

# adolescere

Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia



Volumen IX  
ENE-FEB 2021

Nº 1

GASTROENTEROLOGÍA



Sociedad Española de Medicina  
de la Adolescencia

# XXV CONGRESO TELEMÁTICO

Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia (SEMA)

Pamplona / Iruña  
26, 27 y 28 de Mayo 2021



## Directora

M.I. Hidalgo Vicario

## Subdirectores

L. Rodríguez Molinero

M.T. Muñoz Calvo

## Consejo editorial

G. Castellano Barca (Cantabria)

L.S. Eddy Ives (Barcelona)

M. Güemes Hidalgo (Madrid)

F. Guerrero Alzola (Madrid)

P. Horno Goicoechea (Mallorca)

L. Liqueste Arauzo (León)

F. López Sánchez (Salamanca)

F. Notario Herrero (Albacete)

P.J. Rodríguez Hernández (Canarias)

M.J. Rodríguez Jiménez (Madrid)

P. Sánchez Masqueraque (Madrid)

## Junta Directiva de la SEMA

### Presidente

M.I. Hidalgo Vicario

### Secretario

M.J. Ceñal González-Fierro

### Tesorero

L. Rodríguez Molinero

### Vocales

L. Liqueste Arauzo

M.T. Muñoz Calvo

G. Perkal Rug

M. Salmerón Ruiz

M. Zafra Anta

## Directora de la Web

F. Guerrero Alzola

## Coordinadora editorial

M.I. Hidalgo Vicario

## Editado por

SEMA. Sociedad Española de  
Medicina de la Adolescencia

[www.adolescenciasema.org](http://www.adolescenciasema.org)

## Soporte válido publicitario

Nº 13/17-R-CM

## Depósito Legal

M-30895-1991

## ISSN

Edición impresa:

ISSN 2695-5474

Edición on-line:

ISSN 2695-5687

# Sumario

## 03 Editorial

Alimentación en la adolescencia. Mitos y realidades

**M.I. Hidalgo Vicario**

## 07 Temas de revisión

07 Problemas digestivos y nutrición

**I. Vitoria Miriña**

14 Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera

**J.M. Marugañ de Miguelsanz, P. Alonso López, C. Alonso Vicente**

28 Dolor abdominal crónico y recurrente

**I. Hidalgo Montes, M. Molina Arias**

42 Enfermedad celíaca

**M.L. Cilleruelo Pascual**

53 Enfermedad inflamatoria intestinal

**J. Martín de Carpi**

62 Probióticos en adolescentes: indicaciones clínicas y evidencia actual

**C. Coronel Rodríguez, A. Hernández Hernández**

## 76 Protocolo - Guía

Guía clínica del dolor abdominal funcional

**J.M. Marugañ de Miguelsanz, C. Alonso Vicente, P. Alonso López**

## 86 Caso clínico

Aborto en una adolescente de 12 años. Cómo abordarlo desde un Centro de Atención Primaria

**M.M. Moreno García, M. Jiménez Moreno, A. Sánchez González, C. Coronel Rodríguez**

## 90 Adolescencia y vacunas

Estado actual de las vacunas frente a la COVID-19

**R. Ortiz de Lejarazu Leonardo, I. Sanz Muñoz**

## 102 El profesional ante el paciente

“TXISPI” y su médico

## 104 Los padres preguntan

“Mi hija siempre se está quejando de molestias...”

**L. Rodríguez Molinero**

## 106 Entre nosotros

Testimonio personal

**por Sara**

## 108 Novedades médicas

**F. Notario Herrero**

## 110 Crítica de libros

Medicina de la Adolescencia. Atención Integral. 3ª edición

**F. Santos Rodríguez**

Dialogo de confinados. Gastronomía para adolescentes

**F. Notario Herrero**

111 Respuestas correctas a las preguntas test

Normas de publicación en [www.adolescenciasema.org](http://www.adolescenciasema.org) Secretaría editorial [adolescere@adolescenciasema.org](mailto:adolescere@adolescenciasema.org)



Entorno endémico en Portugal:<sup>1</sup>

Casos de EMI

No vacunados con Bexsero<sup>1</sup>

Vacunados con Bexsero<sup>\*\*1</sup>

**79%**

de efectividad.\*<sup>1</sup>

Sujetos con secuelas

**16 vs 0**

Sujetos fallecidos

**7 vs 0**

A partir del 1 de octubre de 2020 Bexsero se incluyó en el calendario nacional de inmunización.<sup>2</sup>



Programa de vacunación en Corea del Sur<sup>3</sup>

**88%**

de efectividad con una sola dosis<sup>\*\*\*3</sup>

**0**

CASOS

De MenACWY tras 2 años de programa.<sup>3</sup>

**0**

MUERTES

Por meningitis tras la vacunación durante 2 años.<sup>3†</sup>

**0**

REACCIONES

Adversas graves durante el programa de vacunación.<sup>3†</sup>

## MENVEO SE COADMINISTRA CON:

**BEXSERO**

**VACUNAS DEL VIAJERO#**

**VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y Tdap en adolescentes**

\*Estudio de casos y controles desarrollado en Portugal en el que se incluyeron sujetos desde los 2 meses hasta los 18 años entre octubre de 2014 hasta marzo de 2019. Se estimó una efectividad vacunal de 79% (OR: 0,21; IC 95% 0,08-0,55) en los sujetos que recibieron al menos dos dosis de Bexsero.<sup>1</sup> \*\*Sujetos que recibieron al menos una dosis de Bexsero (p=0,06).<sup>1</sup> \*\*\*Se comparó el número de pacientes que entraron en las fuerzas armadas durante el periodo de prevacunación (2008-2012) y el periodo de postvacunación (2013-2017). Resultando efectiva para la protección frente a MenACWY en viajeros, residencias de estudiantes y servicio militar.<sup>3</sup> †Entre jóvenes y adultos del servicio militar de las Fuerzas Armadas de Corea del Sur. Reducción de muertes de 4 a 0 en el periodo de postvacunación (2013-2017) en comparación con el periodo de prevacunación (2008-2012).<sup>3</sup> ‡No se reportaron reacciones adversas graves como anafilaxia o Síndrome de Guillain-Barré, durante el periodo del programa de vacunación observado en este estudio.<sup>3</sup> §Hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa y rabia.<sup>4</sup>

## FICHAS TÉCNICAS Y RECOMENDACIONES OFICIALES EN EL INTERIOR

### BEXSERO

Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida).

**Bexsero** está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 de la Ficha Técnica para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.<sup>5</sup>

#### Información de seguridad. Reacciones adversas:<sup>5</sup>

**Lactantes y niños (hasta 10 años de edad):** Muy frecuentes: trastornos de la alimentación, tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea, diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo), erupción (niños pequeños de 12 a 23 meses, poco frecuentes después de la dosis de recuerdo), artralgia, fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema, hinchazón e induración en el lugar de la inyección, irritabilidad.

**Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos:** Muy frecuentes: cefalea, náuseas, hinchazón, induración, eritema y dolor agudo en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en la zona de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), malestar general, mialgia, artralgia. Consultar Ficha Técnica de Bexsero para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.

**Referencias:** 1. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. JAMA. 2020;324(21):2187-2194. 2. Diário da Republica. Aprova o novo esquema vacinal do Programa Nacional de Vacinação (PNV), revogando, com exceção do seu n.º 6, o Despacho n.º 10441/2016. Acceso enero 2021. Disponible en: <https://dre.pt/application/conteudo/127608823>. 3. Im JH, Woo H, Ha BM, et al. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. Vaccine. 2020;38(4):730-732. 4. Ficha Técnica Menveo 01/2020. GSK. 5. Ficha Técnica Bexsero 07/2020. GSK.

### MENVEO

Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y.

**Menveo** está indicado para la inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedades invasivas. El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.<sup>4</sup>

#### Información de seguridad. Reacciones adversas:<sup>4</sup>

**Niños de 2 a 10 años de edad:** Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ( $\leq 50\text{mm}$ ), induración en el lugar de la inyección ( $\leq 50\text{mm}$ ).

**Sujetos de entre 11 y 65 años de edad:** Muy frecuentes: cefalea, náusea, mialgia, dolor, eritema ( $\leq 50\text{mm}$ ) o induración ( $\leq 50\text{mm}$ ) en el lugar de la inyección y malestar general.

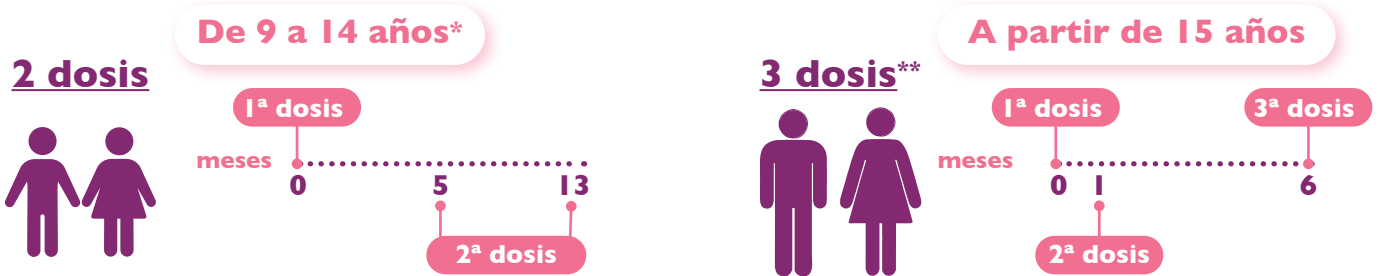
Consultar Ficha Técnica de Menveo para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.



## Única vacuna frente al VPH con adyuvante AS04<sup>1</sup> También indicada en varones<sup>1</sup>

Cervarix es una vacuna indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH).<sup>1</sup> La utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.<sup>1</sup>

### PAUTA<sup>1</sup>



Adaptado de Ficha técnica Cervarix 05/2020. GSK.

\*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. \*\*Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis. Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix.<sup>1</sup>

### EFICACIA

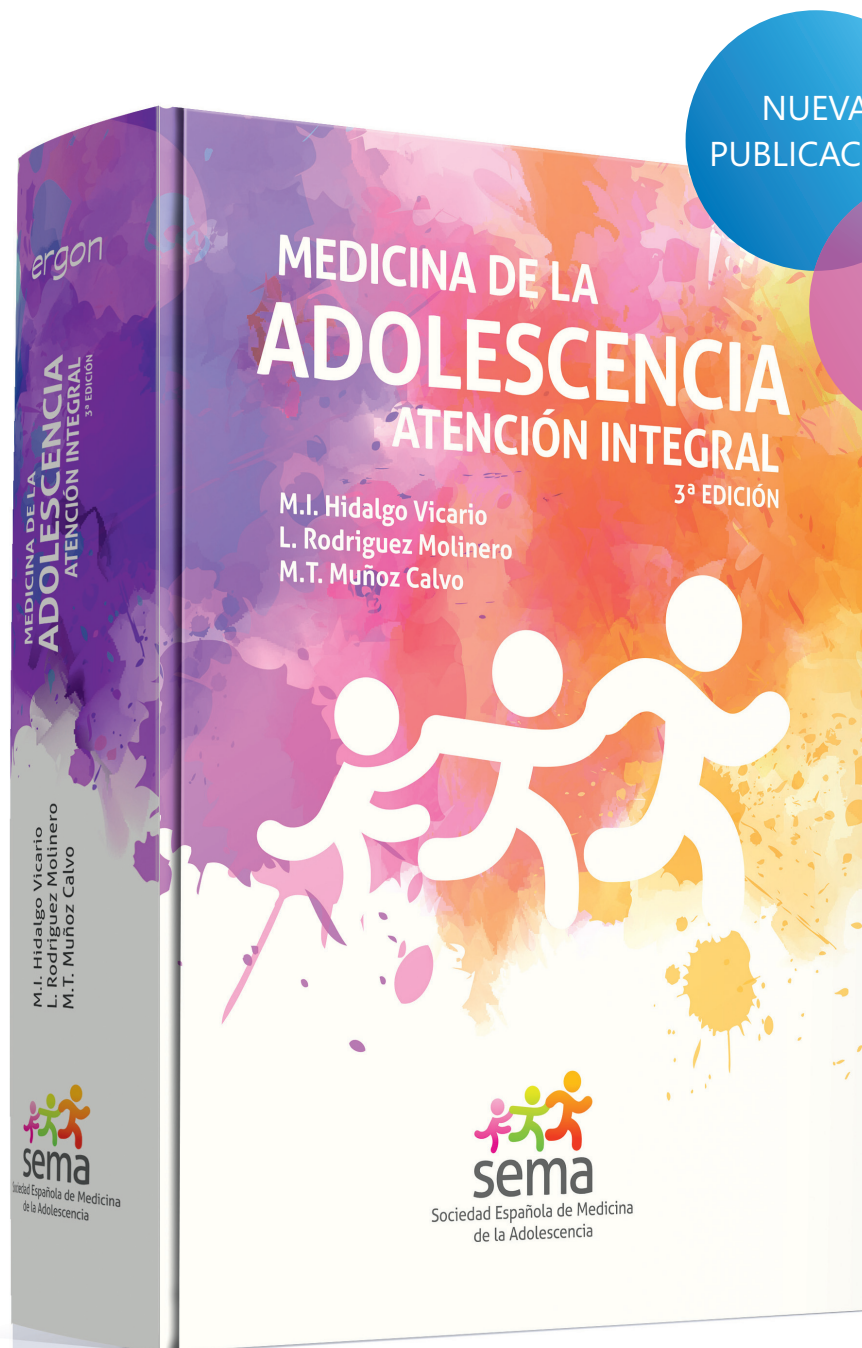
Eficacia demostrada frente a diferentes tipos de VPH oncogénicos más allá de los incluidos en la vacuna.<sup>1</sup>



CIN: neoplasia intraepitelial de cérvix; VPH: virus del papiloma humano. <sup>#</sup>Protección estadísticamente significativa.

**Información de seguridad:** Cervarix es generalmente bien tolerada. En los ensayos clínicos las reacciones adversas más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, cefalea, mialgia y cansancio.<sup>1</sup>

1. Ficha técnica Cervarix 05/2020. GSK.



NUEVA  
PUBLICACIÓN

3ª  
EDICIÓN



# Hazte socio

[www.adolescenciasema.org](http://www.adolescenciasema.org)



Sociedad Española de Medicina  
de la Adolescencia

**adolescere**

Revista de Formación Continuada de la  
Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia

*La cuota de inscripción a Adolescencia SEMA es de sólo 30€ anuales.*



### Mª Inés Hidalgo Vicario

Pediatra. Doctora en Medicina. Acreditada en Medicina de la Adolescencia.  
Presidente de la SEMA. Madrid.

## Alimentación en la adolescencia. Mitos y realidades

*“La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades”  
(SÓCRATES) 470 - 399 a. C.*

La alimentación, como sabemos, es necesaria para que nuestro organismo incorpore sustancias al objeto de formar y mantener los tejidos y obtener la energía necesaria para el desarrollo de las funciones vitales. Forma parte de la nutrición que comprende al aporte de las sustancias nutritivas necesarias (alimentación); su transformación y la excreción de lo que no es aprovechable o es perjudicial para nuestro organismo.

A lo largo de la historia la alimentación del ser humano ha estado influida por creencias religiosas, aspectos económicos, costumbres, modas... y en los últimos años han influido de forma muy importante las nuevas tecnologías de la información y comunicación. Los mitos y falsas creencias van creciendo continuamente y pueden influir negativamente en la salud de la población, constituyendo un importante reto para el profesional que trata de dar a sus pacientes recomendaciones basadas en la evidencia científica, adaptadas a la situación de cada paciente.

En la actualidad vivimos en la sociedad de la información donde los medios de comunicación actúan de transmisores inmediatos de mensajes, recomendaciones y opiniones; constituyendo para una gran parte de la población la única fuente de conocimiento. La sociedad de consumo se caracteriza por una enorme oferta en productos y servicios a unos consumidores sin capacidad de realizar una elección racional entre ellos. Se originan modas y tendencias con recomendaciones positivas de determinados productos, que en la mayoría de las ocasiones no están sustentadas por el rigor científico, conduciendo al consumidor a tomar decisiones equivocadas.

**La adolescencia es una etapa de gran riesgo nutricional**, ya que además del aumento de las necesidades energéticas (por el importante crecimiento y desarrollo físico y psicosocial), se produce el abandono de los hábitos de la infancia, la búsqueda de nuevos modelos, se adquieren determinadas adicciones nocivas y pueden darse muchas situaciones arriesgadas (excesiva actividad física, uso de drogas, embarazo, enfermedades crónicas). En todo ello influye de forma importante el grupo de pares, las redes sociales, internet, la publicidad, etc.

Los problemas nutricionales más frecuentes en esta edad son las alteraciones en el patrón de la ingesta, del cumplimiento de las recomendaciones, los trastornos del comportamiento alimentario, el sobrepeso y la obesidad.

Según la Academia Americana de Pediatría, los hábitos dietéticos inadecuados de los adolescentes, son: la tendencia a saltarse comidas, principalmente el desayuno y el almuerzo; hacer mayor número de comidas fuera de casa; tomar snacks (tentempiés), especialmente de tipo dulce; consumir comidas rápidas (ricas en grasa saturada, con exceso de proteínas y sal, ricas en carbohidratos refinados, con escasa fibra y pobres en vitaminas y minerales) y hacer dietas erráticas, caprichosas o de moda.

Los adolescentes, suelen iniciar una *dieta vegetariana* por imitación de su pareja, razones filosóficas, éticas (sacrificio de animales), religiosas, ecológicas o de salud (dietas bajas en grasas y colesterol). La Academia Americana de Nutrición y Dietética considera que estas dietas, bien planificadas, son adecuadas para todas las etapas del ciclo vital. Los problemas que puede originar una dieta vegetariana estricta son: el menor contenido calórico y de proteínas de alto valor biológico, así como el déficit de vitaminas B12, B6, D, calcio, hierro y zinc. El profesional debe estar alerta ya que hasta un 45-50% de las pacientes con Anorexia Nerviosa refieren haber seguido algún tipo de dieta vegetariana.

En la dieta *macrobiótica*, se van eliminando los alimentos. Los primeros son los de origen animal, después las frutas y verduras y al final solo se consume agua y arroz integral. Es incompatible con un crecimiento adecuado. Los problemas más importantes son anemia ferropénica, disminución del crecimiento, retraso de la maduración ósea, de la pubertad y amenorrea.

Las dietas *mágicas o de moda*, basadas en una reducción importante de las calorías durante unos días, consiguen un descenso pasajero pero reversible del peso.

En una reciente encuesta en nuestro país ENALIA (Encuesta Nacional de Alimentación a la población Infantil y Adolescente) realizada por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria, se observó que la calidad de la dieta es mejorable con un perfil calórico y lipídico desequilibrado (baja ingesta de hidratos de carbono, alta ingesta de lípidos y ácidos grasos saturados) con una ingesta de micronutrientes aceptable excepto de vitamina D y E, folatos, calcio, magnesio y yodo, con excesiva ingesta de sodio a partir de los 9 años.

Además de los hábitos dietéticos inadecuados ya comentados, en la adolescencia es preciso **tener en cuenta la presencia de muchos mitos y falsas creencias**. Algunos son fácilmente rebatibles con solo aplicar el sentido común o la lógica científica. A continuación, se comentan los más frecuentes:

- **“El pan engorda”**. Como es sabido, el pan es un alimento del grupo de los cereales, rico en carbohidratos complejos, que es el nutriente que más necesitamos. No engorda un determinado alimento en concreto, sino ingerir a lo largo del día más energía de lo que gastamos. Lo que hace aumentar sus calorías, es generalmente con lo que lo acompañamos (cremas, embutidos, quesos, patés, mantequilla...).
  - **“Beber agua durante la comida engorda”**. El agua no aporta calorías, ni antes, durante o después de comer. Es necesaria para vivir ya que hidrata, transporta ciertos nutrientes y es el medio donde se realizan las reacciones químicas de nuestro metabolismo diario.
  - **“Las patatas engordan”**. La patata no se la puede considerar alimento hipercalórico pues solo aporta 85 kcal./100g. Es la grasa con la que normalmente las acompañamos lo que las hacen energéticas. Las patatas fritas, los purés con mantequilla, las diferentes salsas (alioli, mayonesa, brava...).
  - **“Hay alimentos buenos y malos”**. Los alimentos se componen de muchos nutrientes mezclados por lo que no hay un alimento bueno o malo, depende de su composición. Lo que si hay son hábitos alimentarios incorrectos. Sí puede haber alimentos que sienten mal a algunas personas o que estén contraindicados por alguna enfermedad. Se debe promover una alimentación rica, variada y equilibrada.
  - **“La leche engorda”, “la leche es solo para los niños” y “la leche puede producir cáncer”**. Los lácteos son alimentos básicos en la alimentación a todas las edades ya que son fuente de proteínas de alto valor nutricional, calcio y vitamina D. Favorece la adquisición de la masa ósea, previene la osteoporosis y promueve una flora intestinal bacteriana probiótica. En el contexto de una dieta normal no tiene por qué contribuir a la obesidad. La leche semi tiene 45% menos grasa, y la *light*, 65% menos. El calcio de la leche es altamente biodisponible, en comparación con el de algunas verduras como espinaca o berro, que tienen un alto contenido de oxalatos, lo que disminuye la disponibilidad. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer tiene una clasificación de sustancias sospechosas de carcinogénesis y la leche no está entre ellos.
  - **“Es malo comer entre comidas”**. Es preciso comer cada 3 a 4 horas para no llegar a la siguiente comida con mucha hambre. Se aconseja dividir el total de calorías del día en las 4 comidas: desayuno, comida, merienda o cena con alguna colación a media mañana para evitar las fluctuaciones de la glucemia.
  - **“Los productos integrales adelgazan”**. Los cereales integrales tienen un mayor contenido de fibra y minerales que los refinados, pero su energía es la misma. La fibra produce saciedad y por ello ayuda en el control del peso. Regula el tránsito intestinal y evita los picos glucémicos. Es recomendable el consumo de productos integrales, pero no de grandes cantidades.
  - **“Los productos light son más sanos y ayudan a adelgazar”**. El producto *light* aporta menos calorías que el de referencia, pero sigue teniendo calorías. Lógicamente si se abusa de estos productos se puede desequilibrar la ingesta y hacernos engordar.
- Está muy extendida la idea de que lo natural es lo bueno y lo artificial criticable y no recomendable. Esto es incorrecto. Todos los alimentos son naturales, aunque lógicamente casi todo lo que comemos ha sido modificado por la tecnología alimentaria, que ha contribuido a conseguir productos de mejor calidad y mayor estabilidad. Las setas venenosas no son buenas porque crezcan en plena naturaleza.
- **“Sudar favorece la pérdida de peso”**. Lo que necesitamos perder son kilos de grasa y el sudor es agua. Los remedios para sudar (plásticos, fajas, saunas...) solo sirven para perder agua, que se recupera rápidamente en cuanto se beben líquidos.



