benavent<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Universitat de València. Valencia. <sup>2</sup>Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria-UISYS. Universitat de València-CSIC. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. <sup>4</sup>Instituto de Gestión de la Innovación y el Conocimiento (CSIC-Universitat Politècnica de València). UISYS-Universitat de València

### Resumen

El currículum vitae es un documento que recoge de manera estructurada la experiencia laboral de un candidato a un puesto de trabajo. Sin embargo, la falta de consenso en cuanto al formato y disposición de la información incluida en él, además de la necesidad de mantenerlo actualizado constantemente, pueden convertirse en una importante dificultad a la hora de lograr este objetivo. En el presente artículo se describe cómo realizar un currículum vitae en pediatría destinado a las convocatorias de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), las ventajas que presenta el modelo del currículum vitae normalizado, algunas de las aplicaciones existentes para ayudar a mantenerlo actualizado y cómo proyectar nuestro perfil internacionalmente a través de Europass. Se examinan además algunas de las iniciativas web disponibles para dar una mayor visibilidad a este documento a través de redes sociales profesionales.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

### Palabras clave

Currículum vitae normalizado, sistemas de información científica, Europass, Viadeo, LinkedIn

### Introducción

Según el diccionario de la Real Academia Española<sup>1</sup>, cuando hablamos de currículum vitae (CV) designamos el documento en el que se enumera y describe la «relación de los títulos, honores, cargos, trabajos realizados, datos biográficos, etc., que califican a una persona».

El principal objetivo del CV es la presentación pública de la vida académica y profesional de un individuo de forma sintética y estructurada. Las modalidades de CV son muy variadas y responden a formas concretas de interrogación dependiendo del puesto de trabajo al que se opta, pero, en general, podemos partir de una dicotomía que diferencia los CV orientados dentro del ámbito académico a los dirigidos fuera de él.

En el primer caso, el orden y la denominación de los apartados del CV están previamente pautados y normalizados dentro

### Abstract

*Title:* Scientific communication (XXXII). How to make a curriculum vitae

The curriculum vitae or résumé is a document that collects in a structured way the work experience of a job candidate. Nevertheless, the lack of agreement regarding to the format and the organization of the included information, and the need to keep it updated can become an important obstacle to reach this objective. The present paper describes how to develop effectively a pediatrics résumé addressed to the research, development and innovation calls, the advantages of the normalized curriculum vitae, some of the existing applications to keep it updated and how to obtain a higher international impact through Europass. Some of the available web initiatives are examined to have more visibility through the professional social networks.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

### Keywords

Normalized curriculum vitae, scientific information systems, Europass, résumé, Viadeo, LinkedIn

de cada uno de los modelos existentes, de forma que el evaluador pueda realizar una comparativa entre los méritos de los distintos candidatos de un modo ágil y rápido. Tras esta valoración, se establece una puntuación por apartados que permiten seleccionar al solicitante mejor posicionado. En el caso de aspirar a un puesto de trabajo fuera del entorno académico, lo que se persigue es obtener una entrevista personal, por lo que es necesario adaptar el CV al puesto de trabajo que se oferta. En este caso, la originalidad es fundamental y es la clave para establecer una primera diferenciación entre nuestra candidatura y la del resto.

En el presente artículo se describen las iniciativas existentes para crear, gestionar y mantener correctamente un CV destinado al ámbito de la investigación nacional o internacional, así como las aplicaciones web más empleadas para visibilizar y distribuir el perfil profesional a través de las redes sociales profesionales.

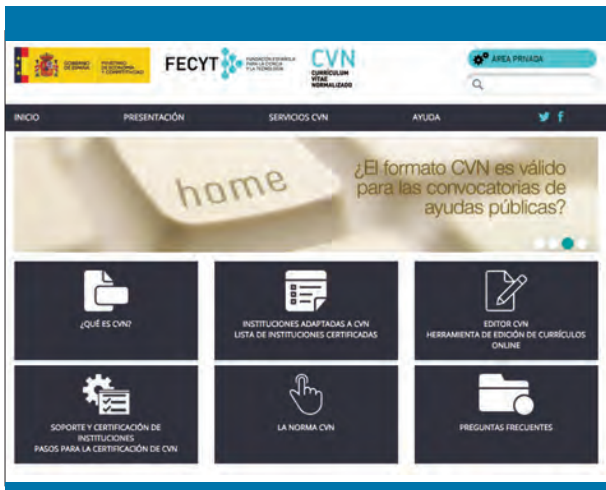


Figura 1. Web de acceso a los servicios que oferta el currículum vitae normalizado (CVN)

## El CV en las convocatorias de I+D+i

Probablemente, dos son las características que mejor describen el CV: a) está determinado por un proceso de actualización continuo, lo que lo convierte en un documento cada vez más extenso en el que se reúne un conjunto de actividades de investigación muy diversas y de clasificación muy heterogénea, y b) cada institución demandante dispone de un modelo de presentación muy particular, que obliga a adaptar toda la información a presentaciones tan personalizadas que no pueden ser reutilizadas en otros entornos. A esta circunstancia hay que sumar, asimismo, que el candidato solicitante ha de realizar este proceso en un periodo de tiempo muy breve.