- **“Los suplementos de vitaminas y minerales son necesarios para cubrir las necesidades nutricionales”**. Ambos son micronutrientes (nuestro cuerpo los necesita en menor cantidad que los azúcares, las grasas o las proteínas). Si realizamos una alimentación variada y equilibrada se cubren los requerimientos diarios. Existe la falsa creencia de que hay que tomarlos para reforzar las defensas en determinadas épocas del año. Si no existen deficiencias, administrarlos puede tener consecuencias negativas para la salud. Solo se deben tomar bajo prescripción médica.
- **“Tomar la fruta de postre engorda”**. La fruta es un alimento rico en fibra, vitaminas y con efecto antioxidante; se recomienda, en el control de peso, consumirla antes de la comida por su poder saciante. Aporta las mismas calorías antes, durante o después de comer.
- **“Las verduras y frutas frescas siempre son mejores que los congelados”**. Esto no es cierto. Las verduras y frutas congeladas son cosechadas y procesadas en el mismo día, preservando la mayoría de los nutrientes.
- **“El zumo de naranja pierde las vitaminas si no se bebe rápido”**. Aunque es cierto que las vitaminas se pierden con el paso del tiempo, no se trata de un proceso tan rápido. Si se conserva el zumo tapado en refrigeración, las vitaminas se mantienen durante unas 12 h.
- **“Las grasas vegetales son más sanas que las grasas animales”, “La margarina engorda menos que la mantequilla”, “Es mejor tomar margarina que mantequilla, porque está hecha con aceites vegetales, que previenen la enfermedad cardiovascular”**. Nuestro organismo necesita de las grasas, ya que cumplen muchas funciones en el organismo: transporte de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), formación de hormonas, proveen de ácidos grasos esenciales (que el organismo no las puede fabricar), mantienen las membranas celulares y ayudan en la transmisión nerviosa, entre otras. Algunos tipos de grasas promueven la salud (monoinsaturadas y poliinsaturadas como el Omega 3), mientras que otras aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer (trans). Para convertir un aceite vegetal (líquido a temperatura ambiente) en una grasa para untar, los fabricantes lo someten a un proceso de hidrogenación. Esas grasas artificialmente solidificadas son las grasas trans, que se han asociado con efectos colaterales, entre ellos aumentan el Colesterol-LDL y disminuyen el HDL, lo que conlleva un mayor riesgo de problemas cardíacos, accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2 y cáncer. La clave es reemplazar las grasas malas por las buenas.
- **“Ciertos alimentos ayudan a quemar las grasas”**. Como por ejemplo, el pomelo en ayunas. Ningún alimento puede quemar grasa. Además, la mejor manera de perder peso es reduciendo la cantidad total de calorías y siendo físicamente más activo.
- **“Los frutos secos engordan”**. Estos tienen efecto saciante por lo que pueden ayudar a controlar el peso. Si se consumen en grandes cantidades y como suplementos de la alimentación, se ganará peso.
- **“Reducir los hidratos de carbono favorece el descenso de peso”**. Esto a corto plazo produce falta de energía, cansancio y menor resistencia (los glúcidos son una de las principales fuentes de energía y vitaminas del complejo B que actúan en el sistema nervioso). Además, la falta de carbohidratos puede llevar a la formación de cuerpos cetónicos y aumentar el riesgo de cálculos renales y de gota.
- **“Mezclar hidratos de carbono y proteínas engorda”**. Este es el fundamento de las llamadas dietas disociadas sin base científica (avalan que el organismo necesita consumir por separado las proteínas y los glúcidos ya que no los puede digerir juntos). Hoy se sabe que las enzimas actúan de igual forma, con independencia de que el consumo de alimentos de diferentes tipos sea o no conjunto. Por otro lado, los alimentos son mezclas heterogéneas de nutrientes, con mayor o menor riqueza en alguno de ellos y, por tanto, aunque se quisiera, no podrían disociarse sus nutrientes.
- **“La dieta sin gluten adelgaza y es más sana”**. En los últimos tiempos algunas celebridades (deportistas, actores) defienden esta afirmación, coincidiendo con que hay alimentos con gluten que son hipercalóricos. Un 30% de adolescentes europeos entre 11-18 años padecen trastornos digestivos funcionales (dolor, flatulencia, pesadez) y con relativa frecuencia se quitan el gluten de la dieta; a veces pudiendo mejorar la sintomatología al disminuir el aporte de fructanos que llevan los cereales del trigo. En general, una dieta sin gluten no es adecuada para las personas que no son intolerantes a esta proteína. Aunque la retirada del gluten de la dieta no lleva un riesgo nutricional, muchos de estos productos sustitutivos pierden sabor y para conseguir mayor palatabilidad se utilizan azúcares y grasas trans. Otros aspectos a tener en cuenta son la falta de fibra y la posible deficiencia de hierro y calcio.
- **“Para aumentar el músculo hay que tomar más proteínas”**. Esta es una preocupación en los adolescentes. El consumir una cantidad de proteínas superior a las recomendaciones, no mejora el rendimiento muscular. Los atletas adolescentes no necesitan suplementos proteicos para mejorar su masa muscular ni su rendimiento, siempre que sigan una dieta equilibrada y suficiente para sus necesidades.
- **“Para el dolor abdominal es bueno utilizar una dieta baja en FODMAPs o en histamina”**. El acrónimo FODMAP hace referencia a oligosacáridos (fructooligosacáridos, galactooligosacáridos), disacáridos (lactosa), monosacáridos

(fructosa) y polioles (manitol, sorbitol, xilitol, maltitol) fermentables. La dieta baja en FODMAPs es una dieta con bajo contenido de hidratos de carbono de cadena corta, que se suele indicar para personas con síntomas digestivos inespecíficos como el síndrome de intestino irritable, aunque todavía no hay evidencia científica suficiente. En la base de estos síntomas puede estar el consumo de alimentos ultra procesados, muchos con cereales refinados (ricos en FODMAPs) y es aconsejable realizar una alimentación con productos naturales evitando los ultraprocesados.

En ocasiones existen exacerbaciones repetidas de dolor abdominal junto con otra clínica asociada (gases, diarrea, urticaria, rinorrea, prurito, mialgias, migraña...). Habrá que descartar una intolerancia a la histamina con o sin déficit de la deamino-oxidasa (enzima que degrada la histamina) que está disponible en muchos alimentos.

- **“La cerveza sin alcohol no tiene calorías”**. Esta contiene una cantidad mínima de alcohol y entre 40 y 80 kcal, por cerveza. Tienen alto contenido en fósforo, sodio y potasio, por lo que las personas diabéticas, con hipertensión arterial o con insuficiencia renal deben tener precaución con su consumo.

Como se ve, **la mayoría de los mitos giran en torno a la preocupación por adelgazar** que no solo sucede en las personas obesas, sino que las delgadas buscan continuamente como conseguir “el cuerpo perfecto”. Se venden millones de libros, aparecen continuamente a través de internet e “*influencers*” las dietas milagro, mágicas, revisadas, seudocientíficas... que prometen una pérdida rápida de peso, sin apenas esfuerzo y con resultados inmediatos e impactantes. Se hacen populares por las “*celebrities*” que las anuncian y porque producen pérdida de peso las primeras semanas, pero después se recupera el peso e incluso más de lo que se había perdido (el llamado efecto yo-yo). Estas dietas ofrecen un aporte energético bajo, se olvidan del aporte de los nutrientes y de sus consecuencias negativas y además no corrigen unos hábitos alimentarios inadecuados.

**En general, cuando se inicia una dieta mágica**, nuestro organismo reacciona rápido y como mecanismo de defensa disminuye el metabolismo para intentar gastar menos y contrarrestar esa deficiencia energética (se pierde agua y glucógeno manteniéndose el depósito graso que es lo importante para perder peso y mejorar la imagen). Cuando volvemos a la dieta habitual, el organismo pone en marcha mecanismos fisiológicos para compensar la restricción sufrida, se come más y se recupera más peso del perdido con más facilidad. Para evitar ese efecto yo-yo la pérdida de peso debe ser lenta y progresiva.

Hay una serie de aspectos que pueden ayudar a descubrir las dietas mágicas: prometen resultados fáciles y rápidos; recomiendan alimentos con efectos “quemar grasa” y en combinaciones especiales; promueven la limitación severa de un grupo entero de alimentos, como los hidratos de carbono o los lácteos e indican la suplementación con grandes dosis de vitaminas y minerales. Se enfocan en la apariencia más que en los beneficios para la salud. Hacen las mismas recomendaciones para todos; clasifican los alimentos en buenos y malos; usan imágenes de antes y después, así como testimonios de sus seguidores e incluso de profesionales de la salud.

**Durante la adolescencia, es necesario un aporte nutricional equilibrado de acuerdo a su desarrollo puberal y actividad física** (con disminución de la ingesta de grasas a < del 35% de las calorías, aumento de carbohidratos complejos a > del 55%, e ingesta moderada de proteínas de un 15%) basado en el conocimiento científico y educando a la población evitando los mitos y falsas creencias. Es preciso realizar también ejercicio para obtener un adecuado estado de salud, un óptimo crecimiento y desarrollo físico y psicosocial.

Los principios generales de la dieta son: abundancia en verduras, frutas y cereales preferentemente integrales, pobre en sal y azúcares simples, con suficiente aporte de lácteos y moderado consumo de productos de origen animal (pirámide de alimentación saludable).

Los hábitos alimentarios y los patrones de ingesta empiezan a establecerse a partir de los dos años de vida y se consolidan en la primera década, persistiendo en gran parte en la edad adulta. Los pediatras deben acompañar al adolescente conociendo sus problemas y necesidades de salud, motivarles explicando los beneficios de una alimentación equilibrada, fomentar la autoestima y el pensamiento crítico, colaborar con la familia, la escuela y los medios de comunicación para educar, sembrando las bases de la alimentación y hábitos nutricionales adecuados, para prevenir problemas de salud tanto en el presente como en el futuro.

## Bibliografía

1. Hidalgo MI, Güemes M. Nutrición del preescolar, escolar y adolescente. *Pediatr Integral* 2011; XV (4):351-368.
2. Lopez Sobaler AM. Perfil nutricional de la dieta de la población infantil y adolescente en España. Estudio ENALIA. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. UCM X Convención NAOS, 2016. [En línea]. Consultado en diciembre 2020. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/Convencion\\_2016/3\\_Ana\\_Lopez\\_Sobaler.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/Convencion_2016/3_Ana_Lopez_Sobaler.pdf)
3. Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ. Nutrición en el adolescente: aclarando mitos. *Adolescere* 2019; VII (2):14-21.
4. Varea Calderón V, Moreno Aznar L. Nutrición en la adolescencia. En *Libro Blanco de la Nutrición Infantil en España*. Cátedra Ordesa. Granada, 2015. Págs. 123-130.

# Problemas digestivos y nutrición

**I. Vitoria Miñana.** Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Fecha de recepción:** 16-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 7-13

## Resumen

Se revisan las recomendaciones nutricionales para adolescentes con patologías digestivas comunes. En primer lugar, se indican los alimentos que pueden tomarse y los que deben evitarse en la intolerancia a la lactosa. Se hace hincapié en las fuentes de calcio de otros alimentos, así como los errores actuales producidos por las modas nutricionales. En el caso de la intolerancia a la fructosa se repasa el contenido en fructosa de la mayoría de alimentos para poder establecer una guía práctica de alimentación. En el estreñimiento funcional se establecen las recomendaciones alimentarias en función del contenido en fibra alimentaria. Finalmente, se indica el escaso papel de la alimentación en la enfermedad ulcerosa péptica.

**Palabras clave:** *Intolerancia a la Lactosa; Malabsorción de fructosa; Estreñimiento.*

## Abstract

The nutritional recommendations for adolescents with common digestive pathologies are reviewed. Firstly, the foods that can be taken and those that should be avoided in lactose intolerance are indicated. Emphasis is placed on the sources of calcium from other foods, as well as the current errors produced by nutritional fashions. In the case of fructose intolerance, the fructose content of most foods is reviewed in order to establish a practical guide to eating. In the case of functional constipation, dietary recommendations are established on the basis of dietary fiber content. Finally, the limited role of food in peptic ulcer disease is discussed.

**Key words:** *Lactose intolerance; Fructose malabsorption; Constipation.*

## Introducción

En el presente artículo se revisan las recomendaciones nutricionales para adolescentes con patologías digestivas comunes tales como la intolerancia a la lactosa, malabsorción a la fructosa y estreñimiento funcional, tratando de ofrecer recomendaciones actuales y prácticas.

### Alimentación en la intolerancia a la lactosa

En la intolerancia a la lactosa primaria congénita, situación muy rara, se recomienda la retirada de este hidrato de carbono de por vida, mientras que en la hipolactasia tipo adulto, el tratamiento consiste en la reducción de la ingesta de lactosa de forma individualizada para conseguir evitar los síntomas ya que la capacidad residual de lactasa es variable de un individuo a otro, por lo que la tolerancia será también distinta. (Tabla I)

La leche y los lácteos son la principal fuente de lactosa, pero hay que tener en cuenta también que la lactosa puede estar presente en otros alimentos manufacturados, muchos productos comerciales y medicaciones. Por otra parte, la leche y los lácteos son la principal fuente de calcio de la dieta y las necesidades de calcio en el adolescente son elevadas, del orden de 1300 mg/día<sup>(1)</sup>. Por ello, no se debe aconsejar la retirada injustificada de los lácteos de la dieta.

Los lácteos pueden sustituirse por otros alimentos alternativos, siendo los mejores sustitutos los lácteos de origen animal sin lactosa. Los adolescentes pueden tomar leches comerciales sin lactosa, que estén correctamente diseñadas desde el punto de vista nutricional. Este tipo de bebidas contienen lactasa

**En los adolescentes con intolerancia a la lactosa hay que favorecer la ingesta de calcio adecuada mediante otros alimentos alternativos**

**En la intolerancia a la lactosa se tolera el yogur por su contenido en beta-galactosidasa así como los quesos con muy bajo contenido en lactosa y ricos en calcio como son Emmental, Gruyere, Tilsiter, Jarlsberg, parmesano maduro (de más de 10 meses), queso Cheddar maduro y manchego curado**

que hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa, por lo que son aptas para las personas intolerantes a la lactosa, pero están contraindicadas en los pacientes con galactosemia. También hay comercializados productos con bajo contenido en lactosa como yogures no enriquecidos en leche, queso y mantequilla.

En las formas de déficit de lactasa de comienzo tardío, se tolera habitualmente el yogur, ya que contiene beta-galactosidasa endógena que facilita la hidrólisis intestinal de lactosa. Asimismo, se toleran los quesos que contienen cantidades inapreciables de lactosa tales como Emmental, Gruyere, Tilsiter, Jarlsberg, parmesano maduro (de más de 10 meses), queso Cheddar maduro y manchego curado. El contenido en calcio de dichos quesos se muestra en la Tabla II.

Además de los lácteos, otras fuentes dietéticas de calcio son las verduras (brócoli o espinacas), legumbres (judías, guisantes, garbanzos o soja), pescados y mariscos (salmón, langostinos, gambas, almejas, berberechos, sardinas), pero su biodisponibilidad es menor<sup>(2)</sup>.

Otro tipo de alimento que se va usando cada vez más por la población, y también por el adolescente, como alternativa a la leche, son las mal llamadas "leches vegetales" o bebidas vegetales<sup>(3)</sup>. En relación con las bebidas vegetales, un gran porcentaje no están suplementadas en calcio. Así, en 2017 se publicó una revisión de 164 bebidas vegetales comercializadas en España en el que se incluía la información relativa al contenido en calcio<sup>(4)</sup>. 43 de 54 marcas de bebidas de soja fueron suplementadas con calcio y 23 de ellas también con vitamina D. Las cantidades más comúnmente añadidas fueron 120 mg de calcio por 100 mL y 0,75 µg de vitamina D por 100 mL. De las 24 marcas de bebidas de arroz revisadas solo 8 especificaron las cantidades añadidas de calcio y solo 5 de estas, las cantidades añadidas de vitamina D. De las 22 marcas de bebidas de almendras, solo 5 fueron suplementadas con calcio y vitamina D. El grupo de bebidas de avena, coco y otras bebidas variadas comprendió 49 marcas. Solo 13 de estas 49 bebidas fueron suplementadas con calcio y vitamina D.

Las bebidas vegetales añaden distintas clases de sales de calcio. El fosfato tricálcico es el más común en las bebidas de soja suplementadas y este tipo de calcio se absorbe en una proporción del 75% respecto del calcio de la leche de vaca. Además, el tratamiento térmico de las bebidas vegetales comerciales precipita el calcio, lo que explica la gran diferencia en el contenido de calcio dependiendo de si la muestra se agita o no. Por otra parte, el mayor contenido en fibra insoluble y fitatos también reduce la absorción de calcio y de otros iones divalentes<sup>(5)</sup>. Finalmente, cuando se especifica el tipo de vitamina D añadida, se trata de la vitamina D<sub>2</sub>, que tiene una eficacia menor que la vitamina D<sub>3</sub><sup>(6)</sup>. En definitiva, las bebidas vegetales, aunque estén suplementadas en calcio y vitamina D, no son una fuente adecuada dada la baja biodisponibilidad, tal como se ha indicado. En resumen, el empleo de bebidas vegetales como alternativa a las bebidas lácteas no es adecuada.

También debe hacerse un comentario acerca de los llamados quesos veganos, ya que también es una moda nutricional que puede ser adoptada por los adolescentes, incluidos los casos con trastornos de la conducta alimentaria<sup>(7)</sup>. Muchos de los quesos veganos se publicitan como "sin lactosa", "sin proteínas de vaca" y "sin gluten". En realidad, debe comprobarse la composición nutricional ya que muchos de ellos contienen como ingredientes principales: agua, aceite de coco, a veces una pequeña cantidad de almidón y una mezcla variable de colorantes, saborizantes y aromas. Estos productos contienen una gran cantidad de grasa saturada, pues el aceite de coco es rico en ácido palmítico y esteárico. Pero no ofrecen ningún beneficio para la salud, no aportan nutrientes esenciales y su consumo frecuente es perjudicial para la salud cardiovascular.

Una posible alternativa nutricional es el tratamiento de reemplazo enzimático con lactasa exógena, existiendo distintos preparados que, adicionados a los alimentos con lactosa (en gotas o tabletas) o tomados antes de ingerir la lactosa (comprimidos masticables o cápsulas), degradan la lactosa reduciendo los síntomas. Finalmente, se ha descrito que el uso de probióticos como *Lactobacillus spp*, *bifidobacterium* o *bifidobacterium animalis*, que producen lactasa en el intestino, podrían tener efectos positivos, sin embargo, aún no hay suficiente evidencia.

## Alimentación en la malabsorción de fructosa

La fructosa se encuentra en estado natural en la miel (20-40%), frutas, zumos de frutas (20-40%), verduras (1-2%) y otros alimentos vegetales. El sorbitol constituye otra fuente de fructosa y se encuentra en la fruta, verdura, y como agente edulcorante en alimentos dietéticos. La fructosa también se emplea como agente edulcorante en los jarabes de maíz ricos en fructosa para la industria alimentaria, como alternativa a la sacarosa, en forma de fructosa cristalina, por ser su índice edulcorante superior al de la sacarosa y en muchos productos para diabéticos, en forma de fructosa o sorbitol. El contenido en

**En la intolerancia a la lactosa no son alimentos alternativos adecuados ni los quesos veganos de aceite de coco ni las bebidas vegetales**



fructosa y sacarosa de las frutas y verduras varía según las condiciones de crecimiento de la planta, el almacenamiento después de la recogida y el tipo de procesamiento culinario.

La fructosa puede ser ingerida de forma libre, formando parte de la sacarosa o de oligo/polisacáridos, y se absorbe principalmente por difusión facilitada, mediante un transportador específico (GLUT-5), que se encuentra en la membrana apical del enterocito y principalmente en tramos proximales del intestino delgado, y en menor medida por otro transportador compartido con glucosa (GLUT-2) que se encuentra en la membrana basolateral. GLUT5 es un transportador con un umbral bajo de saturación, cuya capacidad varía ampliamente entre individuos.

La capacidad de absorción de fructosa mejora con la edad y también con la ingesta asociada de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos, mientras que empeora con el consumo de sorbitol, lo cual es importante, pues realmente en nuestra dieta no solemos tomar fructosa en forma pura.

Actualmente se desconocen las causas genéticas que condicionan la malabsorción de fructosa, y no se conoce la cantidad máxima que es capaz de absorber la mayoría de los individuos y de si esta capacidad puede incrementarse por el consumo de fructosa, como ocurre en modelos animales<sup>(8)</sup>.

Las consecuencias fisiológicas y clínicas de la absorción incompleta de fructosa, tanto por una disminución de la capacidad de absorción como por un consumo excesivo, son las mismas que en el resto de cuadros de malabsorción de azúcares y, si bien no todos los individuos presentan síntomas, cuando se manifiestan, se habla de intolerancia dietética para diferenciarla de la intolerancia hereditaria a la fructosa o fructosemia, enfermedad metabólica por déficit de aldolasa B, que provoca acúmulo de fructosa-1-fosfato en hígado, riñón e intestino y que se manifiesta con hipoglucemia, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos<sup>(9)</sup>.

Las personas con malabsorción sin síntomas de fructosemia no precisan restricción dietética. Las que muestran síntomas, deben limitar la ingesta de fructosa e intentar conseguir un balance entre la ingesta de fructosa y de glucosa.

En la malabsorción a la fructosa habrá alimentos restringidos (en mayor o menor medida, según la tolerancia individual) y permitidos<sup>(10)</sup>. Los vegetales que contienen predominantemente almidón, así como las verduras de hoja verde, son mejor tolerados. El cocinado provoca una pérdida de azúcares libres, y por ello, las verduras cocinadas tienen un menor contenido en fructosa y son más recomendadas que las crudas.

Los alimentos restringidos son:

- Frutas
- Zanahoria, brócoli, judías verdes, coliflor, batata, tomate y pimiento verde
- Habichuelas y guisantes
- Maíz
- Fructosa, miel, jarabe de maíz, sorbitol, mermeladas, postres de gelatina, caramelos, postres edulcorados con fructosa y condimentos como salsa barbacoa, ketchup o salsa agridulce

Los alimentos permitidos son:

- Espárragos, espinacas, cebollino, apio, col rizada, lechuga, pepino, chirivías, calabaza, rábanos, patata y calabacín
- Melaza, azúcar y sacarina
- Resto de cereales, carnes, pescados, huevos, lácteos y grasas

## Los zumos de frutas y la absorción de fructosa en adolescentes sanos

Al margen de los casos de malabsorción de fructosa, hay un riesgo de diarrea por alteración de la absorción de los hidratos de carbono por consumo excesivo de zumos de fruta.

Los hidratos de carbono más comúnmente presentes en los zumos de fruta natural son la glucosa, fructosa, sacarosa y sorbitol. Como se indica en la Figura 1, la sacarosa es hidrolizada a glucosa y fructosa en el intestino delgado por acción de la sacarasa-isomaltasa. Mientras la glucosa es absorbida en el borde en cepillo del intestino delgado por un mecanismo de transporte activo (SGLT-1) acoplado al sodio, la fructosa lo hace por un mecanismo facilitado por una molécula transportadora GLUT-5, de modo que se absorbe con mayor rapidez si la fructosa y la glucosa son equimolares. El sorbitol se

**La malabsorción a la fructosa no debe confundirse con la intolerancia a la fructosa o fructosemia**

**En la malabsorción a la fructosa con clínica digestiva deben evitarse alimentos ricos en fructosa tales como frutas y determinadas verduras, fundamentalmente**

**En adolescentes sanos, una ingesta moderada de zumos de frutas no plantea problemas de absorción. En cantidades elevadas los mejor tolerados deben ser los de piña y naranja mientras que los de pera y manzana serán los peor tolerados, en razón de las cantidades relativas de glucosa y fructosa**

**En el estreñimiento funcional se aconseja tomar las cantidades habituales de fibra para la edad**

**La estrategia de recomendaciones basadas en un mayor consumo de frutas, verduras, legumbres y cereales integrales deben formar parte de la educación sanitaria del adolescente con consumo insuficiente de fibra**

absorbe por vía pasiva a un ritmo muy bajo, por lo que gran parte del mismo no es absorbido. Además, podría interferir en la absorción de fructosa.

Tanto la fructosa como el sorbitol no absorbidos en el intestino delgado llegan al colon, donde son fermentados por las bacterias intestinales produciendo hidrógeno, CO<sub>2</sub>, ácidos propiónico, acético y butírico, lo que provoca meteorismo, flatulencia y dolor abdominal. La carga osmolar de los azúcares no absorbidos arrastra agua por efecto osmótico y es responsable de la diarrea, que puede ser crónica<sup>(11)</sup>.

Tal como se observa en la Tabla III, los zumos de frutas con mayor equilibrio en glucosa y fructosa son los zumos de naranja, uva y piña. Sin embargo, los zumos de pera y de manzana contienen doble concentración de fructosa que de glucosa y mayor contenido en sorbitol, por lo que pueden asociarse a malabsorción de fructosa si se toman en grandes cantidades. Estos datos son interesantes sobre todo en el caso de diarrea crónica inespecífica, pues puede ser favorecida por la excesiva ingesta de zumos de fruta ricos en sorbitol y/o con una relación fructosa-glucosa elevada.

En resumen, y a la vista de estos estudios, puede afirmarse que en cantidades moderadas, los zumos de frutas no plantearán problemas de absorción en niños o adolescentes sanos. En cantidades elevadas, los mejor tolerados deben ser los de piña y naranja mientras que los de pera y manzana serán los peor tolerados.

## Alimentación en el estreñimiento funcional

En relación con la alimentación en el estreñimiento funcional se aconseja habitualmente aumentar el consumo de fibra alimentaria. Esta recomendación de aumento en el consumo de fibra, junto con una mayor ingesta de líquidos en la dieta, es una medida común, aunque sin suficiente evidencia científica<sup>(12)</sup>. La recomendación actual es realizar una dieta balanceada que incluya fruta, vegetales, legumbres y cereales de manera que la cantidad de fibra ingerida al día sea la adecuada, es decir, 0,5 gramos/kg o una cantidad equivalente a la edad del niño más 5 como mínimo. El aumento de la fibra de la dieta sí que lograría una mejoría clínica al menos en los niños y adolescentes que presentan un tránsito colónico lento. El ejercicio físico regular es considerado un coadyuvante en el tratamiento dado que favorece el peristaltismo intestinal<sup>(13)</sup>.

En el momento actual muchas veces no se consumen las cantidades recomendadas de fibra diaria. La fibra dietética es un conjunto de moléculas complejas, sobre todo hidratos de carbono de origen vegetal (pectinas, beta-glucanos, mucílagos y gomas), que el intestino delgado no puede digerir y que llegan intactos al colon. Según la composición de la fibra logran un distinto grado de retención de agua, generan ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico) que son nutrientes de los colonocitos y aumentan la masa fecal. Sus principales inconvenientes son la flatulencia y la sensación de plenitud<sup>(14)</sup>.

Las principales recomendaciones para aumentar el aporte de fibra con la alimentación del niño y adolescente son<sup>(15)</sup>:

Ofrecer alimentos ricos en fibra a lo largo del día y no solo en una o dos comidas.

- Ofrecer fruta fresca con piel, como peras o ciruelas.
- Utilizar cereales integrales (pan, cereales, pasta, arroz...).
- Elegir pan integral o moreno con salvado para acompañar los bocadillos de los almuerzos y meriendas, así como en la comida y cena.
- Preparar guisos con verduras y legumbres a diario (cremas de verduras, lentejas, judías, gazpacho...).
- Ofrecer ensalada en las comidas principales con lechuga y otras verduras frescas.
- Acordarse de los tentempiés ricos en fibra como son las uvas pasas, orejones, ciruelas pasas, ...
- Comprobar la cantidad de fibra que contienen los alimentos elaborados adquiridos en el supermercado.

En la Tabla IV se indica el contenido en fibra de algunos alimentos<sup>(16)</sup>.

## Alimentación en la enfermedad ulcerosa péptica

La dieta tiene un escaso papel como causante o agravante de esta patología. No obstante, debe recomendarse la eliminación de hábitos tóxicos (alcohol o tabaco) y del consumo de sustancias estimulantes (como el café), bebidas con gas y aquellos alimentos que el paciente asocie con la aparición o empeoramiento de la clínica.

## Tablas y figuras

Tabla I. Contenido en lactosa de alimentos

Sin lactosa	Contenido bajo (0-2 g)	Contenido medio (2-5 g)	Contenido elevado (> 5 g)
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Frutas naturales, verduras</li> <li>— Legumbres, pasta, arroz, patatas</li> <li>— Café, té, cacao</li> <li>— Leche sin lactosa</li> <li>— Bebidas vegetales: soja, coco, avena, arroz, almendras</li> <li>— Ingredientes y aditivos de origen lácteo: lactatos (E325, E326, E327)</li> <li>— Esteres lácticos (E472b)</li> <li>— Lactilatos (E481, E482)</li> <li>— Proteínas de la leche: caseína, caseinato, caseinato de calcio, caseinato de sodio, caseinato potásico, caseinato magnésico, lactalbúmina, lactoglobulina</li> <li>— Ingredientes y aditivos: ácido láctico (E270), riboflavina (E101), almidón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Margarina</li> <li>— Mantequilla</li> <li>— Queso azul, Emmental, Gruyere, manchego curado, Tilsiter, Jarlsberg, parmesano maduro, Cheddar maduro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Queso blanco desnatado, Camembert, parmesano no curado, queso en porciones</li> <li>— Yogur</li> <li>— Petit suisse</li> <li>— Natillas y flan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Leche (entera, desnatada, semidesnatada)</li> <li>— Leche en polvo</li> <li>— Leche evaporada</li> <li>— Leche condensada azucarada</li> <li>— Chocolate con leche</li> <li>— Nata</li> <li>— Salsa bechamel</li> <li>— Requesón</li> <li>— Queso de untar</li> <li>— Helado</li> </ul>

Tabla II. Contenido en calcio por 100 g de porción comestible de quesos bajos en lactosa

Queso	mg calcio/100 g
Cheddar	740
Manchego curado	765
Gruyere	880
Emmental	1029
Parmesano	1275

Fuente: Base de Datos Española de composición de alimentos (BEDCA) (<https://www.bedca.net>) (consulta 10-1-21).

Tabla III. Contenido en glucosa, fructosa, sacarosa y sorbitol de frutas comunes

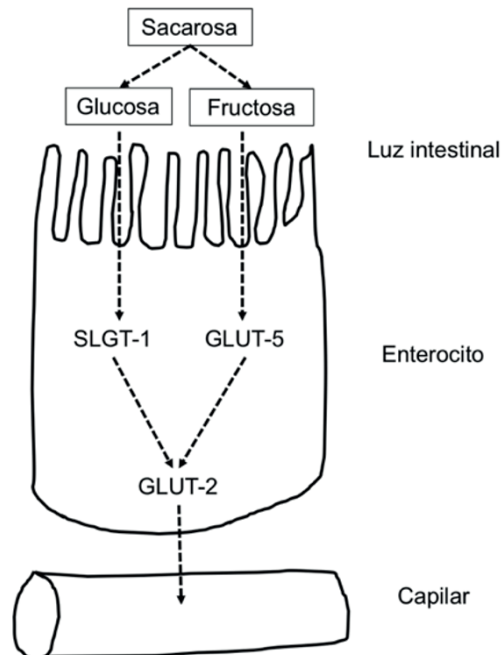
	Naranja	Manzana	Pera	Uva	Piña
<b>Glucosa (g)</b>	3,2	3,1	2,3	7,6	3,3
<b>Fructosa (g)</b>	3,3	7,5	6,4	8,5	3,3
<b>Sacarosa (g)</b>	3,5	1,5	0,9	trazas	5,4
<b>Sorbitol (g)</b>		0,4	2	0	

Tabla IV. Contenido de fibra en los alimentos<sup>(16)</sup>

	Ración o unidad (g)	g de fibra por ración o unidad
Cereales de desayuno	30	0,4
<b>Cereales ricos en fibra</b>	<b>30</b>	<b>8,4</b>
Pan blanco	20	0,8
<b>Pan de molde</b>	<b>25</b>	<b>0,7</b>
Pan integral	20	1,8
<b>Espinacas congeladas</b>	<b>150-200</b>	<b>9-12</b>
Guisantes congelados	90	4,5
<b>Judías verdes</b>	<b>150</b>	<b>4,1</b>
Lechuga	125	1,2
<b>Patata</b>	<b>125</b>	<b>2,5</b>
Puerros	150-200	3-3,9
<b>Tomate</b>	<b>150-200</b>	<b>2-2,8</b>
Zanahoria	150	2,4-3,7
<b>Judías blancas</b>	<b>80</b>	<b>5,6</b>
Garbanzos	80	4,8
<b>Lentejas</b>	<b>80</b>	<b>3,2</b>
Albaricoques	50 (unidad)	0,9
<b>Cerezas</b>	<b>175 (ración)</b>	<b>3</b>
Ciruelas	80-100 (unidad)	0,7-0,9
<b>Fresas</b>	<b>100 (ración)</b>	<b>1,8</b>
Kiwi	100 (unidad)	1,8
<b>Mandarina</b>	<b>50-100 (unidad)</b>	<b>0,7 - 1,4</b>
Manzana	150-200 (unidad)	2,5 - 3,3
<b>Melocotón</b>	<b>200 (unidad)</b>	<b>1,7</b>
Melón	250 (rodaja)	1,5
<b>Naranja</b>	<b>200 (unidad)</b>	<b>2,9</b>
Pera	150 (unidad)	2,6
<b>Plátano</b>	<b>150-180 (unidad)</b>	<b>2,9-3,5</b>
Uvas	100-150 (ración)	0,4-0,7



Figura 1. Mecanismo de absorción de la fructosa



## Bibliografía

1. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825/> doi: 10.17226/5776.
2. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox M. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68: 2080-91.
3. Moreno JM, Galiano MJ. Nutrición en el adolescente: aclarando mitos. *Adolescere* 2019;7:14-22.
4. Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp*. 2017;34:1205-1214.
5. Heaney RP, Rafferty K. The settling problem in calcium-fortified soy bean drinks. *J Am Diet Assoc* 2006; 106:1753.
6. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
7. Ruiz PM. Guía de actuación ante los trastornos de la conducta alimentaria en la adolescencia en Atención Primaria. *Adolescere* 2020:64e1-64e7.
8. Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. *Mol Cell Pediatr*. 2016; 3: 10.
9. Vitoria I. *Entendiendo las metabolopatías*. Barcelona: Ed. Tierra. Barcelona; 2020.
10. Chicano FJ, García E, Cañete A. Trastornos de la digestión y absorción de hidratos de carbono En: *Sociedad Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 5ª ed. Ed. Madrid: Ergon; 2010. p.213-222.
11. Comité de Nutrición de la AEP. Consumo de zumos de frutas y de bebidas refrescantes por niños y adolescentes en España. Implicaciones para la salud de su mal uso y abuso. *An Pediatr* 2003;58:584-93.
12. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 258-74.
13. Cilleruelo ML, Fernández S. Estreñimiento. En: F. Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón P, Román E, Silva G, Soo A. Eds. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN*. Madrid: Ergon; 2010.p 111-122.
14. López MJ, Navas VM. Estreñimiento e incontinencia fecal. En: Polanco Allué I. *Atlas de gastroenterología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2014. p. 135-49.
15. Navas VM, Martínez A, Pociello N. Tratamiento del estreñimiento. En: Espín Jaime B. *Guía de estreñimiento en el niño*. Madrid: Ergon; 2015. p. 19-28.
16. Segarra O, Redecillas S, Bautista C. *Guía de Nutrición Pediátrica Hospitalaria*. Madrid: Ed. Ergon; 2016.

## Bibliografía recomendada

- Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*. 2016; 8: 157. Revisión vigente del tratamiento de las intolerancias a lactosa, fructosa y otros hidratos de carbono.
- Espín Jaime B. *Guía de estreñimiento en el niño*. Madrid: Ergon; 2015. p. 19-28. Libro con abordaje integral del estreñimiento. Su carácter práctico lo hace recomendable para la consulta diaria.

## PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. En la intolerancia a la lactosa hay uno de los siguientes alimentos que está desaconsejado:**
  - a) Frutas naturales
  - b) Verduras
  - c) Legumbres
  - d) Pasta
  - e) Requesón
  
- 2. En relación con la intolerancia a la lactosa es cierto que :**
  - a) Las bebidas de almendras tienen una biodisponibilidad del calcio semejante al de la leche de vaca
  - b) Todos los quesos deben evitarse
  - c) El queso Emmental tiene poco contenido en lactosa y generalmente es tolerado
  - d) El yogur hay que prohibirlo en la dieta
  - e) Los quesos veganos obtenidos a partir de aceite de coco son una alternativa muy saludable
  
- 3. En relación con la malabsorción de fructosa:**
  - a) Es lo mismo que la fructosemia
  - b) Hay un problema intestinal de absorción de la fructosa
  - c) Los pacientes toleran todas las frutas
  - d) La fructosa se absorbe en la mucosa intestinal por el transportador GLUT-3
  - e) Su herencia es autosómica recesiva
  
- 4. Los zumos de frutas que presentan un mayor equilibrio entre glucosa y fructosa y por tanto son mejor tolerados en los adolescentes sanos son:**
  - a) Naranja y uva
  - b) Piña y manzana
  - c) Manzana y pera
  - d) Naranja y pera
  - e) Uva y manzana
  
- 5. En relación con el estreñimiento funcional no es cierto:**
  - a) El consejo de aumentar el consumo de fibra por encima de las recomendaciones habituales por la edad tiene baja evidencia científica
  - b) Un chico de 15 años debería tomar como mínimo 10 g de fibra diarios con la dieta
  - c) Una buena estrategia es preparar guisos con verduras y legumbres a diario (cremas de verduras, lentejas, judías, gazpacho, ...)
  - d) También es una buena estrategia ofrecer ensalada en las comidas principales con lechuga y otras verduras frescas.
  - e) Las espinacas son ricas en fibra

Respuestas en la página 111

# Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera

**J.M. Marugán de Miguelsanz<sup>(1)</sup>, P. Alonso López, C. Alonso Vicente.** Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>(1)</sup>Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina de Valladolid.

**Fecha de recepción:** 17-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 14-27

## Resumen

Se revisan los principales aspectos de la patología más frecuente de la mucosa digestiva superior, esofagitis, gastritis, y enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal. Clínicamente se manifiesta de diferentes formas, aunque con síntomas comunes que podemos incluir dentro del término dispepsia, frecuentemente relacionada con la ingesta. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es muy frecuente, con sintomatología desde épocas precoces de la vida, así como la emergente esofagitis eosinofílica, más típica del niño mayor, con un manejo específico de la misma. Se analiza también la relación de la gastritis crónica y la enfermedad ulcerosa con la infección por *Helicobacter pylori*, y la pauta más aceptada de tratamiento de la misma.

**Palabras clave:** Reflujo gastroesofágico; Esofagitis; Gastritis; Úlcera gastroduodenal.

## Abstract

The main aspects of the most frequent pathologies of the upper digestive mucosa, namely, esophagitis, gastritis, and gastroduodenal peptic ulcer disease, are reviewed. They clinically manifest in various ways, although sharing common symptoms that are included within the term dyspepsia, frequently related to ingestion. Gastroesophageal reflux disease is very common, with symptoms from early stages of life, in contrast with the emerging eosinophilic esophagitis, more typical of older children and with a specific management. The relationship between chronic gastritis and ulcer disease with *Helicobacter pylori* infection, and the most accepted treatment regimen for it, is also analyzed.

**Key words:** Gastroesophageal reflux; Esophagitis; Gastritis; Gastroduodenal ulcer.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

### Introducción

El Reflujo Gastroesofágico (RGE) se define clásicamente como el paso de contenido gástrico en el esófago con o sin regurgitación o vómito. Se denomina Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) cuando se considera patológico, en las circunstancias en las que genera síntomas molestos y/o complicaciones (como esofagitis o estenosis)<sup>(1,2,3)</sup>.

En la práctica clínica especialmente en Pediatría resulta complicado diferenciar ambos términos dado que los síntomas varían ampliamente con la edad y no son específicos<sup>(1)</sup>.

### Epidemiología

El RGE es extremadamente común en lactantes sanos, en los cuales el contenido gástrico puede refluir al esófago unas 30 veces o más al día. Muchos de esos episodios pero no todos, pueden alcanzar la cavidad oral (en forma de regurgitación o vómito). La frecuencia del reflujo y la proporción de

Se denomina Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico cuando este se considera patológico y genera síntomas molestos y/o complicaciones (como esofagitis o estenosis)

regurgitaciones disminuye con la edad de forma que el RGE fisiológico tiende a manifestarse con mayor intensidad a los 4 meses de edad (50-75% de los lactantes) y resolverse hacia el final del primer año de vida, siendo raro a partir de los 18 meses de edad<sup>(1,4,5)</sup>.

Si persiste en edad preescolar o en niños mayores, puede llegar a cronificarse en la edad adulta hasta en un 50% de los casos.

De acuerdo con un amplio estudio comunitario realizado en Estados Unidos, la prevalencia de síntomas sugestivos de RGE es de hasta el 8,2%. Entre adolescentes el 5% refería síntomas de pirosis o epigastralgia y hasta el 2,3% había recibido medicación antiácida en la semana previa<sup>(1)</sup>. La prevalencia de ERGE en adultos en el mundo occidental es del 10-20%. La prevalencia de ERGE parece estar aumentando a nivel mundial, aunque no está claro hasta que punto el aumento refleja el aumento de diagnósticos o el incremento de la obesidad u otros factores predisponentes del ERGE.

Las tasas más altas se dan en niños con antecedentes de prematuridad, enfermedades pulmonares (Fibrosis Quística), alteraciones neurológicas (como la parálisis cerebral o la distrofia muscular), niños con síndrome de Down<sup>(1)</sup>, pacientes que han precisado cirugía correctora (hernia hiato, hernia diafragmática, atresia esofágica) y antecedentes familiares de ERGE<sup>(3)</sup>.

## Fisiopatología

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico es consecuencia de un desequilibrio entre los factores protectores (barrera antirreflujo, aclaramiento esofágico, resistencia de la mucosa y vaciamiento gástrico) y la acción lesiva del contenido refluído. Los mecanismos antirreflujo están disminuidos al nacimiento y aumentan a medida que el lactante va madurando tanto anatómica como funcionalmente<sup>(1)</sup>.

## Clínica

En lactantes, los síntomas son muy variados y pueden incluir llanto excesivo, irritabilidad, regurgitaciones e hiperextensión del cuello. Estos síntomas no son específicos de la ERGE, por lo tanto, a esta edad constituye un reto diagnóstico. El grado de preocupación de los padres, frecuentemente, motiva la realización de pruebas complementarias en busca de diagnóstico y tratamiento. En un niño con regurgitaciones frecuentes, pero adecuada ganancia ponderal y ausencia de síntomas de alarma, debería procederse a vigilancia clínica sin necesidad de exploraciones complementarias<sup>(1,4)</sup>.

De manera opuesta se requiere un alto índice de sospecha ante la presencia de otros síntomas o signos, incluso en ausencia de regurgitaciones, especialmente en pacientes con factores predisponentes.

Pueden asociarse con RGE síntomas como un rechazo de tomas asociado a una mala ganancia ponderal, así como síntomas respiratorios (tos crónica, estridor, disfonía, sinusitis, otitis media de repetición, pausas de apnea, asma de difícil control, neumonías de repetición o aspirativas).

En niños mayores la comunicación verbal puede facilitar en gran medida el diagnóstico, ya que son capaces de describir de manera más o menos precisa sus síntomas. En adolescentes, es característico la pirosis, el dolor retroesternal y epigástrico.

En la Tabla I se detallan los signos y síntomas de alarma, según la ESPGHAN y la guía NICE, y que sugieren otra etiología del cuadro distinta del RGE<sup>(2,3)</sup>.

El término esofagitis se utiliza para describir una inflamación de la mucosa esofágica, que generalmente es debida a RGE, aunque puede obedecer a otras múltiples causas. Existe una serie de manifestaciones que pueden sugerir la presencia de una esofagitis: sangrado digestivo (hematemesis o melena, anemia ferropénica), disfagia, odinofagia, pérdida de peso, pirosis, dolor epigástrico, dolor torácico y en lactantes el Síndrome de Sandifer (movimientos distónicos con postura anómala de la cabeza, hiperextensión del cuello y arqueamiento de la columna).

## Diagnóstico

Anamnesis y exploración física: resultan fundamentales para orientar correctamente el proceso diagnóstico. En muchas ocasiones una adecuada historia clínica que descarte signos de alarma puede ser suficiente, sin precisarse exámenes complementarios.

Las principales exploraciones complementarias utilizadas son las siguientes<sup>(2,6,7)</sup>:

**Si el reflujo G-E persiste en edad preescolar o en niños mayores, puede llegar a cronificarse en la edad adulta hasta en un 50% de los casos**

**En adolescentes, la clínica característica del reflujo es la pirosis, el dolor retroesternal y epigástrico**



La pHmetría esofágica es la técnica estándar de oro para el diagnóstico del reflujo gastroesofágico

- Estudio esofagogastroduodenal con Bario: no recomendado de rutina, indicado para descartar alteración anatómica y evaluar factores que puedan predisponer al RGE. Útil en la evaluación de pacientes sintomáticos tras funduplicatura para discernir entre la estenosis y la migración o laxitud de la plastia. La videofluoroscopia utilizada en el estudio de la disfagia, si bien no se utiliza en el diagnóstico del RGE puede orientar en caso de síntomas extraintestinales que simulen RGE secundarios a aspiraciones.
- Ecografía: no se recomienda de forma rutinaria. Permite descartar alteración anatómica y otros diagnósticos que pueden manifestarse con síntomas similares al RGE (principalmente estenosis hipertrófica de píloro en el lactante).
- Endoscopia: una endoscopia normal no descarta ERGE. Es una técnica útil para evaluar la mucosa en caso de síntomas de alarma, detectar complicaciones (estenosis o Barrett), determinar condiciones que predispongan al ERGE y descartar otros diagnósticos como la esofagitis eosinofílica (ver apartado correspondiente). Debido a que un porcentaje de pacientes tienen esofagitis a nivel microscópico con aspecto macroscópico normal, se recomienda la toma de biopsias. Aunque es un punto controvertido, la tendencia actual se inclina a realizar la endoscopia sin que el paciente haya recibido previamente inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Phmetría: consiste en la monitorización del pH esofágico durante 24 horas a través de una sonda. El índice de reflujo (IR) o porcentaje del tiempo que el pH permanece por debajo de 4 es el parámetro más importante. Aunque no necesariamente se correlaciona con la gravedad, algunos autores clasifican el RGE según este parámetro en: leve (IR < 10%), moderado (IR: 10-20%) y severo (IR > 20%).

Se emplea para correlacionar síntomas con los eventos de RGE, para determinar el papel del reflujo ácido en la etiología de la esofagitis y otros síntomas, así como para controlar la eficacia del tratamiento. La impedanciometría permite a su vez determinar la presencia de reflujos débilmente ácidos y alcalinos aportando una información más completa.
- Prueba terapéutica empírica: aunque no hay suficiente evidencia que avale el tratamiento empírico, en adolescentes con síntomas típicos de ERGE se recomienda un ensayo terapéutico con IBP durante 4-8 semanas (no así en pacientes con síntomas extradigestivos aislados).

## Diagnóstico diferencial

Dispepsia, gastritis, úlcera, estenosis esofágica, acalasia, esofagitis eosinofílica (entidad cada vez más prevalente que desarrollaremos a continuación), enfermedad de Crohn o esofagitis infecciosa.

## Tratamiento

Entre las medidas no farmacológicas para el tratamiento del reflujo G-E en niños mayores están: el estilo de vida, medidas dietéticas y posturales como elevar el cabecero de la cama y el decúbito lateral izquierdo

1. Medidas no farmacológicas
  - Estilo de vida y dietéticas: se recomienda evitar consumo de bebidas con gas, comidas copiosas, picantes o excesivamente grasas, chocolate, café, té, alcohol, tabaco...
  - En lactantes mantener lactancia materna a demanda y en aquellos que reciban fórmula evitar la sobrealimentación, introducir alimentación complementaria si la edad lo permite. Puede valorarse el uso de espesantes (fórmulas antirregurgitación), en periodos cortos de tiempo. La exclusión de la proteína de leche de vaca durante un período de 2 a 4 semanas debería considerarse en casos seleccionados para determinar si los síntomas pueden deberse a una alergia a proteínas de leche de vaca (si se produce mejoría de los síntomas debe realizarse una reintroducción posterior de manera controlada o prueba de provocación).
  - Posturales: en niños mayores, elevar el cabecero de la cama y decúbito lateral izquierdo (desaconsejada la mejor postura en el RGE, el decúbito prono, en menores de 12 meses por aumento del riesgo de muerte súbita del lactante). Resulta conveniente el control del sobrepeso.
2. Medidas farmacológicas (Tabla II), reservadas al RGE asociado a complicaciones
  - Antisecretores: tratamiento de primera elección. Duración del tratamiento 4-8 semanas. No se recomienda utilizar en pacientes con síntomas extraesofágicos (como los respiratorios), excepto si existen síntomas digestivos concomitantes o pruebas complementarias sugestivas. En ausencia de respuesta tras el tratamiento óptimo, se recomienda reevaluar al paciente y excluir diagnósticos alternativos. No se recomienda su uso en lactantes con regurgitaciones aisladas o con irritabilidad-disconfort sin otras manifestaciones.

- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs): constituyen el tratamiento de primera línea, mayor eficacia que anti H2 para tratamiento de la esofagitis. Actúan inhibiendo la vía final común de la formación de ácido; son los antisecretores más potentes y no generan tolerancia; precisan que las bombas de protones estén activas por lo que debe administrarse 30 minutos antes del desayuno, alcanzando un efecto estable a los 3 días y manteniendo un pH más elevado durante el día que durante la noche (incluso con una segunda dosis antes de la cena). Destacaremos el omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, todos ellos autorizados en edad pediátrica. Las cápsulas de omeprazol se deberían ingerir sin abrir, pero si es necesario abrirlas, no se deben masticar los gránulos y utilizar un vehículo ácido tipo yogur o zumo de frutas; parece más razonable optar por otras opciones como las fórmulas magistrales o los comprimidos bucodispersables.
- Anti H2: se recomienda cuando IBP no estén disponibles o estén contraindicados.