Ante este panorama, el investigador se ve obligado a dedicar una parte importante de tiempo y esfuerzo a actualizar y adaptar constantemente su CV a las diferentes convocatorias, de forma continua y sostenida. Para solventar esta situación, en los últimos años ha surgido una serie de iniciativas basadas en las tecnologías de información, destinadas tanto a la gestión inteligente del documento como a la adaptación automática de la información a los modelos de CV más empleados y su adaptación al ámbito internacional, que describimos a continuación.

### Preparar el CV para el I+D+i. El currículum vitae normalizado

La iniciativa del currículum vitae normalizado (CVN)<sup>2</sup>, en el que participan el Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT), surge con el objetivo de facilitar, tanto a los investigadores como a las instituciones, el proceso de presentación del CV, estableciendo un único formato digital normalizado para todas las convocatorias de ayudas públicas estatales y autonómicas.

En la actualidad, el 60% de las universidades de 12 comunidades autónomas ya se han sumado a esta iniciativa que, gra-

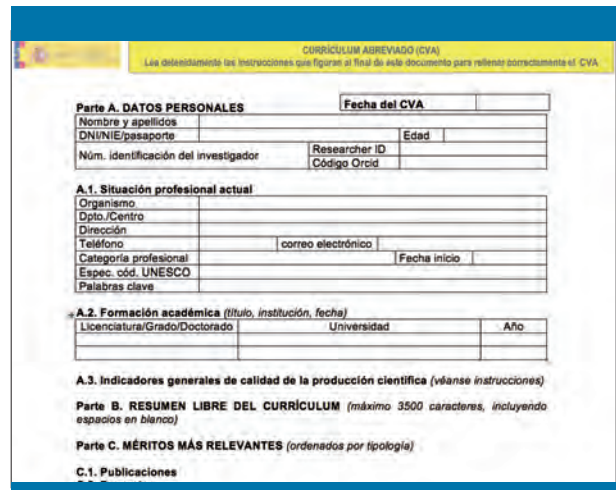


Figura 2. Ficha para cumplimentar el currículum vitae abreviado (CVA) del Ministerio de Economía y Competitividad

cias a su interoperabilidad, permite la comunicación fluida de datos entre diferentes instituciones. En el caso de no pertenecer a las instituciones participantes, es posible cargar el CV desde el editor de la FECYT.

Otros rasgos destacables de esta iniciativa son el proceso de calidad al que se someten los CVN, que son revisados y validados por la FECYT, y la visibilidad que otorga al investigador, ya que más de 100 instituciones podrán consultar el documento en este formato. En la figura 1 se presenta una captura de la web de acceso a los servicios que oferta el CVN.

A pesar de la oportunidad de la propuesta de CVN, algo que los investigadores veníamos reclamando desde hace décadas, la realidad es que son pocos los organismos públicos y privados que solicitan este formato de currículum en sus convocatorias. La última modalidad exigida, por si no había bastantes, es el currículum vitae abreviado (CVA), modelo que actualmente solicita el Ministerio de Economía y Competitividad en sus convocatorias para solicitar un proyecto competitivo. Este currículum consta de tres apartados (figura 2):

### A. Datos personales

Además de los datos personales habituales, la novedad es que se solicita el Researcher ID (RID), número de identificación personal estable que asigna la Web of Science de Thomson Reuters para utilizar algunas herramientas de sus bases de datos. También solicita el código ORCID, identificador compuesto por 16 dígitos que permite a los investigadores disponer de un código de autor inequívoco que hace posible distinguir claramente su producción científica de la de otros<sup>3</sup>. Otra novedad respecto a solicitudes de currículum previas es el apartado A.3, titulado «Indicadores generales de calidad de la producción científica», en el que se pide información sobre las siguientes cuestiones: número de sexenios de investigación y la fecha del último concedido, número de tesis doctorales dirigidas en los