Los antagonistas de los receptores H2 compiten con la acción de la histamina de forma muy selectiva y reversible, siendo su mayor inconveniente el riesgo de desarrollo de taquifilaxia con el uso prolongado. Hasta octubre de 2019, la ranitidina era el antagonista H2 más utilizado pero los comprimidos fueron retirados del mercado tanto en España como a nivel europeo tras detectar niveles de nitrosaminas con riesgo potencial cancerígeno; sigue existiendo la posibilidad de su uso como fórmulas magistrales y ampollas intravenosas. Como alternativa se podría utilizar la famotidina pero sin haberse establecido la eficacia y seguridad de su uso en niños (*off-label*).

- Procinéticos: no se recomiendan de forma rutinaria, no evidencia de eficacia.
- Antiácidos y alginato: Neutralizan el ácido y contienen bien bicarbonato sódico/potásico, carbonato cálcico o sales de aluminio/magnesio. No parecen tener efectos secundarios significativos en tratamientos a demanda y de corta duración. Sin embargo no se recomiendan a largo plazo por su perfil de seguridad: alto contenido en sodio, síndrome de leche-álcali tras exposición a dosis altas de carbonato cálcico, intoxicación por aluminio. Se deben limitar en pacientes con insuficiencia renal.

No existe evidencia para recomendar su uso aunque podría recomendarse antiácidos y combinación alginato/antiácido en adolescentes (tras la pubertad) para el alivio de pirosis<sup>(3)</sup>.

3. Tratamiento quirúrgico: la técnica de elección es la Funduplicatura de Nissen por vía laparoscópica (que ha desplazado a la técnica abierta).

Se debe considerar en las siguientes situaciones: tras fracaso del tratamiento médico óptimo, en caso de complicaciones que amenacen vida del paciente o síntomas refractarios tras apropiada evaluación que excluya otra patología subyacente. En enfermedades crónicas (afectación neurológica, fibrosis quística) con un riesgo significativo de complicaciones derivadas del RGE y por último en pacientes dependientes de tratamiento farmacológico crónico para el control de los signos y/o síntomas del RGE<sup>(1)</sup>.

## Prevención

Las medidas no farmacológicas descritas anteriormente pueden prevenir la aparición del reflujo gastroesofágico, así como prevenir el sobrepeso cada vez más prevalente en adolescentes en nuestro medio.

## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

### Introducción

Enfermedad crónica inmuno-mediada limitada al esófago y caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y una inflamación esofágica predominantemente por eosinófilos.

### Epidemiología

Se ha descrito en todas las razas y continentes, pero existe un ligero predominio en caucásicos. Es más frecuente en hombres y en pacientes con manifestaciones atópicas como la alergia alimentaria, el asma y la rinitis<sup>(8)</sup>. El pico de incidencia se da en niños mayores o adolescentes. La prevalencia de la

**Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) constituyen el tratamiento de primera línea, para el tratamiento de la esofagitis. Actúan inhibiendo la formación de ácido; son los antisecretores más potentes y no generan tolerancia**

**La esofagitis eosinofílica es una entidad emergente en este siglo, y suele manifestarse con síntomas sugerentes de RGE, pero incide más en niños mayores y sin antecedentes previos de sospecha de RGE**

## Tema de revisión

Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera

esofagitis eosinofílica ha aumentado significativamente en los últimos años a nivel mundial debido al mayor conocimiento de esta patología a partir del año 2000 (se trata de una entidad reciente descrita a partir de los años 90).

Los datos varían ampliamente entre países con una incidencia de 1 a 20 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes y prevalencia entre 13 y 49 casos por cada 100.000 habitantes<sup>(9)</sup>.

**La clínica de la esofagitis eosinofílica en niños mayores y adolescentes predomina la disfagia y la impactación alimentaria y otros síntomas superponibles a la clínica del RGE (pirosis, sensación de reflujo, dolor retroesternal)**

**El diagnóstico de la esofagitis eosinofílica debe realizarse necesariamente mediante endoscopia digestiva alta. Es imprescindible la toma de biopsias debido a que hasta el 30% de los pacientes presentan una mucosa de aspecto normal**

## Fisiopatología

Se postula una reacción no Ig E mediada a antígenos (principalmente alimentarios) con respuesta TH2 y liberación de mediadores proinflamatorios que condiciona un reclutamiento de eosinófilos a nivel esofágico, lo que conlleva una inflamación y eventual fibrosis.

## Clínica

La clínica varía según la edad. En lactantes y niños pequeños, la sintomatología es más inespecífica (vómitos, rechazo de alimentación, dolor abdominal, fallo de medro). En niños mayores y adolescentes predomina la disfagia y la impactación alimentaria (en ocasiones el síntoma al diagnóstico) y otros síntomas superponibles a la clínica del RGE (pirosis, sensación de reflujo, dolor retroesternal).

## Diagnóstico

En un paciente con síntomas compatibles, el diagnóstico debe realizarse necesariamente mediante endoscopia digestiva alta. Es imprescindible la toma de biopsias debido a que hasta el 30% de los pacientes presentan una mucosa de aspecto normal. Las características típicas son el edema, los exudados algodonosos (Figura 1), la mucosa friable al roce del endoscopio (papel crepe, Figura 2) surcos longitudinales, anillos concéntricos (traquealización esofágica) y estenosis.

El criterio diagnóstico establece el límite en 15 eosinófilos/campo de gran aumento. Es preciso excluir otras causas de eosinofilia esofágica (ver diagnóstico diferencial) y la infiltración por eosinófilos debe estar limitada al esófago (es necesario por tanto obtener biopsias de estómago y duodeno en el mismo procedimiento).

## Diagnóstico diferencial

Debe establecerse con otras causas de eosinofilia esofágica, infecciones, trastornos de motilidad y otras enfermedades sistémicas con participación esofágica<sup>(9)</sup>:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Otros trastornos eosinofílicos gastrointestinales primarios con afectación esofágica
- Acalasia y otros trastornos de motilidad esofágica
- Enfermedad de Crohn con afectación esofágica
- Infecciones (fúngicas o bacterianas)
- Conectivopatías
- Síndrome hipereosinofílico
- Vasculitis y otras enfermedades autoinmunes
- Reacciones de hipersensibilidad a fármacos y esofagitis inducidas por fármacos
- Enfermedades dermatológicas con participación esofágica (pénfigo)
- Enfermedad injerto contra huésped

## Tratamiento

En la actualidad existen tres líneas de tratamiento ampliamente estudiadas<sup>(8,9,10)</sup>. La elección de una u otra debe plantearse de manera individual teniendo en cuenta las características de cada paciente y las preferencias de la familia. El tratamiento de inducción se mantiene durante 8-12 semanas, pasando posteriormente a una fase de mantenimiento. Actualmente existe consenso en que la eficacia del

tratamiento debe ser evaluada mediante controles endoscópicos. La omisión de los mismos puede llevar a una toma de decisiones errónea y un mal manejo del paciente a largo plazo.

1. Corticoide deglutido: las más utilizadas son la budesonida oral (fórmula magistral elaborada en farmacia hospitalaria o mezclando la ampolla para nebulización en dextrinomaltosa) y la fluticasona líquida. La pauta de budesonida viscosa es 0,5 mg en pacientes menores de 10 años, 1 mg en mayores, dos dosis al día para la inducción y una única dosis nocturna para el mantenimiento. En cuanto a la fluticasona 400 mcg para menores de 10 años, 800 mcg para mayores, 2 dosis al día disminuyendo a 1 dosis al día en el mantenimiento. La presentación de budesonida 1 mg orodispersable empleada en otros países europeos no se encuentra comercializada en nuestro país en la actualidad. Pese a generar preocupación por los posibles efectos secundarios, hasta la fecha han mostrado un perfil de seguridad bueno en los estudios disponibles.
2. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): actúan por un mecanismo antiinflamatorio adicional a la inhibición de la secreción ácida. Actualmente se consideran una línea de tratamiento más, desestimando el concepto inicial de eosinofilia respondedora a IBP. Las dosis iniciales varían entre 1-2 mg/kg. día, intentando reducir la dosis de mantenimiento a la mínima eficaz<sup>(8)</sup>. Recientes estudios pediátricos muestran una alta tasa de remisión (68%) con dosis altas (esomeprazol 1mg/kg. dosis cada 12 horas) y mantenimiento de la respuesta a un año de seguimiento con dosis de 1mg/kg<sup>2</sup>.
3. Dietas de exclusión: presentan la ventaja de carecer de efectos secundarios y permitir el control de la enfermedad a largo plazo una vez identificado el o los alimentos desencadenantes. Los principales inconvenientes derivan de la necesidad de realizar múltiples endoscopias para llegar a identificar el alimento causal (sobre todo si son varios) y la dificultad de mantener dietas restrictivas a largo plazo. Este aspecto resulta particularmente importante en el caso de los adolescentes, cuyo compromiso y responsabilidad son fundamentales para evitar transgresiones dietéticas, especialmente fuera del ámbito doméstico. Desde el punto de vista práctico, en pacientes con alergia alimentaria Ig E mediada con dietas de exclusión previas, resulta difícil limitar aún más la dieta. Los alimentos implicados son 6: leche (más frecuente), trigo, huevo, soja, frutos secos y pescados-mariscos. Las dietas elementales se han mostrado eficaces pero se utilizan en casos muy específicos debido a la dificultad de llevarlas a cabo. Las dietas guiadas por pruebas de alergia no han demostrado eficacia. En la práctica clínica el abordaje de eliminación de 2 alimentos (leche y trigo) es el más empleado, pudiendo escalar a 4 en no respondedores.

Para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica existen tres líneas de tratamiento ampliamente aceptadas: corticoide deglutido, inhibidores de la bomba de protones a dosis altas, y dietas de exclusión

## Prevención

No existe actualmente un tratamiento preventivo disponible.

# GASTRITIS Y ENFERMEDAD ULCEROPÉPTICA

## Introducción

La gastritis es una de las patologías inflamatorias crónicas más frecuentes del ser humano, aunque es un término que con frecuencia se usa de manera incorrecta. Su definición debe basarse en términos puramente histológicos: infiltrado inflamatorio de la mucosa gástrica, precisando en todo momento la toma de biopsias endoscópicas.

En este mismo término, habitualmente se ven englobados otros trastornos gástricos que cursan con afectación de la mucosa gástrica, pero de índole no inflamatoria, siendo más correcto hablar de "gastropatías" como las producidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINES), reflujo biliar, hipovolemia y congestión crónica.

La enfermedad ulceropéptica puede aparecer asociada o no a la gastritis, pero con una frecuencia mucho menor, en forma de erosiones o úlceras tanto en el estómago como en el duodeno. La erosión se define como una lesión de discontinuidad de la mucosa que no alcanza la *muscularis mucosae*, mientras que en la úlcera sí que se encuentra afectada.

Dentro de la enfermedad ulceropéptica podemos diferenciar formas primarias y secundarias, siendo sin duda la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) la causa más frecuente de úlcera primaria en la edad pediátrica<sup>(11)</sup>. Su descubrimiento en los años 80 por Warren y Marshall fue una verdadera revolución en el campo de la gastroenterología.

La infección por *Helicobacter pylori* por sí misma no es sugerente de patología, pero se ha asociado con la presencia de gastritis crónica y úlcera gastroduodenal

## Tema de revisión

Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera

Otras causas de úlcera primaria son excepcionales en pediatría (Síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G, mastocitosis, etc.). Las formas secundarias suelen ser de presentación aguda, en neonatos o lactantes, de localización gástrica y en relación con situaciones de estrés (sepsis, traumatismos, quemaduras, etc.).

## Epidemiología

La prevalencia de la gastritis es muy elevada en todo el mundo, aunque disminuye enormemente si hablamos de la enfermedad ulceropéptica. Si se excluyen las úlceras por gastroerosivos o por estrés, tanto en niños como en adultos, más del 90% de casos se relacionan con infección por *H. pylori*.

Esta bacteria afecta aproximadamente al 50% de la población mundial, aunque en países en vías de desarrollo o en pacientes institucionalizados puede llegar al 80%. El hombre es considerado su reservorio natural y su mecanismo de transmisión no está bien establecido; la existencia de agregación intrafamiliar y la posibilidad de que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria, sugieren que la forma de contagio sea persona a persona (fecal-oral, gastro-oral u oral-oral). El agua contaminada con residuos fecales podría constituir un reservorio ambiental. Se adquiere con relativa frecuencia antes de los 5 años aumentando su prevalencia con la edad.

Las lesiones ulcerosas asociadas a la infección por *H. pylori* se suelen localizar en duodeno, generalmente en mayores de 10 años, pero la mayoría de estudios pediátricos reportan un número de casos siempre inferior al 10%<sup>(12)</sup>.

En España la prevalencia de gastritis por *H. pylori* en población escolar sana se encuentra en torno al 20-25%, siendo similar al resto de países de nuestro entorno. Una vez conseguida su erradicación, la posibilidad de reinfección es poco frecuente, por debajo del 2% de casos anuales<sup>(12)</sup>.

## Fisiopatología

La inflamación de la mucosa se produce ante un desequilibrio entre los factores citotóxicos y citoprotectores del tracto gastrointestinal superior, provocando una gastritis de intensidad variable, coexistiendo o no con una ulceración franca de la mucosa en las formas más graves.

Dentro de los factores citotóxicos se encuentran el ácido clorhídrico, la pepsina, algunos medicamentos como la aspirina y los AINES, los ácidos biliares y el *H. pylori*.

Entre los mecanismos citoprotectores encontramos la capa de moco que protege a la mucosa del ácido y la pepsina, la secreción de bicarbonato disminuye la acidez por debajo del moco y las prostaglandinas que actúan inhibiendo la secreción ácida de las células parietales, aumentando la producción de bicarbonato y moco, así como mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa<sup>(13)</sup>.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales del cuerpo y *fundus* gástricos como respuesta a una serie de estímulos que se producen en las diferentes fases de la digestión: cefálica, gástrica e intestinal. La vía final común de su producción, independientemente de cual haya sido el estímulo, será la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa). La acidificación gástrica comienza inmediatamente tras el nacimiento, aumentando progresivamente hasta los 4-6 meses de vida, momento en el que alcanza los niveles del adulto. La hipersecreción de ácido se asocia con mayor frecuencia a la úlcera duodenal respecto a la gástrica, aunque por sí sola no es suficiente salvo en casos atípicos como el Síndrome de Zollinger-Ellison<sup>(14)</sup>.

## Clínica

Dependerá de la entidad clínica causante y de la edad del paciente, de tal forma que las gastritis asociadas a *H. pylori* y enfermedades crónicas son por norma general paucisintomáticas; mientras que las secundarias a estrés, AINES, virus y alergias alimentarias suelen asociar una clínica más grave incluyendo la hematemesis.

Aunque no existen síntomas específicos de la enfermedad ulceropéptica, el dolor epigástrico intermitente es el síntoma más característico, sobre todo en los mayores de 10 años con una clínica muy similar a los adultos. El niño pequeño por su parte no es capaz de focalizar tanto el dolor, cursando con anorexia e irritabilidad relacionada con las comidas y en ocasiones debuta en forma de hemorragia digestiva.

**En España la prevalencia de gastritis por *H. pylori* en población escolar sana se encuentra en torno al 20-25%. Una vez conseguida su erradicación, la posibilidad de reinfección es poco frecuente, por debajo del 2% de casos anuales**

**No existen síntomas específicos de la enfermedad ulceropéptica, el dolor epigástrico intermitente es el síntoma más característico, sobre todo en los mayores de 10 años con una clínica muy similar a los adultos**



Los síntomas suelen aparecer de forma episódica con periodos de remisión de semanas o meses de duración, pero repitiéndose cíclicamente.

Respecto a su repercusión, los síntomas despiertan al paciente durante la noche en el 60% de los afectados de úlcera péptica; mientras que solo el 7% de los dolores funcionales lo hacen. En este sentido, es importante diferenciar entre el despertar nocturno y la dificultad para la conciliación del sueño, siendo este último más característico de los trastornos funcionales<sup>(14,15,16)</sup>.

Todos estos síntomas podrían englobarse en el término dispepsia, definida como síndrome de síntomas inespecíficos, continuos o intermitentes, relacionados con el tracto digestivo superior. Para evaluar a estos pacientes, es importante hacer una encuesta dietética cuidadosa intentando identificar los alimentos que desencadenan o empeoran los síntomas, así como medicaciones potencialmente gastrolesivas y comprobar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la secreción ácida.

Se consideran síntomas de alarma los siguientes: la pérdida de peso, la presencia de sangre en heces, los vómitos significativos, los despertares nocturnos y la historia familiar de enfermedad ulceropéptica.

## Diagnóstico

La exploración física suele ser poco reveladora y el dolor a la palpación en epigastrio parece relacionarse mal con la existencia de una patología orgánica subyacente.

En todo caso estará indicada la realización de una analítica sanguínea incluyendo hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, función hepática, amilasa y lipasa, así como la detección de sangre oculta en heces (las técnicas inmunohistoquímicas actuales no precisan de dieta especial previa ni tienen tantos falsos positivos).

En función de los síntomas predominantes y de los hallazgos exploratorios, se ampliará el estudio de forma dirigida para descartar las diferentes etiologías asociadas con mayor frecuencia a la dispepsia, por ejemplo: tránsito digestivo, ecografía abdominal, pHmetría intraesofágica de 24h, estudios de motilidad y valoración psicológica (en este contexto existe la posibilidad de que el paciente pueda estar iniciando un trastorno de la conducta alimentaria).

Si las exploraciones complementarias realizadas son normales y diagnosticamos a nuestro paciente de dispepsia, podríamos realizar un tratamiento empírico inicial con inhibidores de la bomba de protones durante 2-4 semanas, de tal forma que si los síntomas no mejoran o reaparecen al suspender la medicación estaría indicada la práctica de una gastroscopia. La decisión final deberá ser individualizada en función de la frecuencia e intensidad de los síntomas, así como de la repercusión en las actividades habituales de nuestro paciente. Se practicará de forma preferente en casos de sangrado digestivo, disfagia, vómitos persistentes y rechazo completo de la alimentación.

Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son una mucosa eritematosa, nodularidad antral (aspecto "en empedrado" Figura 3), engrosamiento de pliegues gástricos, erosiones y úlceras. La erosión se aprecia como una base blanquecina rodeada de una zona eritematosa, mientras que la ulceración tiene una base más profunda y unos bordes más prominentes.

Deben tomarse muestras de biopsia tanto de la lesión como de la mucosa circundante en recipientes separados, con un mínimo de dos biopsias del antro gástrico porque es la localización que proporciona la máxima eficacia diagnóstica en el paciente pediátrico; también pueden tomarse muestras del cuerpo y la incisura angular (mayor frecuencia de metaplasias y atrofia).

A nivel histológico, en las formas agudas encontraremos un predominio de neutrófilos en el infiltrado inflamatorio, mientras que en las crónicas predominarán las células mononucleares, células plasmáticas y macrófagos. La atrofia gástrica es un hallazgo infrecuente en niños, consiste en la pérdida glandular mucosa reemplazada por tejido fibroso o células metaplásicas intestinales, ocasionalmente se asocia a la infección por *H. pylori* y precisa de un seguimiento estrecho a largo plazo.

Respecto a la detección de la infección por *H. pylori*, debe quedar claro que la asociación entre gastritis y epigastralgia recurrente es muy débil. Los comités de expertos desaconsejan su búsqueda rutinaria mediante métodos diagnósticos no invasivos, ya que la estrategia "test and treat" ("detectar y tratar") no se recomienda en la población pediátrica. Si los síntomas de nuestro paciente son lo suficientemente importantes como para sospechar una base orgánica, deberemos derivarlo a un servicio de gastroenterología pediátrica para completar su estudio incluyendo una gastroscopia si está indicada.

**Se consideran síntomas de alarma: la pérdida de peso, la presencia de sangre en heces, los vómitos significativos, los despertares nocturnos y la historia familiar de enfermedad ulceropéptica**

**Si las exploraciones complementarias realizadas son normales y diagnosticamos a nuestro paciente de dispepsia, se puede realizar un tratamiento empírico inicial con inhibidores de la bomba de protones 2-4 semanas. Si los síntomas no mejoran o reaparecen al suspender la medicación estaría indicada la práctica de una gastroscopia**

## Diagnóstico diferencial

El reto fundamental en los pacientes con síntomas dispépticos es catalogarlos con seguridad dentro de una dispepsia funcional, definida según los criterios de Roma IV como uno o más de los siguientes síntomas durante al menos 4 días al mes y un mínimo de 2 meses antes del diagnóstico: plenitud postprandial, saciedad precoz y/o dolor epigástrico o ardor no asociado a la defecación (relación habitual con las comidas); los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad después de una evaluación médica adecuada<sup>(12,13)</sup>.

Dentro de las posibles dispepsias orgánicas podemos encontrar la enfermedad ulceropéptica, el reflujo gastroesofágico, la gastritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn, las alteraciones de la motilidad gastroduodenal, la pancreatitis y las alteraciones de la vía biliar.

Existen múltiples clasificaciones que intentan ordenar las distintas formas de gastritis/gastropatías, pero destacaremos la de Dohil et al<sup>(17)</sup>, ya que es la más específicamente pediátrica, diferenciando entre dos tipos fundamentales: erosivas y no erosivas (Tabla III).

Como la infección por *Helicobacter pylori* es ampliamente reconocida como la principal causa de gastritis y úlceras en los pacientes pediátricos con epigastralgia recurrente vamos a describirla más ampliamente. Se trata de una bacteria espiriforme gram negativa que coloniza la mucosa gástrica, no solo la localizada en estómago sino también la ectópica (Esófago de Barret y Divertículo de Meckel). Produce inflamación sobre todo en el antro prepilórico, pero solo será sintomática en el 20-30% de infectados, dependiendo de factores tanto del huésped como de la virulencia de la cepa (capacidad variable de producir ureasa que le protege del ácido clorhídrico así como de producir citotoxinas: CagA y VacA).

El hallazgo endoscópico más característico es la nodularidad antral, pudiendo persistir meses e incluso años tras la erradicación del germen; la frecuencia de úlcera asociada es mucho menor que en adultos.

Solo aquellos casos que desarrollen una úlcera duodenal presentarán síntomas en forma de epigastralgia, aunque no de forma exclusiva sobre todo en preescolares, con frecuentes despertares nocturnos y relación con la ingesta (menos evidente que en adultos).

Los tests diagnósticos no invasivos como el test de urea marcada con C13 o la detección de antígenos en heces (sobre todo con anticuerpos monoclonales), no nos servirían para demostrar la presencia de una úlcera asociada a la infección y en consecuencia, no nos permitirían indicar su tratamiento; si finalmente se llevan a cabo, deberán evitarse el uso de antibióticos las cuatro semanas previas y de inhibidores de la bomba de protones las dos semanas previas.

La prueba diagnóstica de referencia, por tanto, será la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias gástricas (al menos seis) para su examen histológico, test de ureasa rápida y/o cultivo, teniendo la ventaja de confirmar nuestra sospecha clínica y descartar otras posibles causas que expliquen la sintomatología del paciente.

Existen úlceras *H. pylori* negativas conocidas como idiopáticas, de causa desconocida, sin signos de modularidad ni gastritis antral y que con frecuencia debutan en forma de hemorragia digestiva.

Creemos importante incluir un resumen de las últimas novedades respecto a las recomendaciones del manejo de la infección por *H. pylori* en niños y adolescentes promovidas de forma conjunta por las sociedades europea y americana de gastroenterología pediátricas publicadas en el 2016<sup>(18)</sup>:

- Solo recomiendan realizar el despistaje de la infección durante una endoscopia si se tiene intención posterior de tratar.
- Excluyen su detección del estudio inicial ante una anemia ferropénica, una talla baja, o el dolor abdominal recurrente, así como en los pacientes con historia familiar de cáncer gástrico.
- Débil recomendación de considerar la realización de un test no invasivo en el estudio de una púrpura trombopénica inmune crónica, así como de su tratamiento en caso de ser positivo.
- Para alcanzar porcentajes de erradicación inicial igual o superiores al 90%, las terapias indicadas deberán basarse en los perfiles de resistencias a antibióticos del área geográfica, resultados de antibiogramas, uso de dosis elevadas, así como en pautas de 10-14 días de duración.
- Recomiendan en general dosis altas de los inhibidores de protones, haciendo especial hincapié en los niños pequeños (1,5-2,5 mg/kg/día).
- Los casos con doble resistencia a claritromicina y metronidazol o con antibiograma desconocido, deberán ser tratados con dosis altas de amoxicilina (máximo 1500 mg cada 12h).
- Insisten en la importancia de la adherencia al tratamiento para alcanzar altos niveles de erradicación, teniendo que informar de este hecho tanto a la familia como a los pacientes.

La infección por *Helicobacter pylori* es ampliamente reconocida como la principal causa de gastritis y úlceras en los pacientes pediátricos con epigastralgia recurrente

Los tests diagnósticos no invasivos para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, como el test del aliento con urea marcada con C13 o la detección de antígenos en heces (sobre todo con anticuerpos monoclonales) sirven para detectar la infección, pero no la presencia de enfermedad, por lo que el único medio reconocido para el diagnóstico de esta última es la endoscopia, y solo ante la demostración de enfermedad asociada al mismo, debemos indicar su tratamiento erradicador

Por último, comentar brevemente otros tipos de gastritis mucho menos frecuentes en la población pediátrica:

#### 1. Gastritis atrófica:

Aquella en la que existe una pérdida del tejido glandular de la mucosa gástrica. Se diferencian tres tipos fundamentales:

- A. Gastritis atrófica tipo A o anemia perniciosa: se afectan las glándulas oxínticas por la acción de anticuerpos anti-células parietales y anti-factor intrínseco; de localización en cuerpo y *fundus*; conlleva hipoclohidria con hipergastrinemia y anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12; asocian con frecuencia otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, diabetes y vitíligo.
- B. Gastritis atrófica tipo B o asociada a infección por *H. pylori*: excepcional en niños; de localización antral; con frecuencia se acompaña de metaplasia intestinal que predispone a desarrollar adenocarcinoma gástrico.
- C. Gastritis asociada a enfermedades autoinmunes: se diferencia de la tipo A por un infiltrado inflamatorio más intenso y persistente, sin hipergastrinemia; se localiza tanto en cuerpo como en antro.

Todas ellas conllevan un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias, precisando controles endoscópicos periódicos.

#### 2. Gastritis eosinofílica:

Pertenece al grupo de trastornos eosinofílicos gastrointestinales, los cuales son difíciles de caracterizar de forma aislada, ya que con frecuencia se trata de cuadros solapados con afectación variable de diferentes tramos del tracto digestivo.

Se define como la presencia de eosinofilia en mucosa gástrica sin causa sistémica que lo justifique. Se atribuye a una sensibilización mediada o no por IgE frente algún antígeno alimentario entre los que destacan las proteínas de leche de vaca, trigo, huevo y frutos secos.

Más frecuente durante el primer año de vida, con una presentación clínica muy variable, siendo el dolor abdominal, vómitos y hemorragia digestiva los síntomas predominantes. La eosinofilia en sangre periférica solo se objetiva en el 25-50% de los casos.

El tratamiento consiste en dietas de exclusión empíricas o basadas en pruebas alérgicas; en lactantes su usan sobre todo fórmulas extensamente hidrolizadas o elementales en casos no respondedores. En general, se considera que es un trastorno transitorio, con evolución y manejo similares a otras alergias.

## Tratamiento (Tabla II)

#### 1. Fármacos antiácidos:

Suelen combinar las sales de aluminio y de magnesio para evitar efectos secundarios (estreñimiento y diarrea respectivamente), se recomiendan al menos una hora después de las principales comidas y antes de acostarse, como alivio temporal de los síntomas.

#### 2. Fármacos antisecretores:

- Los antagonistas de los receptores H2. No interfiere en las técnicas diagnósticas frente al *H. pylori* por lo que puede administrarse hasta 48h antes.
- Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) descritos anteriormente.

#### 3. Fármacos citoprotectores:

El subcitrato de bismuto combina múltiples efectos además del citoprotector, efecto antiácido y capacidad de estimulación de prostaglandinas, moco y bicarbonato; además posee cierto efecto inhibitorio sobre el *H. pylori*, impidiendo su adherencia a la pared gástrica. Su uso en pediatría estaría fuera de ficha técnica (*off-label*).

#### 4. Fármacos erradicadores del *Helicobacter pylori*:

Con una terapia exitosa conseguiríamos tanto una disminución de los factores agresivos como una mejora de los factores defensivos. Debemos recordar que solo sería una indicación absoluta la confirmación endoscópica de una enfermedad ulceropéptica; en los casos de gastritis sin úlcera, se deberá individualizar cada caso sopesando con el paciente y la familia tanto los beneficios como los riesgos asociados al tratamiento, informando de que la desaparición del germen y la consiguiente curación de la gastritis no conllevarán necesariamente la resolución de sus síntomas.

Las gastritis atróficas conllevan un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias por lo que precisan controles endoscópicos periódicos

Los fármacos antiácidos, suelen combinar las sales de aluminio y de magnesio para evitar efectos secundarios (estreñimiento y diarrea respectivamente), se recomiendan al menos una hora después de las principales comidas y antes de acostarse, como alivio temporal de los síntomas

## Tema de revisión

Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera

La triple terapia sigue siendo la de elección como primera línea combinando un agente neutralizador de la acidez gástrica (IBP vs subcitrate de bismuto) y dos antibióticos ajustados a la sensibilidad de la cepa a tratar, con pautas cada 12h durante 10-14 días. A veces utilizamos las pautas del adulto, pero no en las pautas de primera línea, sino solo cuando fracasan estas, o cuando existen múltiples resistencias, y sin evidencia de utilidad en este grupo de edad.

## Prevención

Las recomendaciones fundamentales que deberemos transmitir a nuestros pacientes si queremos evitar tanto la aparición como la progresión de una gastritis serán las higiénico-dietéticas. Evitar todos aquellos alimentos que aumenten la acidez gástrica, dificulten el vaciamiento gástrico o favorezcan el reflujo gastroesofágico (cítricos, salsas, picantes, chocolates, café, grasas, etc.). Fraccionar las comidas al menos 4-5 al día. Y por supuesto evitar hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol.

Respecto a la infección por *H. pylori* sería recomendable insistir en aquellas medidas que eviten su transmisión persona a persona sobre todo en aquellas familias con algún familiar infectado o antecedentes de patología gástrica grave: extremar lavado de manos, no compartir utensilios, etc.

En último lugar, el futuro más prometedor de la prevención se encuentra en los diferentes ensayos clínicos con vacunas orales frente a *H. pylori* que se han venido realizando en humanos desde principios de este siglo. El último ensayo fue realizado en 2015 incluyendo población pediátrica, demostrando una eficacia del 65% a los tres años, siendo capaz de generar inmunización en ausencia de efectos adversos importantes. Este desarrollo científico tendría una importante repercusión sobre todo en aquellas poblaciones donde la infección sea endémica y las enfermedades asociadas tengan una alta prevalencia<sup>(19)</sup>.

Respecto a la infección por *H. pylori* sería recomendable insistir en medidas que eviten su transmisión persona a persona y están en marcha ensayos clínicos con vacunas orales

## Tablas y figuras

Tabla I. Signos y síntomas de alarma que sugieren otra etiología diferente a la ERGE

Signos y síntomas	Comentarios
<p><b>GENERALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Pérdida de peso</li> <li>— Letargia</li> <li>— Fiebre</li> <li>— Irritabilidad excesiva</li> <li>— Disuria</li> <li>— Inicio &gt; 6 meses, persistencia &gt; 12 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Patología variada incluyendo infecciones sistémicas</li> <li>— Puede sugerir ITU</li> <li>— Difiere del curso natural del RGE</li> </ul>
<p><b>NEUROLÓGICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Fontanela abombada, crecimiento rápido del perímetro craneal</li> <li>— Convulsiones</li> <li>— Macro o microcefalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Puede sugerir hipertensión intracraneal (hidrocefalia, tumores, meningitis...)</li> </ul>
<p><b>GASTROINTESTINALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Vómitos proyectivos persistentes</li> <li>— Vómitos nocturnos</li> <li>— Vómitos biliosos</li> <li>— Rectorragia</li> <li>— Diarrea crónica</li> <li>— Hematemesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Lactantes &lt; 2 meses descartar EHP</li> <li>— Puede sugerir hipertensión intracraneal</li> <li>— Descartar obstrucción intestinal</li> <li>— Múltiples etiologías</li> <li>— Puede sugerir FPIES</li> <li>— Potencialmente grave procede de tracto digestivo superior, debida o no a ERGE</li> </ul>
<p>ITU: infección tracto urinario. RGE: reflujo gastroesofágico. EHP: estenosis hipertrófica píloro. FPIES: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. ERGE: enfermedad por RGE.</p>	

Tabla II. Fármacos más utilizados en el tratamiento de ERGE y enfermedad ulceropéptica

Tipos	Dosificaciones	Presentaciones
1. <b>Antiácidos:</b>		
• Almagato	>12 a: 1-1,5 g / dosis (máx 8 g/día) 6-12 a: 0,25-0,5 ml de la suspensión/kg/dosis	Comprimidos masticables 500 mg Suspensión oral 1g/ 7,5ml Sobres de 1,5 g
2. <b>Antisecretores</b>		
• Antagonistas H2		
— Ranitidina	4-8 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 300 mg/día)	Fórmula magistral 5-10-15mg/ml; Amp.inyect 50mg/5ml
— Famotidina	0,5 mg/kg/día (máximo 40 mg/día)	Cápsulas 20 y 40 mg Comprimidos 10 mg
• IBP:		
— Omeprazol	1-2 mg/kg/día (entre 0,2-3,5 mg/ kg/ día, máximo 40 mg/12h frente a HP)	Cápsulas gastroresistentes 10, 20 y 40 mg
— Lansoprazol	15-30 mg/día (máximo 30 mg cada 12h frente a HP)	Cápsulas gastroresistentes y comprimidos bucodispersables 15 y 30 mg
— Esomeprazol	10-20 kg: 10 mg/día >20kg: 10-20 mg/día > 12 años: 20-40 mg/día (40mg cada 12h frente a HP)	Comprimidos 20 y 40 mg Sobres granulados gastroresistentes 10 mg
3. <b>Citoprotectores:</b>		
• Subcitrato de Bismuto	8 mg/kg/día en 2 dosis <35kg: 120 mg/12h >35kg: 240 mg/12h Dosis máxima: 240 mg/12h para HP	Comprimidos recubiertos 120 mg
4. <b>Antibióterrapia frente HP + IBP</b>		
• Amoxicilina	15-24kg: 500 mg/12h 25-34kg: 750 mg/12h >35kg: 1000 mg/12h Máximo: 1500 mg/12h	Presentaciones varias
• Metronidazol	15-24kg: 250 mg/12h 25-34kg: 500-250 mg/día >35kg: 500 mg/12h	Suspensión oral 125 mg/5 ml, Comprimidos 250 mg
• Claritromicina	Igual que el Metronidazol	Suspensión oral 125 mg/5 ml, Comprimidos 500 mg

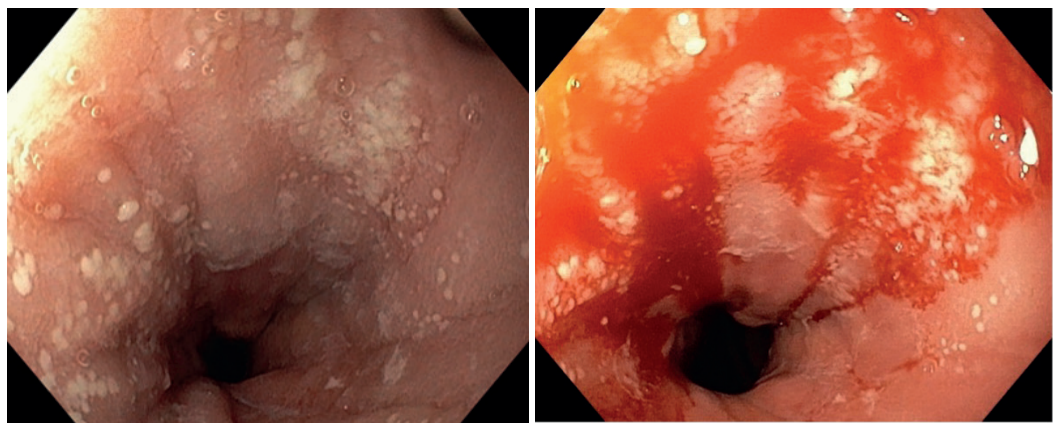
IBP: inhibidores de la bomba de protones. HP: *Helicobacter pylori*.



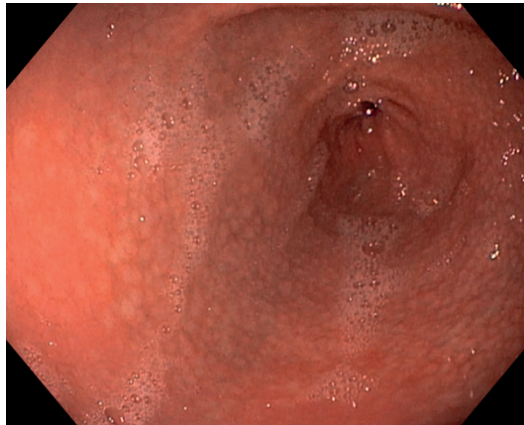
Tabla III. Clasificación de las gastritis/gastropatías en niños<sup>(17)</sup>

Erosivas y hemorrágicas	No erosivas
— Gastropatías por estrés	— Gastritis inespecífica
— Gastropatías neonatales	— Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
— Gastropatías traumáticas	— Gastritis de enfermedad de Crohn
— Gastropatías por AINEs y otras drogas	— Gastritis alérgica
— Gastropatía hipertensiva	— Gastropatía por inhibidores bomba de protones
— Gastropatía urémica	— Gastritis de la enfermedad celiaca
— Gastritis crónica varioliforme	— Gastritis de la enfermedad granulomatosa crónica
— Gastropatía biliar	— Gastritis por CMV/ Enfermedad de Menetrier
— Gastropatía por vasculitis	— Gastritis eosinofílica
— Gastropatía corrosiva	— Gastritis colágena
— Gastropatía inducida por ejercicio	— Enfermedad injerto contra huésped
— Gastropatía por radiación	— Anemia perniciosa
	— Gastritis de las enfermedades autoinmunes
	— Tumores
	— Linfoma gástrico asociado a tejido linfoide
	— Cistinosis
	— Gastritis flemonosa y enfisematosa, y otras gastritis infecciosas

Figuras 1 y 2. Esofagitis eosinofílica: exudados algodonosos y mucosa friable al roce del endoscopio



## Figura 3. Aspecto en empedrado de la mucosa antral (nodularidad)



## Bibliografía

- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 516-54.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. 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.
- Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastroesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *Br Med J.* 2015; 350: 7703.
- Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics.* 2009; 123 (3): 779.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154 (2): 150.
- Winter HS, MD. Up To Date. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. Última actualización Diciembre 2020.
- Armas H, Ferrer JP, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. Ergon, Majadahonda (Madrid) 2011; p. 163-77.*
- Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puig R, García Romero R et al (Grupo de Trabajo de Trastornos Gastrointestinales Eosinofílicos de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHN). Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr.* 2020; 92 (6): 376.e1-376.e10.
- Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335-58.
- Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrel B, Román E. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 210–216.
- Ramos E. Gastritis, úlcera y hemorragia digestiva. *Pediatr Integral.* 2015; XIX (2): 83-91.
- Martínez MJ. La infección por *Helicobacter pylori* en niños. En: López-Brea M, ed. *Helicobacter pylori. Retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento.* Barcelona: Prous Science; 1999. p. 219-230.
- Martínez MJ, Camarero C. Gastritis y enfermedad ulceropéptica. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. Ergon, Majadahonda (Madrid) 2011; p. 191-198.*
- Cilleruelo ML, Fernández S. Gastritis. *Úlcus gástrico y duodenal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHN-AEP. Ergon, Majadahonda (Madrid) 2010; p. 85-91.*
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1456-68.
- Blesa Baviera LC. Trastornos digestivos funcionales pediátricos. Criterios Roma IV. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017. Lúa Ediciones 3.0 (Madrid), 2017; p. 99-114.*
- Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and Gastropathy of Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29 (4): 378-94.
- Jones N, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 991-1003.
- Blanchard T, Czinn S. Identification of *Helicobacter pylori* and the evolution of an efficacious childhood vaccine to protect against gastritis and peptic ulcer disease. *Pediatric Res.* 2017; 81: 170-6.

## PREGUNTAS TIPO TEST

1. **¿Cuál de los siguientes fármacos no suele utilizarse en la terapia erradicadora de primera línea del *Helicobacter pylori*, en presencia de enfermedad gastroduodenal?**
  - a) Omeprazol
  - b) Procinéticos
  - c) Amoxicilina
  - d) Claritromicina
  - e) Metronidazol
  
2. **Indique la opción más útil en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica:**
  - a) Dietas de exclusión de posibles alérgenos
  - b) Budesonida deglutida
  - c) Inhibidor de la bomba de protones
  - d) Montelukast
  - e) a, b, y c son ciertas
  
3. **La enfermedad por reflujo gastroesofágico es más frecuente en todas las situaciones siguientes, excepto una. Señale la respuesta falsa:**
  - a) Infecciones de repetición
  - b) Prematuridad
  - c) Enfermedades pulmonares
  - d) Enfermedades neurológicas crónicas
  - e) Antecedentes familiares de reflujo gastroesofágico
  
4. **En relación con el tratamiento del reflujo gastroesofágico, señalar la respuesta correcta:**
  - a) Es útil la postura en decúbito prono ya que mejora el RGE
  - b) Podemos utilizar fórmulas antirregurgitación a largo plazo
  - c) Los procinéticos han demostrado utilidad en el reflujo crónico
  - d) Los inhibidores de la bomba de protones pueden utilizarse ya desde el primer mes de vida
  - e) Debemos fraccionar las tomas, y hacer tomas frecuentes
  
5. **Con respecto a la infección por *Helicobacter pylori* y sus medios de diagnóstico, señalar la respuesta correcta:**
  - a) Está indicada la realización de test incruentos para *H. pylori* en la anemia ferropénica recurrente
  - b) La gastritis más típica suele tener un patrón endoscópico de nodularidad antral
  - c) Debemos hacer tests incruentos para *H.pylori* en el dolor abdominal recurrente
  - d) Ante infección por *H. pylori*, está indicado siempre el tratamiento erradicador
  - e) La terapia de elección para su erradicación en niños es la terapia cuádruple

# Dolor abdominal crónico y recurrente

**I. Hidalgo Montes, M. Molina Arias.** Servicio Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital infantil La Paz.

**Fecha de recepción:** 14-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 28-41

## Resumen

El dolor abdominal crónico (DAC) supone un motivo de consulta muy frecuente, tanto a nivel de atención primaria, con una prevalencia del 23%, como en consultas de gastroenterología pediátrica. Estudios longitudinales prospectivos revelan que hasta el 24% de los adolescentes presentan DAC. Un hecho destacable es el aumento de la incidencia, no relacionada con organicidad, sino con el cambio en el estilo de vida de nuestros adolescentes en relación con la dieta, el aumento del estrés y la conflictividad de la vida moderna. El abordaje del DAC es un proceso que exige la colaboración del pediatra de Atención Primaria, el gastroenterólogo infantil, la familia y el entorno del niño. Con una adecuada anamnesis y exploración física podemos detectar la presencia de síntomas y/o signos de alarma que orienten hacia una causa orgánica que precise estudios complementarios o encuadrar el caso en alguna de las entidades clínicas reconocidas de dolor abdominal funcional (Roma IV) y así evitar estudios innecesarios. En el presente artículo se abordan las causas más frecuentes de DAC, fisiopatología, sintomatología, pruebas diagnósticas, así como su enfoque terapéutico.

**Palabras clave:** *Dolor abdominal crónico; Dolor abdominal recurrente; Dolor abdominal funcional; Adolescencia.*

## Abstract

Chronic abdominal pain (CAD) is a very frequent reason for consultation, both in the primary care setting, with a prevalence of 23%, and in pediatric gastroenterology consultations. Prospective longitudinal studies reveal that up to 24% of adolescents present CAD. A remarkable fact is the increase in its incidence, not related to organicity, but rather to lifestyle changes of adolescents in relation to diet, the increase in stress and conflict in modern life. The approach to CAD is a process that requires the collaboration between the Primary Care pediatrician, the pediatric gastroenterologist, the family and the adolescent's environment. With an adequate history taking and physical examination, we can detect the presence of symptoms and / or warning signs that guide towards an organic cause that requires complementary studies or categorize it in one of the recognized clinical entities of functional abdominal pain (Rome IV) and thus, avoid unnecessary studies. This article addresses the most frequent causes of CAD, pathophysiology, symptoms, diagnostic tests, as well as its therapeutic approach.

**Key words:** *Chronic abdominal pain; Recurrent abdominal pain; Functional abdominal pain; Adolescence.*

**Estudios longitudinales prospectivos revelan que entre el 13-38% de los niños y adolescentes presentan al menos un episodio de dolor abdominal semanal, y hasta en el 24%, este dolor se prolonga más de 8 semanas**

## Introducción

El término dolor abdominal recurrente fue definido por primera vez en 1958 por Apley y Naish. Dicha definición, aunque con algunos matices, se mantiene en la actualidad, como un síndrome caracterizado por la presencia de al menos 4 episodios de dolor abdominal episódico o continuo, durante un periodo de 2 meses, capaz de limitar las actividades diarias y funciones del paciente, con periodos intercrisis asintomáticos de origen orgánico o funcional. La prevalencia real del dolor abdominal en adolescentes es desconocida. Estudios longitudinales prospectivos revelan que entre el 13-38% de los niños y

adolescentes presentan al menos un episodio de dolor abdominal semanal, y hasta en el 24%, este dolor se prolonga más de 8 semanas<sup>(1)</sup>. Un hecho destacable es el aumento de la incidencia, no relacionada con organicidad, sino con el cambio en el estilo de vida de nuestros adolescentes en relación con la dieta, el aumento del estrés y la conflictividad de la vida moderna.

El dolor abdominal crónico supone un motivo de consulta muy frecuente, tanto a nivel de atención primaria, con una prevalencia del 23%, como en consultas de gastroenterología pediátrica. En un metaanálisis reciente de 58 estudios que incluían cerca de 200.000 pacientes, la prevalencia agrupada de trastornos gastrointestinales funcionales relacionados con el dolor abdominal fue de un 13,5% (IC 95% 11,8-15,3), siendo el más frecuente el síndrome de intestino irritable (8,8%), seguido de la dispepsia funcional (4,5%). Existe una mayor frecuencia del trastorno en niñas (relación 1,4:1). Entre los factores que aumentan la prevalencia, se encuentran, los trastornos psicológicos, el estrés y los eventos traumáticos de la vida, mientras que la edad y el nivel socioeconómico no están relacionados.

## Fisiopatología

El modelo bio-psicosocial (interacción entre factores genéticos, ambientales y psicoafectivos) explica el origen del dolor abdominal crónico. En el DAC, existe una disfunción del eje intestino-cerebro que comunica de forma bidireccional el sistema nervioso central y entérico. Además, en estos pacientes, existe una reactividad intestinal anómala frente a estímulos fisiológicos, nociceptivos y psicológicos estresantes. Esta reactividad intestinal anormal produce una disminución del umbral frente al dolor en respuesta a cambios en la presión intraluminal y a la presencia de hiperalgesia visceral<sup>(2)</sup>. Cualquier proceso intercurrente que curse con inflamación de la mucosa intestinal (infecciones, alergias alimentarias o enfermedades inflamatorias), así como las alteraciones en la microbiota intestinal pueden producir una sensibilización de los nervios aferentes, desencadenando la hiperalgesia visceral.

## Etiología

El dolor abdominal crónico engloba causas orgánicas y funcionales. La inmensa mayoría de los casos son de etiología no orgánica (85-95%). Solo el 5-15% de los casos tienen un origen orgánico identificable (Tabla I).

### Dolor abdominal funcional (DAF)

Se define según los criterios de Roma IV<sup>(3)</sup>. Se trata de un dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre solo durante eventos fisiológicos y que aparece al menos cuatro veces al mes, durante al menos 2 meses y que tras una evaluación apropiada, el dolor no puede ser explicado por otra causa médica. Los trastornos que cursan con dolor abdominal funcional (H2 según criterios de Roma IV) se clasifican de la siguiente manera:

#### H2a. Dispepsia funcional (DF)

Se caracteriza por la aparición de plenitud postprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico o acidez, al menos cuatro días al mes durante al menos dos meses. Se adoptan dos subtipos:

- Síndrome de distrés postprandial*: incluye plenitud postprandial y saciedad precoz que impiden terminar una comida habitual. La presencia de distensión del abdomen superior, náusea postprandial o eructos excesivos apoya el diagnóstico.
- Síndrome de dolor epigástrico*: dolor o acidez epigástricos que son suficientemente intensos para interferir en la actividad normal y que no se alivia con la defecación o la expulsión de gases. El papel de la endoscopia digestiva superior en la DF es incierto.