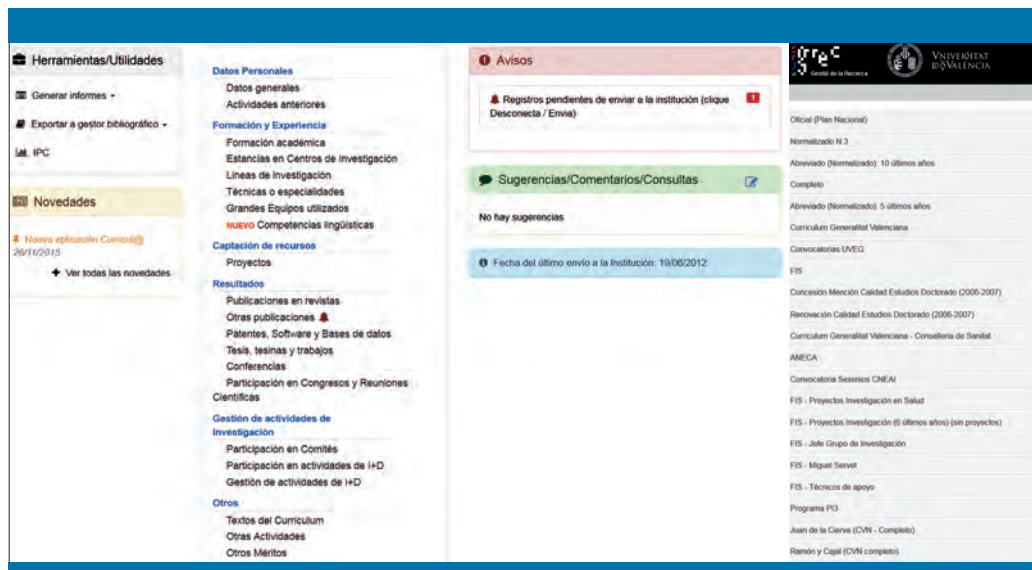


Figura 3. Interfaz del gestor del CV GREC y formatos de salida de la información

últimos 10 años, número de citas totales, promedio de citas/año durante los últimos 5 años (sin incluir el año actual), publicaciones totales en primer cuartil (Q1) e índice h, indicador que mide la «calidad profesional» de un investigador y que se calcula a partir del número de citas que han recibido sus artículos (p. ej., un investigador tiene un índice h de 15 si ha publicado 15 trabajos que han recibido al menos 15 citas cada uno). Adicionalmente, se podrán incluir otros indicadores que el investigador considere pertinentes. Para calcular estos valores, se utilizarán por defecto los datos recogidos en la Web of Science, pero cuando esto no sea posible se podrán utilizar otros indicadores, especificando la base de datos de referencia<sup>4-6</sup>.

### B. Resumen libre del currículum

Se trata de un resumen de 3.500 caracteres como máximo que debe incluir: la trayectoria científica, los principales logros científico-técnicos obtenidos, los intereses y objetivos científico-técnicos a medio/largo plazo de la línea de investigación, y otros aspectos o peculiaridades que el investigador considere de importancia para comprender su trayectoria.

### C. Méritos más relevantes

Se incluyen aquí los méritos más relevantes en los últimos 10 años, en orden cronológico inverso dentro de cada tipología: publicaciones (máximo de 5 a 10), participación en proyectos I+D+i, participación en contratos I+D+i, y otros que el investigador considere necesarios para recoger sus principales méritos científicos o técnicos (dirección de trabajos, participación en tareas de evaluación, miembro de comités internacionales, gestión de la actividad científica, comités editoriales, premios, etc.).

La extensión máxima del CVA no puede sobrepasar las 4 páginas, escritas con letra Times New Roman o Arial de un tamaño mínimo de 11 puntos, márgenes laterales de 2,5 cm, márgenes superior e inferior de 1,5 cm y espaciado mínimo sencillo.

### Aplicaciones para gestionar el CV

Los gestores del CV, derivados de los sistemas de información científica (SIC), permiten administrar y actualizar estos documentos a usuarios e instituciones productoras de investigación. Estos organismos tienen en estas aplicaciones un valioso instrumento para obtener indicadores de la producción de sus investigadores<sup>3</sup>. Una de las funciones más útiles de las que disponen la mayor parte de estos gestores es la capacidad de transformar los datos del CV a las modalidades de presentación más frecuentes de forma automática.