#### H2b. Síndrome de intestino irritable (SII)

Dolor abdominal al menos cuatro días al mes relacionado con la defecación asociado a cambios en el ritmo intestinal (frecuencia o consistencia) al menos durante dos meses. En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del mismo. Existen 4 subtipos: SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII con estreñimiento y diarrea y SII indefinido. El diagnóstico es clínico, no requiere pruebas complementarias, aunque cada vez se usa más la determinación de calprotectina fecal para valorar la inflamación intestinal.

#### H2c. Migraña abdominal

Se caracteriza por la aparición de episodios paroxísticos de dolor abdominal periumbilical en línea media o difuso, incapacitante que interfiere en la actividad habitual y que duran una hora o más, siendo

El modelo bio-psicosocial (interacción entre factores genéticos, ambientales y psicoafectivos) explica el origen del dolor abdominal crónico. Existe una disfunción del eje intestino-cerebro que comunica de forma bidireccional el sistema nervioso central y entérico

El dolor abdominal funcional (DAF) se trata de dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre solo durante eventos fisiológicos y que aparece al menos cuatro veces al mes, durante al menos 2 meses y que tras una evaluación apropiada, no puede ser explicado por otra causa médica. Se define según los criterios de Roma IV

Los trastornos que cursan con dolor abdominal funcional (H2 según criterios de Roma) se clasifican en: H2a Dispepsia funcional, H2b Síndrome del intestino irritable, H2c Migraña abdominal, H2d Dolor abdominal funcional - no especificado



este el síntoma más importante. Estos episodios son autolimitados y estereotipados, con intervalos asintomáticos entre los mismos. El dolor, además, se asocia con dos o más de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia o palidez. Para establecer el diagnóstico se deben cumplir todos los síntomas anteriormente expuestos, al menos en dos ocasiones en un periodo de seis meses. La presencia de pródromos y la mejora con tratamiento antimigrañoso apoya el diagnóstico.

### H2d. Dolor abdominal funcional no especificado

Dolor abdominal episódico o continuo que no ocurre solamente durante eventos fisiológicos al menos 4 veces al mes durante al menos 2 meses. Frecuentemente relatan síntomas somáticos extraintestinales inespecíficos que no necesariamente requieren exploraciones complementarias. A menudo requieren una evaluación diagnóstica limitada para una reafirmación parental.

Sin embargo, clasificar los cuadros en orgánicos y funcionales no es una tarea sencilla, ya que pueden coexistir factores físicos y psicológicos. El componente psicoafectivo es especialmente relevante en el DAC funcional. Estos pacientes suelen presentar un carácter tímido, introvertido, perfeccionista, y es frecuente que el dolor se desencadene tras estímulos emocionales. Existen con frecuencia alteraciones en la dinámica de relación familiar y antecedentes familiares de enfermedades crónicas digestivas, ansiedad o depresión, aunque también se han descrito síntomas de conversión y cuadros depresivos. Además, el dolor y la enfermedad pueden producir *per se*, ansiedad y angustia, sin que exista otro factor de estrés como causa primaria, lo que hace necesaria en ocasiones la colaboración de un psicólogo infantil. Además, debemos tener en cuenta la posibilidad de detectar circunstancias patológicas coincidentes en el paciente que pueden no ser la causa del dolor abdominal. Entre estas causas se encuentran:

Clasificar los cuadros en orgánicos y funcionales no es una tarea sencilla, ya que pueden coexistir factores físicos y psicológicos

No existe una relación causa-efecto demostrada entre la infección por *H. pylori* y el dolor abdominal crónico. Solo los pacientes "con úlcera demostrada" mediante estudio endoscópico deben ser tratados, por tanto se desaconseja la búsqueda rutinaria de la infección mediante métodos no invasivos

Si los síntomas de DAC son sugestivos de organicidad, está indicada la realización de una endoscopia digestiva alta, porque el objetivo es encontrar la causa del DAC, no la presencia del *H. pylori*

### Dolor abdominal crónico e infección por *H. Pylori*

La infección por *Helicobacter Pylori* (HP) es muy frecuente, con una prevalencia estimada en edad pediátrica del 20% en nuestro medio, llegando al 60% en países subdesarrollados. El nicho natural de HP es la mucosa gástrica. No todos los infectados por este germen desarrollan cambios histológicos sugestivos de gastritis crónica o úlcera, y a menudo están asintomáticos. La infección sintomática puede manifestarse por dolor de localización claramente epigástrica. En adultos la sintomatología es más vaga con sensación de plenitud postprandial, hinchazón, náuseas, eructos o vómitos. Los últimos datos aportados por el Registro Pediátrico Europeo (Grupo de trabajo de Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil [ESPGHAN] del 2018) según hallazgos endoscópicos de 934 pacientes con HP, revelaron que se trata de un proceso leve que produce con mayor frecuencia una gastritis crónica (14,6%) con una baja incidencia de úlcera péptica gástrica o duodenal (5,7%) en pacientes sintomáticos. No existe una relación causa-efecto demostrada entre la infección por *H. pylori* y el dolor abdominal crónico. Solo los pacientes "con úlcera demostrada" mediante estudio endoscópico deben ser tratados, por tanto se desaconseja la búsqueda rutinaria de la infección mediante métodos no invasivos (serología, test de urea espirada y determinación de antígeno de *H. pylori* en heces), debiendo reservarse estas pruebas para comprobar la erradicación tras el tratamiento; así como el tratamiento empírico tras la realización de test no invasivos.

La determinación indiscriminada implica un sobrediagnóstico y el consiguiente tratamiento empírico de pacientes asintomáticos que probablemente no requieren tratamiento, lo que ha contribuido al aumento de la resistencias antibióticas y, como consecuencia, a una disminución en la tasa de erradicación de este germen. Por tanto, si los síntomas de DAC son sugestivos de organicidad, está indicada la realización de una endoscopia digestiva alta, porque el objetivo es encontrar la causa del DAC, no la presencia del *H. pylori*.

### Parasitosis intestinal

La infestación por *Giardia Lamblia* puede producir dolor recidivante (según algunos autores, el *Blastocystis Hominis*, a pesar de ser un microorganismo comensal, puede producir dolor abdominal recidivante en contexto de sobrecrecimiento). El dolor suele ser referido en la zona duodenal-periumbilical en forma de crisis, más frecuentemente después de las comidas. La infestación por *Giardia Lamblia*, puede ir acompañada de diarrea e intolerancia secundaria y transitoria a la lactosa. El *Blastocystis Hominis* no produce diarrea, y puede ir acompañado de eosinofilia. El diagnóstico se determina mediante examen parasitológico de las heces. El tratamiento consiste en metronidazol 30 mg/kg/día en dos tandas de 7 días. Como alternativa podemos emplear tinidazol 50 mg en dosis única, o espiromicina 50-100 mg/kg/24 horas, ambos en dos tandas de 7 días. Otro tipo de parasitosis frecuente en nuestro entorno, como los *Oxiuros*, no se acompañan de DAC, por lo que no deben formar parte de nuestra sospecha diagnóstica.

## Enfermedad celíaca

Es una enfermedad bien conocida y de diagnóstico creciente. Puede manifestarse con dolor abdominal difuso, hiporexia y pérdida de peso, alteración del ritmo deposicional y astenia. La determinación de anticuerpos antitransglutaminasa (ATGt) de clase IgA es el método serológico de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, puesto que tiene un elevado valor predictivo, alta sensibilidad y especificidad. El tratamiento consiste en la exclusión del gluten de la dieta de manera estricta y de por vida.

## Intolerancia al gluten e intolerancia a almidones

Se manifiesta con síntomas de “disconfort” intestinal referido como: aerofagia, flatulencia, dolor/distensión abdominal o diarrea que relacionan con la ingesta de gluten. Las pruebas bioquímicas excluyen la enfermedad celíaca y la alergia al gluten o a las prolaminas de los diferentes cereales. La biopsia intestinal descarta la enteropatía; sin embargo, los síntomas son dosis dependiente y mejoran al suprimir los cereales de la dieta. Los mecanismos de dicha intolerancia al gluten no son conocidos y el tratamiento al igual que en la enfermedad celíaca consiste en eliminar el gluten de la dieta. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la intolerancia a los almidones de los cereales, en general. La sintomatología, en estos casos, es debida a la presencia de almidones y productos de la digestión de los mismos, no absorbidos por el intestino de individuos sanos. El diagnóstico se efectuará mediante la prueba del hidrógeno espirado (test del aliento) que demuestra dicha fermentación. Una dieta de exclusión de cereales “pre-congelados” y, en general, un descenso en el consumo de cereales, mejora espectacularmente los síntomas de estos pacientes.

## Síndrome de hiperproliferación bacteriana

Nivel anormalmente alto de población microbiana asociado al cambio de la ecología habitual. El riesgo de desarrollar DAC por sobrecrecimiento aumenta después de una infección gastrointestinal bacteriana, toma de antibióticos o dietas muy ricas en hidratos de carbono no digeridos (fructosa, sorbitol, almidones cristalizados). Por lo general, produce distensión, dolor abdominal y despeños diarreicos. La sospecha clínica se confirma con el test del aliento, empleando lactulosa o glucosa como sustrato. El tratamiento consiste en una descontaminación bacteriana, con metronidazol, rifaximina, cotrimoxazol u otro tipo de antibiótico<sup>(4)</sup>.

## Estreñimiento

Trastorno frecuente en la infancia, responsable de aproximadamente el 5% de las consultas pediátricas ambulatorias y de un 18-25% de las consultas en las unidades de gastroenterología pediátrica. El dolor abdominal suele ser frecuente a lo largo del día, en forma de molestia vaga o dolor cólico asociado a dificultad para la evacuación. La causa del dolor son las heces duras y voluminosas. Con la anamnesis y la palpación abdominal de fecalomas se puede establecer el diagnóstico sin precisar pruebas complementarias. La resolución del estreñimiento y la consecuente desaparición de las molestias confirmarán definitivamente el diagnóstico. La aplicación de medidas dietéticas con alimentos ricos en fibra puede ser un coadyuvante, pero rara vez, solucionan por sí solas el problema. Numerosos estudios avalan la eficacia del polietilenglicol (PEG) 3350, con electrolitos y sin electrolitos, (Movicol® y Casenlax®) en el tratamiento del estreñimiento crónico y la impactación fecal en niños. No existe una dosis establecida para el PEG y las dosis efectivas de mantenimiento empleadas por los diferentes autores oscilan entre 0,4-0,8 g/kg/día; si bien, las dosis de desimpactación son más elevadas (alrededor de 1,5 g/kg/día) en el plazo máximo de una semana (media de 5 días).

## Adenitis mesentérica

Inflamación de los ganglios linfáticos de la membrana que conecta el intestino con el mesenterio. Suele presentarse tras una infección intestinal u otro tipo de infecciones víricas generales. Una vez pasado dicho cuadro, persiste el dolor abdominal, a menudo, referido en hipogastrio. El diagnóstico es ecográfico y su tratamiento con antiinflamatorios/analgésicos tipo AINE, mientras dure la sintomatología y la ecografía nos confirme la desaparición.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Debemos sospecharla cuando un paciente presente: dolor abdominal, febrícula, pérdida de peso, anorexia y deposiciones anormales, líquidas, o con moco o sangre. Estos pacientes presentan elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR, ferritina y trombocitosis) y calprotectina fecal. El DAC en estos pacientes puede derivarse igualmente a zona de hipogastrio. Ante la sospecha, estos pacientes deben ser urgentemente remitidos al especialista para completar el estudio.

En la intolerancia al gluten e intolerancia a almidones, una dieta de exclusión de cereales “pre-congelados” y, en general, un descenso en el consumo de cereales, mejora espectacularmente los síntomas de estos pacientes

Numerosos estudios avalan, la eficacia del polietilenglicol (PEG) 3350, con electrolitos y sin electrolitos, en el tratamiento del estreñimiento crónico y la impactación fecal en niños

Se sospechará enfermedad inflamatoria intestinal cuando un paciente presente: dolor abdominal, febrícula, pérdida de peso, anorexia y deposiciones anormales, líquidas, o con moco o sangre

## Diagnóstico

El abordaje del DAC es un proceso que exige la colaboración del pediatra de Atención Primaria, el gastroenterólogo infantil, la familia y el entorno del niño<sup>(1)</sup>. Se debe establecer una hipótesis diagnóstica sin prisa, después de haber valorado todos los elementos implicados mediante una historia clínica exhaustiva que investigue factores orgánicos y psicoemocionales, así como una exploración física orientada.

### Anamnesis y exploración física

Una historia clínica cuidadosa es la principal herramienta para la orientación diagnóstica, la selección de pruebas complementarias y la valoración de la conducta a seguir. Una correcta anamnesis exige una relación de confianza entre el pediatra, el adolescente y sus padres, que permita reconocer el dolor como real, independientemente de su origen orgánico o funcional. Hay que escuchar atentamente para desentrañar la preocupación principal (el dolor puede ser el motivo de consulta aparente y el aislamiento social o la fobia escolar el motivo oculto)<sup>(5)</sup>. En la anamnesis se debe preguntar por antecedentes familiares, antecedentes médicos, quirúrgicos y psicosociales (Tabla II).

Se debe realizar una exploración física completa con especial atención en la antropometría y el estado nutricional, exploración abdominal y rectal.

Existen unos síntomas y signos de alarma cuya presencia sugiere origen orgánico y la necesidad de estudios complementarios orientados (Tabla III). Asimismo, existen unos indicadores de riesgo psicosocial (Tabla IV) que pueden influir en el manejo y evolución del dolor abdominal crónico.

Con una adecuada anamnesis y exploración física podemos detectar la presencia de síntomas y/o signos de alarma que orienten hacia una causa orgánica que precise estudios complementarios o encuadrarlo como dolor abdominal funcional y así evitar estudios innecesarios.

Se intentará tranquilizar a la familia y, en algunos casos seleccionados, se planteará una prueba terapéutica empírica que dependerá de cada situación. Si el cuadro clínico persiste, se realizarán unas pruebas diagnósticas de primer nivel (Tabla V) que servirán para establecer el diagnóstico de presunción de algunas patologías orgánicas. Por otra parte, en función de los síntomas y en casos seleccionados, la respuesta a un tratamiento empírico puede confirmar el diagnóstico. Si, a pesar de ello, el dolor abdominal persiste con normalidad de las exploraciones complementarias antes citadas y sin ningún signo o síntoma de organicidad, se valorará la derivación a consulta de Salud Mental (teniendo en cuenta los indicadores de riesgo psicosocial) y/o consulta de Gastroenterología Pediátrica, donde se valorará la realización de otras pruebas (Tabla VI).

## Tratamiento

Si tras una evaluación médica cuidadosa se establece el diagnóstico de una causa orgánica, se indicará el tratamiento específico para esa etiología. Pero si tras realizar un abordaje adecuado se concluye que el DAC es compatible con un cuadro funcional, se debe informar al paciente y a la familia de que el objetivo realista del tratamiento es una mejoría en la calidad de vida del paciente, con recuperación de la actividad habitual, no la desaparición completa del dolor. Debemos explicar de forma sencilla las características benignas del cuadro para disminuir la ansiedad del paciente y de sus padres, lo que influirá favorablemente en el pronóstico. Lo ideal es establecer un plan conjunto con recomendaciones generales, corrección de errores en la dieta, evitando desencadenantes y refuerzos del problema y normalizar la vida diaria del adolescente lo que favorecerá el adecuado control del dolor. Si los síntomas persisten de modo continuo o con intensidad moderada-grave interfiriendo en la calidad de vida del paciente a pesar de las medidas anteriores, estarían indicadas intervenciones terapéuticas dietéticas específicas, farmacológicas o biopsicosociales, aplicadas con criterios individuales. En algunos casos complejos el manejo debería ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, cuando estuviera disponible, para abordar todos los factores que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad.

### Tratamiento dietético

La evidencia sobre la eficacia de las intervenciones dietéticas es baja. Se recomienda una dieta variada y equilibrada, corregir los errores dietéticos detectados (en la dispepsia funcional se recomienda hacer comidas frecuentes pero de menor cantidad y evitar alimentos ricos en grasa, comida picante y bebidas carbonatadas o con cafeína, alcohol; y en el DAF no especificado se recomienda reducir el consumo de alimentos flatulentos que favorezcan el espasmo intestinal) y evitar toda restricción dietética innecesaria que pueda suponer riesgos carenciales, que son mayores en la adolescencia<sup>(6)</sup>.

Con una adecuada anamnesis y exploración física podemos detectar la presencia de síntomas y/o signos de alarma que orienten hacia una causa orgánica que precise estudios complementarios o encuadrarlo como dolor abdominal funcional y así evitar estudios innecesarios

En casos complejos el manejo debería ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, para abordar todos los factores que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad

En los últimos años hay una tendencia social a la supresión de alimentos en la dieta por sospecha de intolerancias alimentarias (leche de vaca, gluten, lactosa, etc.) sin evidencia objetiva que apoye esta etiología. De modo individualizado, se puede recomendar disminuir razonablemente la ingesta de alimentos que se hayan objetivado como desencadenantes de la sintomatología:

### Lactosa

La intolerancia parcial a la lactosa o hipolactasia tipo adulto es relativamente frecuente en adolescentes y adultos, sobre todo en algunos grupos étnicos. Existe una disminución de la actividad lactásica en mayores de 3 años. Para considerar esta posible etiología deben existir síntomas característicos (dolor y distensión abdominal, flatulencia, diarrea, náuseas) y una relación temporal con la ingesta de alimentos ricos en lactosa. Actualmente no existen pruebas para recomendar una dieta sin lactosa de forma empírica en pacientes con dolor abdominal crónico. Esta dieta puede tener un posible papel en casos de SII-diarrea<sup>(7)</sup>. Se debe indicar una restricción estricta de lactosa en la dieta para comprobar desaparición de los síntomas seguida de reintroducción/provocación con recaída clínica para asegurar el diagnóstico. De modo mantenido se indicará una restricción variable de lactosa en la dieta de modo individual, permitiendo la ingesta de lácteos fermentados generalmente bien tolerados.

### Fructosa

La intolerancia a la fructosa, monosacárido presente en numerosos alimentos vegetales, tiene una fisiopatología similar a la intolerancia parcial a la lactosa. Se recomienda realizar una dieta con restricción de alimentos ricos en fructosa libre y fraccionar las cantidades en varias tomas al día, lo que mejora su tolerancia<sup>(8)</sup>.

### FODMAPs

Se trata de componentes de la dieta (acrónimo de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles (Tabla VII)) no absorbibles en el intestino, fermentables y con capacidad osmótica, que generarían gas y atraerían agua a la luz intestinal. Diversos estudios han demostrado que una dieta baja en FODMAPs puede mejorar los síntomas en pacientes seleccionados con SII<sup>(7,9)</sup>. Sin embargo, el posicionamiento de esta dieta en el algoritmo del SII en los adolescentes no está aún establecido. Se puede intentar de forma individualizada cuando fallan otras medidas y en el ámbito de la atención especializada, por su dificultad y complejidad.

### Fibra

Los resultados sobre la eficacia de suplementar la dieta con fibra, tanto soluble (mucílago de *psyllium*, cáscara de ispaghula, goma guar parcialmente hidrolizada, fructooligosacáridos, oligosacáridos, poliacarbofilas cálcicas) como insoluble (salvados: trigo, maíz; semillas de linaza), son débiles y no concluyentes (posible utilidad del *psyllium* en casos de SII sin estreñimiento (estudios en adultos))<sup>(10,11)</sup>. Un aporte adecuado es imprescindible en niños con tendencia al estreñimiento, pero su exceso en la dieta puede aumentar la formación de gas intestinal y la consiguiente distensión abdominal, lo que favorece el espasmo doloroso.

## Tratamiento farmacológico

Existe escasa evidencia en la literatura científica sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en los trastornos gastrointestinales funcionales en adolescentes, con muy pocos ensayos clínicos de calidad. Se trata de un tratamiento sintomático, indicado en caso de síntomas de gran intensidad con repercusión social/familiar. La elección del fármaco debe estar basada en el subtipo clínico y en el síntoma predominante del cuadro<sup>(12)</sup>. La duración del tratamiento ha de ser limitada, evitando tratamientos prolongados y se debe suspender si no existe respuesta adecuada.

### H2a. Dispepsia funcional

- Si el síntoma predominante es el dolor epigástrico o la pirosis, se puede realizar prueba terapéutica con **inhibidores de la secreción ácida**. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis de 1 mg/kg/día durante un mínimo de 14 días, son más eficaces que los antiH2.
- Si los síntomas predominantes son las náuseas, aerofagia o saciedad precoz se puede valorar el uso de **procinéticos** (domperidona), con eficacia moderada.
- La **ciproheptadina** puede ser un tratamiento eficaz y seguro para tratar los síntomas dispépticos.
- El uso de **antidepresivos** a dosis bajas ha demostrado eficacia moderada. Solo un ensayo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram) ha demostrado disminuir el dolor<sup>(13)</sup>.

En los últimos años hay una tendencia social a la supresión de alimentos en la dieta por sospecha de intolerancias alimentarias (leche de vaca, gluten, lactosa, etc.) sin evidencia objetiva que apoye esta etiología

Un aporte adecuado de fibra es imprescindible en niños y adolescentes con tendencia al estreñimiento, pero su exceso en la dieta puede aumentar la formación de gas intestinal y la consiguiente distensión abdominal, lo que favorece el espasmo doloroso

Existe escasa evidencia sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en los trastornos gastrointestinales funcionales en adolescentes, con muy pocos ensayos clínicos de calidad

La terapia con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) a dosis bajas, a menudo se considera en casos difíciles, aunque faltan datos convincentes<sup>(14)</sup>.

- Existen datos prometedores sobre la utilización de la **estimulación eléctrica del estómago** para pacientes pediátricos con dispepsia funcional grave refractaria al tratamiento farmacológico.

### H2b. Síndrome de Intestino Irritable

Existen numerosos estudios en adultos que muestran un efecto beneficioso del tratamiento con probióticos respecto a placebo en distintos síntomas (dolor abdominal, diarrea,...) así como en índices clínicos de gravedad

- **Probióticos:** La flora intestinal en personas con DAF es distinta respecto a la de la población general. Existen numerosos estudios en pacientes adultos que muestran un efecto beneficioso del tratamiento con probióticos respecto a placebo en distintos síntomas (dolor abdominal, diarrea,...) así como en índices clínicos de gravedad<sup>(12-15)</sup>. El tratamiento utilizado en estos estudios es muy heterogéneo, se han utilizado diferentes cepas, únicas o en asociación, en distintas dosis y con una duración variable del tratamiento, lo que dificulta hacer recomendaciones claras sobre el uso de una determinada cepa o dosis. En niños el *Lactobacillus GG* (dosis de 3 x 10<sup>9</sup> a 10<sup>10</sup> y duración entre 4 y 12 semanas) es el más estudiado. Ha demostrado eficacia en el SII con respuesta clínica favorable respecto a placebo aunque con un nivel de evidencia bajo. A efectos prácticos se podría valorar el uso de LGG en niños con SII con predominio de diarrea, sobre todo si los síntomas se han exacerbado tras un episodio de gastroenteritis. El *Lactobacillus reuteri DSM 17938* ha demostrado una eficacia moderada en la disminución de la intensidad y frecuencia del dolor a medio plazo. Escasas pruebas del beneficio de *VSL#3* y mezclas de *bifidobacterias*. Se necesitan más estudios con metodología rigurosa.
- **Ciproheptadina:** antihistamínico clásico utilizado habitualmente para la profilaxis de la migraña. Ha demostrado una elevada eficacia en la resolución completa de los síntomas (72,8%) en todos los subgrupos estudiados con dolor abdominal funcional (dispepsia, SII, DAF no especificado y migraña abdominal)<sup>(16)</sup>. Este efecto puede relacionarse con su acción antiserotoninérgica y leve acción anticolinérgica. En general es bien tolerado, con somnolencia y ganancia de peso como efectos secundarios más frecuentes.

### H2c. Migraña Abdominal

- **Propranolol:** beta-bloqueante eficaz en la reducción del número de episodios e intensidad del dolor abdominal en pacientes con migraña abdominal a dosis de 1-2mg/kg/día entre 3 y 6 meses. Está contraindicado en pacientes con arritmias, asma, diabetes, depresión e hipotiroidismo.
- **Ciproheptadina:** ver apartado SII.
- **Flunarizina:** bloqueante de los canales de calcio con eficacia en la profilaxis de episodios migrañosos. A dosis de 7,5 mg/día disminuye la frecuencia e intensidad de los episodios de cefalea y de dolor abdominal. Su uso podría considerarse en pacientes con migraña abdominal y cefalea asociada.
- **Pizotifeno:** acción antiserotoninérgica y antihistamínica. Existe un ensayo clínico doble ciego frente a placebo a dosis de 0,25 mg/día, que demuestra eficacia en la reducción del número de episodios e intensidad del dolor en pacientes con migraña abdominal, con buena tolerancia al tratamiento. El estudio es de 1995 y con solo 16 niños, sin encontrarse estudios más actuales. Actualmente es poco utilizado en nuestro medio.
- **Sumatriptán:** los triptanes son agonistas serotoninérgicos con eficacia demostrada en las crisis agudas de migraña. Hay descritos casos pediátricos esporádicos en los que los síntomas de migraña abdominal remiten con la administración intranasal de sumatriptán. Sin embargo, no existe evidencia para recomendar la utilización de este fármaco en la crisis aguda de migraña abdominal.
- **Topiramato, valproato sódico:** utilizados en la profilaxis de la migraña, no existen estudios en los que se hayan usado para la migraña abdominal.

### H2d. Dolor abdominal funcional no especificado

- **Espasmolíticos** (mebeverina<sup>(17)</sup>, trimebutina, hiosciamina, bromuro de otilonio). Producen relajación de la musculatura intestinal. Son eficaces en disminuir la contractilidad de base y postprandial. Eficacia no demostrada.



- **Antidepresivos** (amitriptilina, imipramina). Tienen propiedades analgésicas, independientemente de la mejoría del estado anímico que producen. Los antidepresivos tricíclicos, debido a sus propiedades anticolinérgicas, enlentecen el tránsito intestinal, por lo que deben ser usados con precaución en pacientes con estreñimiento. Deben iniciarse a dosis bajas y se debe esperar al menos 3-4 semanas antes de incrementar la dosis. En niños no han demostrado los efectos beneficiosos de forma tan evidente como en los adultos<sup>(14)</sup>. Usar con precaución, en casos muy seleccionados.
- **Ciproheptadina**: *ver apartado SII*.
- **Citalopram**: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Un ensayo clínico, con limitaciones metodológicas, en pacientes de entre 6 y 18 años a dosis de 20 mg/día durante 4 semanas demostró reducir la intensidad del dolor frente a placebo, con buena tolerancia<sup>(13)</sup>.

## Abordaje psicológico (intervención psicosocial)

El abordaje psicoterapéutico del dolor abdominal dispone de un arsenal de técnicas que van desde la psicoterapia a la relajación y la hipnosis o los psicofármacos<sup>(5)</sup>. Estas terapias han demostrado ser eficaces en el tratamiento del DAF, ya que reducen los síntomas, disminuyen el número de episodios y mejoran la calidad de vida. Sin embargo, con frecuencia, no están disponibles por el alto coste, la escasez de terapeutas así como el rechazo inicial socio-familiar al abordaje psicológico, negando la existencia de una etiología psicosocial en los síntomas de sus hijos.

Para iniciar el abordaje psicológico es necesario conocer las características del entorno familiar, composición, estructura y naturaleza de las relaciones familiares y la esfera clínico-psicológica del paciente, incluyendo algunos aspectos como el rendimiento escolar y las relaciones sociales<sup>(5,12)</sup>. Con esta entrevista inicial podemos identificar algunos factores estresantes que puedan estar provocando ansiedad ambiental y consecuentemente realizar también un abordaje familiar para reducir el estrés. Existen múltiples estudios que nos confirman la influencia de los eventos estresantes en la presencia del dolor funcional<sup>(5,12,18)</sup>. Algunos de los más frecuentes en la práctica clínica diaria y sobre los que hay más estudios son: la separación conyugal conflictiva, muerte o enfermedad de alguno de los progenitores o familiar cercano, cambios de residencia o de centro escolar, rasgos de personalidad neuróticos en los progenitores, exceso de exigencia y/o perfeccionismo en el menor, incordio escolar, ansiedad ante el rendimiento académico por dificultades de aprendizaje o retrasos madurativos, nacimiento reciente de un hermano... Si tras la evaluación diagnóstica encontramos comorbilidad psicopatológica o alguno de los estresores vitales mencionados, hemos de intervenir sobre ellos de manera prioritaria para que el tratamiento del dolor sea exitoso. Cualquier intervención en este sentido debe basarse en un clima de confianza y apego seguro del niño y su familia con el profesional sanitario, ya que sin este vínculo previo el riesgo de fracaso terapéutico es elevado. Puede realizarse en formato grupal o individual, dependiendo de las características y edad del paciente.

La terapia cognitivo-conductual y la hipnoterapia son las que han demostrado mayor eficacia en el control del dolor a corto/largo plazo y en la disminución del número de episodios:

### Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Opción eficaz de tratamiento en pacientes con dolor abdominal recurrente y síndrome de intestino irritable. Suele ser el tratamiento psicológico de elección. El objetivo de la TCC es reconocer y cambiar actitudes, cogniciones y comportamientos que pueden desempeñar un papel en el origen y el mantenimiento de los síntomas. Varios estudios han demostrado que la TCC reduce el número de episodios de dolor abdominal y la intensidad de los mismos, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, parece resultar beneficioso en el ámbito familiar con una mejor actitud del paciente y los familiares hacia el dolor<sup>(12)</sup>. Además, los pacientes que han recibido TCC presentan menos síntomas de ansiedad o depresión en comparación con aquellos que reciben terapia estándar. Sin embargo, los resultados a medio plazo son controvertidos.

Una alternativa es el **tratamiento cognitivo conductual por Internet**: Se trata de un sistema de tratamiento a distancia, monitorizado por el especialista. Existen pocos estudios, con resultados preliminares favorables en la mejoría de la calidad de vida, la disminución de la ansiedad relacionada con los síntomas y la mejoría de la respuesta parental; sin embargo, no parece obtener resultados beneficiosos sobre la intensidad de dolor, la incapacidad post-tratamiento, la depresión o la ansiedad a medio plazo<sup>(19,20)</sup>.

El abordaje psicoterapéutico del dolor abdominal dispone de un arsenal de técnicas que van desde la psicoterapia a la relajación y la hipnosis o los psicofármacos

La terapia cognitivo-conductual y la hipnoterapia son las que han demostrado mayor eficacia en el control del dolor a corto/largo plazo y en la disminución del número de episodios

### Hipnoterapia

La hipnoterapia (ya sea a través de sesiones individuales o grupales con terapeutas experimentados o con autoejercicios a partir de un CD) ha demostrado disminuir la frecuencia y la intensidad del dolor, así como lograr un estado de mayor calma y una disminución de la tensión nerviosa<sup>(12)</sup>.

### Técnicas basadas en la atención plena. *Mindfulness*

Es una práctica que enseña a las personas a sentir el dolor sin asociarlo a los pensamientos ansiógenos que suele generar. Este tipo de técnicas suelen ir incluidas en programas más amplios de mínimo 8 semanas (MBSR). Ha demostrado ser efectiva para tratar el dolor crónico en adultos.

### Respiración profunda o diafragmática

La técnica consiste en enseñar al adolescente a realizar inspiraciones y espiraciones a un ritmo más lento de lo habitual y utilizando el abdomen. Permite al adolescente relajarse cuando aparece el dolor o disminuir su intensidad en momentos agudos, así como prevenir una crisis de ansiedad asociada a dicho dolor.

### Relajación muscular progresiva de Jacobson

Esta técnica ayuda a relajar la musculatura voluntaria como medio para alcanzar mayor calma interior. Es utilizada para el manejo de la ansiedad excesiva así como para facilitar la conciliación del sueño. Se trata, además, de una técnica indirecta de manejo del dolor, que se consigue a largo plazo y como consecuencia de la distensión muscular abdominal.

### Distracción

El objetivo de la distracción es captar la atención, manteniendo el pensamiento ocupado y alejado del dolor. Los elementos para retener la atención han de ser adecuados a la edad y grado de madurez del paciente. Parece influir sobre el dolor al contribuir a una mayor relajación, disminuyendo la tensión. Ejemplos de distracción son: música, contar números, fijar la mirada, presionar con los dedos, hablar sobre lugares favoritos, ver la televisión, juegos interactivos, etc.

### Técnicas de visualización

Es una técnica que busca disminuir la activación fisiológica y conseguir un estado de relajación profunda. El ejercicio consiste en guiar al paciente a través de la imaginación de escenas agradables al mismo tiempo que practica la respiración profunda. Con esta técnica conseguimos que se establezca un periodo libre de dolor o, si este permanece, que sea poco intenso. El adolescente puede controlar mejor su dolor y la ansiedad asociada a él.

### Otras medidas de tratamiento

Hasta un 40% de los pacientes con dolor abdominal crónico recurren a algún método alternativo como la osteopatía, estimulación nerviosa eléctrica percutánea (útil en el dolor abdominal muscular), yoga<sup>(21)</sup>, *biofeedback*, aromaterapia, masajes, acupuntura, homeopatía, quiropraxis. No hay pruebas de la eficacia de ninguno de estos métodos, que además pueden producir efectos adversos e interferir con los tratamientos convencionales.

Es importante destacar, además que el 41% de los niños mejoran con placebo y hasta en el 17% desaparece el dolor<sup>(22)</sup>.

### Medicina complementaria/alternativa

#### Productos de herbolario: aceite de menta:

Se trata de un agente antiespasmódico natural con numerosos estudios que avalan su eficacia en edad pediátrica<sup>(23,24)</sup>. Produce relajación del músculo liso, modulación de la sensibilidad visceral, efecto antimicrobiano y modulación del estrés psicosocial. Algunos autores recomiendan el uso de este fármaco en forma de cápsulas con cubierta entérica durante 2-4 semanas como tratamiento de elección. La falta de regulación hace que no todos estos productos lleven una cubierta adecuada sobre la menta, haciendo que esta se libere en el estómago y origine pirosis como efecto secundario.

Hasta un 40% de los pacientes con DAC recurren a algún método alternativo: osteopatía, estimulación nerviosa eléctrica percutánea, yoga, aromaterapia, masajes, acupuntura, homeopatía, quiropraxis... No hay pruebas de su eficacia y además pueden producir efectos adversos e interferir con los tratamientos convencionales

## Conclusiones

Establecer el tratamiento más adecuado para el DAC en pacientes adolescentes es complicado, ya que se disponen de escasos estudios en esta población, siendo los mismos, además, de mala calidad metodológica. Por otro lado la fisiopatología del proceso no está bien definida y existe un efecto placebo importante. Es preciso una estrategia holística de manejo del niño y la familia. La restricción de azúcares, la suplementación con fibra o la dieta FODMAPs no ha demostrado ser eficaz en el control del dolor en estos pacientes. Permanece por aclarar la verdadera eficacia de los fármacos para el tratamiento de los trastornos funcionales gastrointestinales en niños. Existen pruebas que sugieren la eficacia de los probióticos, aunque queda pendiente por aclarar la eficacia relativa de las diferentes cepas y dosis; el tratamiento cognitivo-conductual y la hipnoterapia. No obstante se necesitan más ensayos con metodología correcta.

## Tablas y figuras

Tabla I. Causas orgánicas de dolor abdominal crónico

Dolor abdominal tipo dispepsia	Dolor abdominal periumbilical tipo cólico (con/sin alteración del ritmo intestinal)
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Reflujo gastroesofágico</li> <li>— Enfermedad ulcero-péptica</li> <li>— Gastritis infecciosas</li> <li>— Esofagitis eosinofílica</li> <li>— Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>— Alteraciones de la motilidad (gastroparesia, pseudoobstrucción duodenal, disquinesia biliar...)</li> <li>— Pancreatitis crónica</li> <li>— Colecistopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Enfermedad celiaca</li> <li>— Intolerancia a hidratos de carbono</li> <li>— Estreñimiento</li> <li>— Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>— Infecciones intestinales (Yersinia, parásitos)</li> <li>— Adenitis mesentérica</li> <li>— Gastroenteropatías eosinofílicas</li> <li>— Malrotación o invaginación intestinal</li> <li>— Adherencias postquirúrgicas</li> <li>— Divertículo de Meckel</li> <li>— Trastornos vasculares púrpura de Schölein-Henoch</li> <li>— Obstrucción ureteropélvica, urolitiasis</li> <li>— Porfiria aguda intermitente</li> <li>— Patología ginecológica (endometriosis, dismenorrea, quiste ovárico, hematócolpos)</li> <li>— Fármacos</li> </ul>

Tabla II. Datos fundamentales historia clínica

— Antecedentes familiares (enf. digestivas, psiquiátricas)
— <b>Antecedentes médicos, quirúrgicos y psicosociales del adolescente</b>
— Características del dolor: forma de comienzo, tiempo evolución, frecuencia, intensidad, localización, horario y duración de los episodios, relación del mismo con eventos fisiológicos (comer, defecar, emociones...)
— <b>Síntomas asociados: náuseas/vómitos, saciedad precoz, distensión abdominal, pirosis, alteración del ritmo deposicional, fiebre, síntomas genitourinarios, cefalea, aftas, lesiones cutáneas, artralgias...</b>
— Hábitos alimentarios
— <b>Aspectos psicosociales (paciente y familia): carácter, comportamiento, hábito de sueño, limitaciones, beneficios...</b>

Tabla III. Síntomas y signos de alarma

— <b>Dolor persistente en hipocondrio derecho o fosa iliaca derecha</b>
— Cambios en el ritmo o características de las deposiciones
— <b>Hemorragia gastrointestinal</b>
— Vómitos persistentes
— <b>Disfagia/odinofagia</b>
— Artritis-artralgia
— <b>Diarrea nocturna</b>
— Fiebre de causa desconocida
— <b>Síndrome miccional</b>
— Pérdida de peso involuntaria o desaceleración de la curva de crecimiento
— <b>Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal, celiaca o ulcera péptica</b>
— Anorexia
— <b>Enfermedad perianal</b>
— Retraso puberal

Tabla IV. Indicadores de riesgo psicosocial

— <b>Asociación de la sintomatología con factores psicológicos</b>
— Hiperfrecuentación de consultas médicas
— <b>Absentismo escolar. Problemas de aprendizaje. Restricción de la actividad habitual</b>
— Riesgo social
— <b>Comorbilidad psiquiátrica</b>
— Historia familiar de trastornos somatomorfos
— <b>Refuerzo familiar del síntoma. Ganancias secundarias</b>
— Mejoría del síntoma con tratamiento psicológico

Tabla V. Pruebas complementarias de primer nivel

Dolor abdominal tipo dispepsia	Dolor abdominal generalizado con/sin alteración del ritmo intestinal
— Hemograma	— Hemograma
— VSG, PCR	— VSG, PCR
— Bioquímica básica	— Bioquímica básica
— Ac. Antitransglutaminasa IgA	— Ac. Antitransglutaminasa IgA
— Amilasa/lipasa	— Sedimento de orina
— Sangre oculta en heces	— Parásitos en heces
	— Sangre oculta en heces
	— Radiografía de abdomen*
	— Ecografía abdominal**

\* Se realizará si la sospecha de estreñimiento por la anamnesis y la exploración física no son concluyentes.  
 \*\* Indicada si existe sospecha de patología pancreatobiliar o síntomas genitourinarios.

Tabla VI. Pruebas complementarias a realizar en consulta de Gastroenterología pediátrica

Dolor abdominal tipo dispepsia	
Enf. úlcero-péptica	Endoscopia digestiva alta
Reflujo gastroesofágico	pHmetría-impedanciometría, endoscopia digestiva alta
Pancreatitis	Ecografía abdominal, TC abdominal, amilasa/lipasa
Hepatitis	Ecografía abdominal, bioquímica de función hepática (AST/ALT, BT, FA). Estudio etiológico
Colelitiasis, quiste de colédoco	Ecografía abdominal
Dolor abdominal generalizado con/sin alteración del ritmo intestinal	
Estreñimiento de causa orgánica	Enema opaco, manometría
Enfermedad inflamatoria intestinal	Calprotectina fecal, gastro-colonoscopia, enteroRMN, VSG y PCR
Malrotación intestinal	Enema opaco, tránsito digestivo completo
Intolerancia a la lactosa	Test hidrógeno espirado (si la exclusión de la dieta no es concluyente)
Quiste ovárico Obstrucción unión ureteropélica	Ecografía abdominal
Divertículo de Meckel	Gammagrafía con tecnecio 99
Enf. Celiaca	Serología enf. Celiaca (ATGt, EMA) IgA. Estudio HLA-DQ y biopsia intestinal (si precisa)

Tabla VII. FOODMAPs

Carbohidrato	Estructura	Factores de malabsorción	Ejemplo de alimentos
Lactosa	Disacárido	Actividad lactásica disminuida en la mayor parte de la población mundial	Leche de vaca, queso
Fructosa	Monosacárido	Absorción pasiva a través de los transportadores GLUT2 y GLUT5	Manzana, pera, miel
Fructanos	Oligosacárido hecho de polímeros de fructosa	Falta de hidrolasas humanas; malabsorción	Trigo, cebolla, arroz
Galactanos	Oligosacárido compuesto de polímeros de galactosa	Falta de hidrolasas humanas; malabsorción	Judías, legumbres, espárragos
Sorbitol	Alcohol del azúcar	Falta de hidrolasas, absorción pasiva	Albaricoque, cereza, pera



## Anexo I.

GRUPOS DE ALIMENTOS	ALIMENTOS CON ELEVADO CONTENIDO EN FODMAPs	ALIMENTOS CON BAJO CONTENIDO EN FODMAPs
<b>Lácteos</b>	Leche de vaca, cabra, oveja Yogures Helados Queso fresco, quesos tiernos	Leche de vaca sin lactosa Leche de arroz Yogures sin lactosa Sorbetes, helados de hielo Queso curado
<b>Frutas</b>	Manzana, pera Melocotón, nectarina, albaricoque Cerezas, sandía, granada Paraguayo, mango, caqui Chirimoya, ciruelas Pasas, frutos secos, higos, dátiles Frutas en almíbar o enlatadas en su jugo Zumo de frutas	Plátano, naranja, mandarina, limón, lima, pomelo Uva, kiwi, melón Fresa, frambuesa, mora Arándano
<b>Verduras y hortalizas</b>	Brócoli, coliflor, coles de Bruselas Puerro, ajo, cebolla, guisantes Alcachofa, espárragos, remolacha, col, hinojo Aguacate, ajo, batata Champiñones, setas	Maíz, lechuga, tomate, pepino, zanahoria Acelgas, espinacas, judías verdes, apio Calabacín, calabaza, berenjena, pimiento, rábano Patata
<b>Cereales</b>	Alimentos elaborados a base de trigo y centeno (si se comen en grandes cantidades como pan, pasta, galletas, cuscús, crackers,...)	Alimentos fabricados a base de maíz, arroz Pan de espelta Avena, mijo, quinoa
<b>Legumbres</b>	Lentejas, garbanzos, judías blancas, alubias	
<b>Edulcorantes</b>	Edulcorantes que terminen en -ol (isomaltitol, sorbitol, xilitol, manitol, E968, E966, E965, E420, E967) Miel	Glucosa Edulcorantes artificiales no acabados en -ol (E950, E951, E952, E960, E959, E954, E962, E955, E957)
<b>Proteínas</b>		Carne, pescado, huevos

## Bibliografía

1. Casado L, Fernández M, Barrio J, Botija G. Dolor abdominal crónico Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. 2017.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV disorders: disorders of gut brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-1492.
3. Hyams J, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2016: 150:1456-1468.
4. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2011;52:382-6.
5. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV et al. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1.
6. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD003019.
7. Chumpitazi BP. Update on Dietary management of Childhood Functional Abdominal Pain Disorders. *Gastroenterol Clin N Am.*2018;47:715-26.
8. Wirth S, Klodt C, Wintermeyer P, Berrang J, Hensel K, Langer T et al. Positive or negative fructose breath test results do not predict response to fructose restricted diet in children with recurrent abdominal pain: results from a prospective randomized trial. *Klin Paediatr.*2014;226:268-73.
9. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.*2015;42:418-27.
10. Horvarth A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: fiber supplements for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Ann Nutr Metab.*2012;61:95-101.
11. Gupta S, Schaffer G, Saps M. Pediatric irritable bowel syndrome and other functional abdominal pain disorders: an update of non-pharmacological treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:447-56.
12. Abbott R, Martin A, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Whear RS, Thompson Coon J et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2018;67:23-33.
13. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.*2014;26:1642-50.
14. Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Coçjin J et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.*2009;137:1261-9.
15. Ding, Fang Chao L, Karkhaneh, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health.*2019;24:383-94.
16. Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi GH, Abbasi A. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatrica.*2008;60:1367-74.
17. Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, Gholamrezae A. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *BioMed Res Int.*2014;2014:191026.
18. Fisher E, Law E, Dudeney J, Eccleston C, Palermo TM. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.*2019;4:CD011118.
19. Lalouni M, Ljótsson B, Bonnert M, Ssegonja R, Benninga M, Bjureberg J. Clinical and Cost Effectiveness of Online Cognitive Behavioral Therapy in Children With Functional Abdominal Pain Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2019;17:2236-44.
20. Bonnert M, Olén O, Lalouni M, Hedman-Lagerlöf E, Särholm J, Serlachius E, et al. Internet-Delivered Exposure-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Adolescents With Functional Abdominal Pain or Functional Dyspepsia: A Feasibility Study. *Behavior Ther.*2019;50:177-88.
21. Korterink JJ, Ockeloen LE, Hilbink M, Benninga MA, Deckers-Kocken JM. Yoga Therapy for Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2016;63:481-7.
22. Hoekman DR, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin FS, Douwes Dekker I, Benninga MA, Tabbers MM et al. The Placebo Response in Pediatric Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.*2017;182:155-63.
23. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther.*2018;47:738-52.
24. Weerts RM, Masclee AM, Witterman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRB et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2020;158:123-36.

## PREGUNTAS TIPO TEST

1. **Señale cuál de los siguientes factores no se relaciona con un aumento de la prevalencia de dolor abdominal en la adolescencia:**
  - a) Ansiedad
  - b) Alto nivel socioeconómico
  - c) Depresión
  - d) Muerte de un familiar
  - e) Nacimiento de un hermano
  
2. **De las siguientes afirmaciones, señale la respuesta correcta:**
  - a) El 5-15% de los casos de dolor abdominal tienen un origen funcional
  - b) La presencia de gastritis crónica por *H. Pylori* es indicación de triple terapia
  - c) Con una adecuada anamnesis y exploración física podemos establecer el diagnóstico de dolor abdominal funcional sin precisar pruebas complementarias
  - d) La presencia de dolor abdominal que despierta al paciente por la noche debe hacernos descartar el origen orgánico del dolor abdominal
  - e) Ante un paciente con cuadro de dolor abdominal y diarrea hay que descartar infección por *Blastocystis Hominis*
  
3. **Adolescente de 14 años que acude a la consulta refiriendo cuadro de dolor abdominal al menos 2 veces a la semana desde hace 6 meses sin modificación con la ingesta ni la defecación. Afebril en todo momento. Adecuada ganancia ponderal. Niega náuseas, vómitos ni diarrea. Ud. sospecha de:**
  - a) Dolor abdominal recurrente orgánico
  - b) Dolor abdominal recurrente funcional
  - c) Dolor abdominal agudo intermitente
  - d) Son correctas todas
  - e) Son correctas a) y b)
  
4. **Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor abdominal crónico funcional:**
  - a) Dieta FODMAPs
  - b) Restricción de azúcares
  - c) Fibra
  - d) Amitriptilina
  - e) Probióticos
  
5. **Señale la afirmación falsa:**
  - a) La terapia cognitivo-conductual es el tratamiento psicológico de elección en pacientes con dolor abdominal recurrente
  - b) La hipnoterapia ha demostrado disminuir la frecuencia y la intensidad del dolor abdominal
  - c) El 41% de los pacientes con dolor abdominal mejoran con placebo
  - d) El aceite de menta produce relajación del músculo liso, modulación de la sensibilidad visceral, efecto antimicrobiano y modulación del estrés psicosocial
  - e) El tratamiento cognitivo conductual por internet es un sistema de tratamiento a distancia, monitorizado por el especialista con eficacia demostrada en la disminución de la intensidad del dolor a largo plazo

# Enfermedad celíaca

**M.L. Cilleruelo Pascual.** Facultativo especialista de Área. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

**Fecha de recepción:** 18-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 42-52

## Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico desencadenado por el gluten que cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos específicos, haplotipo HLA-DQ2/DQ8 y enteropatía. La guía ESPGHAN 2020 de diagnóstico de la EC en pediatría recomienda, para el estudio inicial de la EC, la determinación de IgA total y anticuerpos antitransglutaminasa tisular 2 (anti-TG2 IgA). Los niños con anti-TG2 IgA  $\geq 10$  veces el límite superior de la normalidad y anticuerpos antidendomiso IgA positivos pueden ser diagnosticados de EC sin biopsia intestinal. Debe realizarse biopsia intestinal si niveles de anti-TG2 IgA inferiores. Para un diagnóstico sin biopsia no es necesario el estudio genético ni que el paciente sea sintomático. La base del tratamiento es una dieta estricta sin gluten, pero no hay instrumentos validados que estimen la adherencia. Los adolescentes abandonan con mayor frecuencia el tratamiento, sobre todo en situaciones sociales y durante el periodo de transición a la consulta de adultos. La transición debe tener en cuenta la madurez física y emocional del adolescente, para enseñarle a ser independiente en el manejo de su enfermedad. Se trata de una fase de tutela cuidadosa, ya que algunos adolescentes pueden experimentar temor cuando se enfrentan a este periodo.