Algunos de estos gestores son el GREC<sup>8</sup>, desarrollado por la Universidad de Barcelona y utilizado también en la Comunidad Valenciana, Cataluña y las Islas Baleares, el Sistema de Información Científica de Andalucía (SICA2)<sup>9</sup>, en el que se encuentran integradas las universidades andaluzas, o el empleado por el CSIC a través de su Red de Bibliotecas, que incluye además centros externos relacionados directamente con la investigación<sup>10</sup>. En la figura 3 se puede apreciar la interfaz del gestor del CV GREC y los formatos de salida de la información.

Pese a las evidentes ventajas que presentan estas aplicaciones, la introducción de datos depende, en la mayoría de los casos, de los propios investigadores, por lo que es frecuente encontrar inconsistencias, y por tanto, los indicadores obtenidos a partir de estos instrumentos han de valorarse con precaución.

### Proyección profesional internacional: Europass

El proyecto Europass nació en 1998 con el objetivo de facilitar la movilidad profesional en el ámbito europeo, y se concreta alrededor de 5 documentos: el documento de movilidad Europass, el suplemento al título de técnico o certificado de profesionalidad, el suplemento al título superior, el pasaporte de lenguas y el currículum vitae. Los tres primeros son expedidos por las correspondientes autoridades de educación y formación, mientras que los dos últimos son elaborados por el interesado.



Figura 4. Acceso a las operaciones para diseñar, actualizar y descargar plantillas de Europass

El CV Europass está estructurado de forma que permite presentar la formación, capacidades y cualidades personales en un formato capaz de ser interpretado con claridad y eficacia en Europa. Más de 50 millones de CV se han realizado empleando esta herramienta disponible desde 2005, por lo que se convierte en una interesante opción para internacionalizar el perfil profesional. En la imagen de la figura 4 se muestra la página de acceso a las operaciones para diseñar, actualizar y descargar plantillas de Europass.

## Aplicaciones web para la visibilidad del CV

Las agencias de contratación, departamentos de recursos humanos o empresas de trabajo temporal cada vez buscan más frecuentemente información curricular sobre los posibles candidatos a través de internet. Existen numerosas aplicaciones web disponibles donde el usuario registra de manera organizada su información curricular para de esta forma aumentar su visibilidad y, por tanto, sus opciones de ser captado. Las aplicaciones con una mayor implantación son las siguientes:

### LinkedIn<sup>11</sup>

LinkedIn es, probablemente, la red social laboral con una mayor aceptación en nuestro país por parte de los diversos colectivos profesionales. Tras el registro, se pueden utilizar las funciones básicas de manera gratuita y existe una modalidad premium, de pago mensual, que ofrece una serie de ventajas adicionales y asegura un mayor impacto y visibilidad del futuro candidato. En la figura 5 se presenta la captura de pantalla del currículum de un investigador en LinkedIn.

### ResearchGate<sup>12</sup>

ResearchGate es una red social de profesionales de las diversas disciplinas científicas. En ella se recogen los principales hitos (principalmente artículos y libros) en las carreras investi-



Figura 5. Captura de pantalla del currículum de un investigador en LinkedIn



Figura 6. Captura de pantalla de ResearchGate

gadoras de los registrados (figura 6). Al tratarse de una red social, se promueve el contacto entre investigadores con líneas de actuación similares o complementarias, permite la solicitud de trabajos entre los registrados y ofrece una medida del impacto de la investigación en función de las lecturas que tengan los trabajos del investigador.

### Viadeo<sup>13</sup>

Viadeo es una red social de origen francés, parecida a LinkedIn y con unos propósitos similares (figura 7). Suele ser, al igual que LinkedIn, el objetivo de las búsquedas de los profesionales de la captación profesional y *headhunters*. Viadeo, junto con Xing, forman la alternativa a LinkedIn como redes sociales profesionales de elección mayoritaria. Las diferencias entre ellas radican, sobre todo, en las funcionalidades que permite su versión gratuita y la de suscripción. En la página Internetlab.es se puede encontrar una interesante comparativa entre las tres opciones (<http://www.internetlab.es/post/2204/redes-sociales-profesionales/>).



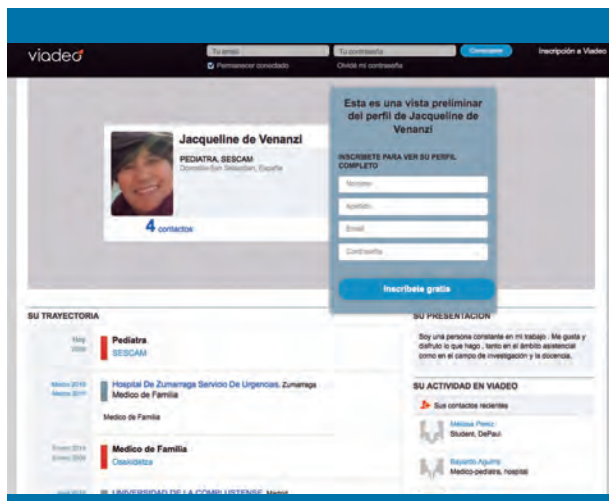


Figura 7. Captura de pantalla de Viadeo

### Plantillas de CV

Por último, cabe destacar la presencia en internet de páginas web donde se pueden encontrar modelos y plantillas de currículum vitae, como modelocurriculum.net<sup>14</sup>. En estas páginas se pueden encontrar plantillas y modelos de CV en función de la necesidad del demandante, así como consejos y recomendaciones para las entrevistas de trabajo. Los tipos de modelos de CV disponibles pueden ser cronológicos, funcionales o mixtos. Asimismo, existe una opción premium, de pago, que incluye plantillas más vistosas y complementos, como cartas de presentación o *cover letter*, etc. En la figura 8 se muestra la página inicial de modelocurriculum.net.

### El CV dirigido a instituciones angloparlantes. «Résumé»

A diferencia de los CV en español, los dirigidos a instituciones angloparlantes deben ser más concisos, destacando los aspectos más importantes. En un CV en pediatría deberá destacarse la experiencia profesional y, en su caso, la información académica e investigadora más relevante en función del puesto a que se aspira. En el caso de publicaciones científicas, se suelen incluir sólo las más recientes y que mejor definen la actividad investigadora del candidato. Las instituciones británicas y norteamericanas agradecen la síntesis de la información en un CV, que no suele sobrepasar las 2-3 páginas. Se pueden utilizar plantillas específicas (disponibles en [www.modelocurriculum.net](http://www.modelocurriculum.net)) e incluso utilizar el modelo Europass, ya mencionado en el apartado anterior. ■

## Bibliografía

1. Diccionario de la Real Academia Española [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.rae.es/>
2. Currículum vitae normalizado [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://cvn.fecyt.es/>



Figura 8. Captura de pantalla de modelocurriculum.net

3. Aleixandre-Benavent R, Ferrer Sapena A, Alonso-Arroyo A, Vidal Infer A, Lucas Domínguez R, González de Dios J. Comunicación científica (XXVI). Cómo aumentar la difusión y el impacto de los trabajos pediátricos participando en la ciencia abierta. *Acta Pediatr Esp*. 2015; 73(8): 203-210.
4. González de Dios J, González-Muñoz M, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R. Comunicación científica (XIII). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (8): La ética de la publicación biomédica. ¿Dónde publicar? La calidad, importancia e impacto en las publicaciones biomédicas. *Acta Pediatr Esp*. 2014; 72(7): e244-e251.
5. Aleixandre-Benavent R, Valderrama-Zurián JC, Castellano M, Simó R, Navarro C. Factor de impacto nacional e internacional de las revistas médicas españolas. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123(18): 697-701.
6. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zurián JC, González Alcaide G. El factor de impacto de las revistas científicas: limitaciones e indicadores alternativos. *El Profesional de la Información*. 2007; 16(1): 4-11.
7. Torres-Salinas D, Cabezas-Clavijo A. Herramientas para la evaluación de la ciencia en universidades y centros I+D: descripción y usos. *Anuario ThinkEPI*. 2012; 6: 142-146.
8. Gestió de la Recerca GREC [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://webgrec.ub.edu/>
9. Sistema de Información Científica de Andalucía (SICA 2) [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: [https://www.cica.es/?page\\_id=716](https://www.cica.es/?page_id=716)
10. Red de Bibliotecas del CSIC [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://bibliotecas.csic.es/informacion-general/#sobrelared>
11. LinkedIn [sede web] [consultado el 11 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.linkedin.com>
12. ResearchGate [sede web] [consultado el 15 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/>
13. Viadeo [sede web] [consultado el 15 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://es.viadeo.com/es/>
14. Modelocurriculum.net [sede web] [consultado el 15 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.modelocurriculum.net/>



# Acta

## PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA  
AÚN MÁS ACCESIBLE

síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/  
ActaPediatica

# ENTRA EN

[www.actapediatrica.com](http://www.actapediatrica.com)  
y regístrate gratuitamente

# Los pequeños aliados de la salud gastrointestinal



Sanogermina Flora Niños

Complemento alimenticio con  
**probióticos, prebióticos y zinc**



PROES007536 Agosto 2015