**Palabras clave:** *Enfermedad celíaca; Diagnóstico; ESPGHAN; Adolescente; Dieta sin gluten; Transición.*

## Abstract

Celiac Disease (CD) is an immune-mediated systemic disorder triggered by gluten and characterized by the presence of a variable combination of symptoms, CD-specific antibodies, HLA-DQ2/DQ8 haplotypes, and enteropathy. ESPGHAN 2020 guidelines for the diagnosis of pediatric CD indicate the combination of total IgA and IgA class antibodies against transglutaminase 2 (anti-TG2 IgA) for its initial testing. Children with high anti-TG2 IgA values ( $\geq 10$  times the upper limit of normal) and positive endomysial antibodies could be diagnosed of CD without biopsy. Children with lower anti-TG2 IgA levels should undergo endoscopy and biopsies. HLA testing and presence of symptoms are not mandatory criteria for serological-based non-biopsy CD diagnosis. The mainstay of treatment is a strict gluten-free diet. There is lack of a validated instrument to measure adherence to the diet. Adolescents report less compliance with gluten-free diet than younger children, in particular at social gatherings and transition to adult care could be a risk period for treatment abandonment. Transition has to take into account the patient's physical and emotional maturity and it aims to make patients independent in managing their disease. It is a very delicate phase of care and some adolescents might experience fear or anxiety when facing this period.

**Key words:** *Celiac disease; Diagnosis; ESPGHAN; Adolescent; Gluten free-diet; Transition.*

## Definición

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico de carácter inmunológico, desencadenado por el consumo de gluten y de otras prolaminas relacionadas (secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que se da en sujetos genéticamente predispuestos. Cursa con una combinación variable de síntomas clínicos, marcadores serológicos específicos, haplotipo HLA-DQ2/DQ8 y enteropatía<sup>(1)</sup>.

El único tratamiento posible es la eliminación estricta y de por vida del gluten de la dieta, con lo que se consigue la desaparición de los síntomas, la negativización de los autoanticuerpos, la normalización histológica de la mucosa intestinal y la prevención de las complicaciones.

## Epidemiología

En las últimas décadas, la EC se ha convertido en una de las enfermedades gastrointestinales crónicas más frecuentes, dado que afecta a 1% de la población con un rango entre 0,5 a 1,26%.

Sin embargo, la mayoría de estos pacientes permanecen sin diagnosticar. El espectro completo de la EC se ha asemejado a un iceberg, en el que la punta representa a los pacientes sintomáticos o pertenecientes a grupos de riesgo, y que son diagnosticados con mayor facilidad, y en la parte sumergida estarían los pacientes asintomáticos no diagnosticados. La enfermedad es más frecuente en mujeres y afecta a todos los grupos de edad.

## Presentación clínica

A lo largo de los años ha evolucionado la nomenclatura de las distintas formas clínicas de presentación de la EC, lo que ha dado lugar a cierto grado de confusión. En 2012 un grupo de expertos efectuó una revisión de este tema con el fin de aunar las definiciones creándose la Clasificación de Oslo<sup>(2)</sup>, que describe los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad en:

- EC asintomática: Es aquella en la que el paciente no experimenta ningún síntoma, incluso cuando se le pregunta de forma específica.
- EC clásica: Es la que se presenta con signos y síntomas de malabsorción, es decir, diarrea, esteatorrea, pérdida de peso o fallo de medro, escaso apetito y distensión abdominal.
- EC no clásica: En esta forma clínica existen síntomas gastrointestinales diferentes a la malabsorción, y síntomas extraintestinales.
- EC subclínica: Cuando existen síntomas por debajo del umbral de detección, ya que los síntomas y signos que presentan son lo suficientemente leves como para no ser una indicación de búsqueda activa de la enfermedad.
- EC potencial: Se refiere a pacientes que presentan serología positiva pero que su biopsia intestinal es normal.

En los últimos años se ha observado un cambio en la presentación de la EC que se mantiene estable por el momento. Ha disminuido la forma clásica y la presentación con múltiples síntomas, propia del niño pequeño (lactante y preescolar), que tiene una mayor probabilidad de atrofia total de las vellosidades intestinales, aunque no existan diferencias en el título de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (anti-TG2 IgA) ni en los depósitos de estos anticuerpos en el epitelio intestinal, cuando se compara con las formas clínicas más leves. Sin embargo, se observa una mayor frecuencia en el diagnóstico en niños mayores y adolescentes con síntomas más leves, como el dolor abdominal de características poco específicas, y manifestaciones extraintestinales como aftas orales, alteraciones en el esmalte dental, cefaleas, artralgias o artritis y anemia ferropénica (Tabla I). Este cambio de la presentación se ha atribuido, al menos en parte, a la evolución de los test serológicos que han permitido diagnosticar con fiabilidad a pacientes con síntomas muy leves e incluso pacientes asintomáticos, como suelen ser los familiares de primer grado de enfermos celíacos y los grupos de riesgo (Tabla II)<sup>(1)</sup>.

En nuestro medio este cambio en la forma de presentación se está produciendo de manera más lenta. La Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica inició un registro de niños celíacos, en el que participaron 39 hospitales de nuestro país, y que se mantiene en la actualidad. Se pudo comprobar que, a diferencia de otros países europeos, nuestros niños celíacos seguían diagnosticándose a una edad media de 2,3 años, mayoritariamente con una forma de presentación clásica (70,9%), frente al 21,9% de formas no clásicas y el 7% de asintomáticas<sup>(3)</sup>. En el momento actual se está revalorando, años después, si se ha producido un cambio en los últimos años de este registro.

Otra observación relacionada con la presentación clínica de la EC es la descripción reciente de la EC ultra-corta. En estos pacientes la lesión de la mucosa intestinal está circunscrita al bulbo duodenal. Parece un fenotipo específico que afecta con mayor frecuencia a mujeres, adolescentes y adultos jóvenes. Se estima que la prevalencia de este tipo de presentación se sitúa en torno al 11%. Presentan con menor frecuencia diarrea, anemia ferropénica y títulos de anti-TG2 IgA superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Esta forma más leve podría explicarse por verse afectado un segmento corto del intestino, lo que causa una mínima pérdida de la capacidad absorbente<sup>(4)</sup>.

Dentro de las manifestaciones de la EC es frecuente el hallazgo de una anemia ferropénica, que en ocasiones, es la única manifestación de la enfermedad. Con una dieta sin gluten y, en la mayoría de los casos, sin necesidad de aportar hierro suplementario, el paciente normaliza los parámetros hematológicos.

La EC es una de las enfermedades gastrointestinales crónicas más frecuentes, que afecta al 1% de la población

La Clasificación de Oslo en 2012 describe los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad celiaca

En los adolescentes se observan con mayor frecuencia síntomas más leves y manifestaciones extraintestinales



**Adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico doble de enfermedad celiaca y diabetes mellitus tipo 1 parecen tener un riesgo tres veces superior de desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria**

**Los títulos elevados de anti-TG2IgA superiores a 10 veces LSN, predicen las lesiones de las vellosidades intestinales con gran especificidad**

Los niños con esta forma clínica tienen una afectación serológica e histológica más grave y, aunque en la mayoría la anemia ha desaparecido al año del tratamiento, los niveles de hemoglobina siguen siendo inferiores a la de celíacos sin anemia al diagnóstico<sup>(5)</sup>.

Adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico doble de EC y diabetes mellitus tipo 1 parecen tener un riesgo tres veces superior de desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria, hecho que afecta a ambos géneros. No obstante, se desvelan como factores de mayor riesgo ser mujer, de mayor edad y con sobrepeso. Esto apoya el concepto de que las enfermedades crónicas, cuyo tratamiento es dietético, predisponen al desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria, hecho que debe tenerse en cuenta en el seguimiento de estos pacientes para, mediante una rápida detección e intervención, impedir que estos trastornos tengan un desarrollo completo<sup>(6)</sup>.

## Diagnóstico

### Estudio serológico

La desamidación de los péptidos de gluten por la transglutaminasa tisular se considera un mecanismo clave en la patogenia de la EC, que aumenta la inmunogenicidad de la gliadina y aún la respuesta de anticuerpos frente a la gliadina y a la transglutaminasa tisular. La elevada precisión de los test utilizados para la determinación de los anticuerpos de la EC ha elevado a la serología a la primera línea de investigación en pacientes con sospecha de esta enfermedad.

### Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular

Los anti-TG2 IgA son los indicados como primera determinación en el diagnóstico de la EC por su elevada sensibilidad y especificidad, además de tener la ventaja de efectuarse mediante técnica automatizada (enzimoinmunoanálisis). Los títulos elevados de anti-TG2 IgA, superiores a 10 veces LSN, predicen la existencia de lesión de las vellosidades intestinales con gran especificidad<sup>(7,8)</sup>. Se han descrito valores falsos positivos, habitualmente a títulos bajos, por reacción cruzada con anticuerpos en otras situaciones clínicas como enfermedades autoinmunes, hepáticas e infecciones.

### Anticuerpos antiendomiso

Los anticuerpos antiendomiso (EMA) reaccionan con el endomiso, que es una forma de tejido conectivo perivascular que se encuentra entre las fibras musculares lisas. Actúan frente a la transglutaminasa que se encuentra en tejidos como el esófago de mono y el cordón umbilical, que se usan como sustratos en los test desarrollados para su determinación. La precisión diagnóstica de los EMA IgA es muy elevada y son unos excelentes anticuerpos por su elevada sensibilidad y especificidad<sup>(9)</sup>. Su mayor problema radica en que se efectúan mediante inmunofluorescencia indirecta, que es una técnica semicuantitativa y subjetiva en la que es importante la experiencia del personal que efectúa su lectura.

### Anticuerpos anti-péptidos desamidados de gliadina

Los péptidos de gliadina son desamidados por la transglutaminasa tisular produciéndose un aumento importante de su inmunogenicidad. Se han desarrollado test que detectan los anticuerpos anti-péptidos de gliadina desamidada (anti-PDG), que han sustituido a los anticuerpos frente a la gliadina nativa, que han sido abandonados en la práctica clínica. Tienen la ventaja de determinarse mediante técnica automatizada (enzimoinmunoanálisis), sin embargo, en contra de las expectativas iniciales, no han conseguido superar a los anti-TG2 IgA. Los anti-PDG isotipo IgG son útiles para el estudio de la EC en pacientes con déficit selectivo de IgA. La positividad aislada de estos anticuerpos, tanto isotipo IgA como IgG, se considera poco predictiva de EC y da lugar a resultados falsos positivos que aumentan el número de endoscopias innecesarias.

### Test rápidos inmunocromatográficos

Los test de lectura rápida se realizan mediante inmunocromatografía, por tanto, no son cuantitativos. Utilizan unas gotas de sangre capilar que difunden, con aparición o no de una línea en la ventana del test dependiendo de si es positivo o negativo, y los resultados se obtienen en unos minutos. Detectan anti-TG2, anti-PDG, anticuerpos antigliadina o combinaciones de varios. Han sido utilizados como despistaje no invasivo de la EC con buena correlación con la serología estándar, siempre que la lectura sea realizada por personal entrenado. Pero la experiencia con ellos es aún limitada para poder ser usados en la práctica clínica habitual y los resultados deben ser siempre confirmados mediante serología estándar.

## Limitaciones de los test serológicos

- Falta de estandarización de los anti-TG2 IgA: Se han observado variaciones entre diferentes marcas comerciales y entre laboratorios usando el mismo test en niveles de anti-TG2 leves-moderados<sup>(8)</sup>. Las guías ESPGHAN 2012 recomiendan que los laboratorios extremen las medidas internas de control de calidad, con cálculo adecuado de la curva de calibración que incluya el valor de 10 veces LSN<sup>(1)</sup>.
- Falsos negativos de la serología:
  - El tratamiento inmunosupresor y la dermatitis herpetiforme, en la que con frecuencia los anticuerpos son negativos.
  - Disminución de la ingesta de gluten: El estudio serológico debe efectuarse mientras el paciente consume una dieta normal, ya que la dieta sin o baja en gluten disminuye el nivel de anticuerpos. Si durante el proceso diagnóstico el paciente ha retirado el gluten, es recomendable realizar una dieta normal, de al menos 3 rebanadas de pan al día durante 1 a 3 meses, y repetir los anti-TG2.
  - Déficit selectivo de IgA: Para evitar falsos negativos de la serología en caso de déficit selectivo de IgA, siempre debe realizarse una cuantificación de la IgA sérica total con la primera determinación de los anti-TG2 IgA. En estos casos deben usarse los anti-TG2 IgG, EMA IgG o anti-PDG IgG<sup>(4,9)</sup>. A diferencia de los anti-TG2 IgA, no hay estudios que hayan valorado que niveles de anti-TG2 IgG pueden predecir con fiabilidad la existencia de lesión intestinal, por tanto, en estos pacientes debe realizarse siempre biopsia intestinal, independientemente del nivel de anticuerpos<sup>(9)</sup>.
  - Seguimiento de la dieta: Aunque se considera que el descenso progresivo de los valores de los anticuerpos equivale a un buen control de la enfermedad, el papel de la serología en el seguimiento tiene limitaciones. En un meta-análisis que valoró este aspecto, la especificidad para detectar la atrofia vellositaria fue buena pero la sensibilidad fue baja, tanto para los anti-TG2 IgA como para los EMA. Por tanto, hay pacientes, que aun presentando serología negativa, pueden tener lesión intestinal<sup>(10)</sup>.

El estudio serológico se debe realizar con una dieta normal, ya que la retirada del gluten disminuye el nivel de anticuerpos

## Estudio genético

En nuestro medio, la mayoría (96%) de los pacientes son portadores del heterodímero HLA-DQ2.5, codificado por los alelos DQA1\*05 y DQB1\*02, que pueden ser heredados en el mismo cromosoma (configuración cis) o separados en dos cromosomas homólogos (configuración trans). El 2% portan el heterodímero HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1\*03 y DQB1\*03:02, 1,5% portan el HLA-DQ2.2, codificado por los alelos HLA-DQA1\*02:01 y HLA-DQB1\*02:02 y el 0,4% portan el HLA-DA7.5, codificado por los alelos HLA-DQA1\*05:05-HLA-DQB1\*03:01. Considerando que la frecuencia de la EC es de 1:100, muestran un riesgo superior a la población general los portadores del HLA-DQ2.5 con dos copias del alelo HLA-DQB1\*02 (1:12) y los homocigotos para el HLA-DQ8 (1:25). El genotipo HLA-DQ7.5, aunque no confiere un mayor riesgo, ya que es más frecuente en los controles que en los celíacos, no debe utilizarse para descartar la EC, si la sospecha clínica es muy alta<sup>(11)</sup>.

Los haplotipos de la EC son muy frecuentes en la población caucásica general llegando al 30-40%, pero solo un pequeño porcentaje desarrollará la EC. Por ello, no pueden ser utilizados para su diagnóstico. De hecho, en las últimas guías ESPGHAN 2020, se retira el requisito de su positividad para el diagnóstico de la EC sin biopsia. La indicación principal del estudio genético es descartar la EC cuando no sea compatible y en el caso contrario, identificar a individuos con riesgo genético de desarrollar la EC en familiares de primer grado y enfermedades asociadas<sup>(9)</sup>.

La indicación principal del estudio genético sería descartar la EC cuando no sea compatible y en el caso contrario, identificar a individuos con riesgo genético de desarrollar la EC en familiares de primer grado y enfermedades asociadas

## Biopsia intestinal

Aunque la biopsia intestinal ha dejado de ser imprescindible para el diagnóstico de algunos casos de EC, sigue siendo obligada cuando los valores de anti-TG2 son inferiores a 10 veces LSN. Para optimizar el rendimiento de la biopsia intestinal, se recomienda la toma de al menos cuatro biopsias a nivel duodenal y una o dos en bulbo<sup>(1)</sup>. La clasificación más utilizada es la de Marsh modificada por Oberhuber que categoriza la mucosa intestinal en Marsh 0 (mucosa normal), Marsh 1 (linfocitosis intraepitelial), Marsh 2 (aumento de la profundidad de las criptas al doble del tamaño de la vellosidad), Marsh 3 a (atrofia parcial), Marsh 3 b (atrofia subtotal) y Marsh 3 c (atrofia total). Para el diagnóstico de EC se requiere la presencia de lesión Marsh 2 o 3.

El individuo con EC potencial, es decir, con serología positiva pero mucosa intestinal Marsh 0 o 1 resulta un problema diagnóstico. En un esfuerzo por intentar valorar la historia natural de estos pacientes y los factores de riesgo de desarrollar atrofia intestinal con el tiempo, se ha publicado un estudio de seguimiento de 280 niños con EC potencial valorados a largo plazo. La incidencia acumulada de atrofia intestinal a los 12 años fue del 43%, lo que indica que hay que valorar cuidadosamente la retirada del gluten de la dieta en estos casos dudosos, ya que muchos niños con EC potencial probablemente nunca van a desarrollar lesión intestinal. Se consideran factores protectores la edad menor de 3 años, la lesión Marsh 0 y un menor número menor de linfocitos T  $\gamma/\delta$ . Aunque no fue el factor más discriminante, el efecto de la genética de riesgo en el desarrollo de atrofia intestinal fue más importante en niños entre 3 y 10 años<sup>(12)</sup>.

Otra opción de ampliar el estudio en casos de EC potencial es la valoración de los depósitos de Anti-TG2 IgA, tanto a nivel del epitelio como en la lámina propia. Se considera un marcador sensible de EC aun cuando la morfología de las vellosidades intestinales es todavía normal, por tanto, se correspondería a un estadio temprano de la enfermedad. Sin embargo, su papel en el diagnóstico de los casos dudosos no está completamente clarificado.

En las guías ESPGHAN 2012 se estableció por primera vez el diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal cuando se cumplían cuatro condiciones: paciente con síntomas compatibles, anti-TG2 IgA 10 veces LSN, EMA positivos en analítica posterior y HLA DQ2/8 positivos

## Actualización de los criterios de diagnóstico de EC en niños y adolescentes

### Guías ESPGHAN 2012

Teniendo en cuenta la precisión diagnóstica de los anti-TG2 IgA y los EMA IgA con una excelente correlación con la presencia de lesión intestinal, la Guía ESPGHAN 2012 de diagnóstico de la EC en niños y adolescentes contempló la posibilidad de realizarlo sin necesidad de biopsia intestinal. Para poderlo llevar a cabo, el paciente debería presentar unos títulos de anti-TG2 IgA superiores a 10 veces LSN y unos EMA positivos efectuados en una muestra posterior, para confirmar el diagnóstico y minimizar la posibilidad de error de la técnica o del etiquetado en la determinación de los anti-TG2. Todo ello en el contexto de un paciente sintomático con una genética compatible<sup>(1)</sup>. La precisión de este modelo diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal se confirmó en dos amplios estudios publicados en 2017<sup>(8,9)</sup>. Aplicado en la práctica clínica habitual se evitan al menos un 35% de las biopsias intestinales, fundamentalmente en niños con edad inferior a 5 años, que son habitualmente los más sintomáticos.

### Guías ESPGHAN 2020

Desde la aparición de las guías ESPGHAN 2012 y hasta el momento actual, se ha valorado el papel de la serología en otros escenarios diagnósticos diferentes al del paciente sintomático. Se ha observado que niveles de anti-TG2 IgA superiores a 10 veces LSN predicen la existencia de lesión intestinal también en pacientes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo como los familiares de primer grado de pacientes celíacos y en niños asintomáticos sometidos a despistaje de EC en población general. Esto ha llevado a que en las nuevas guías se valore la opción de realizar el diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal en pacientes asintomáticos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta decisión debe tomarse de forma individualizada, puesto que se sabe que el valor predictivo positivo de los anti-TG2 IgA, incluso a títulos elevados, es menor en niños asintomáticos<sup>(9)</sup>.

En el momento actual, para el diagnóstico de la EC se recomienda:

- La determinación de los anti-TG2 IgA en primer lugar junto con la cuantificación de la IgA sérica. En caso de déficit de IgA, se determinarán los anticuerpos isotipo IgG. Si los títulos de anti-TG2 IgA son superiores a 10 veces LSN y el paciente es sintomático, se puede realizar el diagnóstico sin biopsia. Si el paciente es asintomático, la decisión de efectuar la biopsia se efectuará de forma consensuada con los padres y el paciente, si tiene la edad adecuada. Si la serología es positiva, pero a títulos más bajos de ese nivel, debe efectuarse biopsia que confirme la lesión intestinal.
- Se mantiene la necesidad de diagnóstico de la EC con biopsia intestinal en los pacientes asintomáticos con diabetes mellitus tipo 1, ya que pueden tener anticuerpos de la EC positivos transitorios, sobre todo al debut de la diabetes, en general a títulos bajos, pero existen casos con títulos altos que también negativizan. Asimismo, debe efectuarse biopsia intestinal en casos de déficit de IgA, ya que no hay datos sobre el valor predictivo del título de los anticuerpos isotipo IgG sobre el grado de lesión intestinal.

En las guías ESPGHAN 2020 se introducen dos cambios: desaparece la obligatoriedad del estudio genético cuando se cumplen condiciones del diagnóstico sin biopsia y aparece la posibilidad de diagnóstico sin biopsia cuando se cumplen las condiciones serológicas, aunque el paciente sea asintomático

- Se elimina la necesidad del estudio genético (HLA-DQ2/8) en los pacientes con títulos de anti-TG2 superiores a 10 veces LSN y en los que se va a realizar biopsia intestinal. El estudio genético estaría indicado para el despistaje en población de riesgo y en casos dudosos. Solo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 puede no ser coste-efectivo, porque la mayoría son portadores de los haplotipos de riesgo de la EC.

## Dieta sin gluten

El único tratamiento eficaz para la EC es la retirada de la dieta, de forma permanente, del gluten contenido en el trigo, cebada y centeno. La avena es tolerada por la mayoría de los pacientes celíacos, pero puede haber un grupo inferior al 5% que no la toleran. Su consumo es controvertido y con frecuencia no se aconseja ya que la inmunogenicidad de la avena varía dependiendo de la variedad de cultivo y del nivel de la contaminación por otros cereales que contienen gluten. En cualquier caso, no se puede aconsejar hasta que la enfermedad se haya estabilizado desde el punto de vista clínico y serológico.

Este tratamiento ha mostrado mejorar la salud y calidad de vida en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos que presentaban síntomas muy leves. Aunque no presenta efectos adversos, no es fácil de seguir a lo largo del tiempo debido a la existencia de barreras sociales, culturales, económicas y aspectos prácticos. La dieta sin gluten tiene peor palatabilidad y es económicamente más costosa e incómoda desde el punto de vista social, sin olvidar que, en nuestro medio, la ingesta de cereales con gluten es un hábito de muy larga evolución. Además, hay una disponibilidad y acceso limitados a los alimentos sin gluten, no existe un consenso sobre la cantidad de gluten mínima permitida ni estandarización del contenido de gluten en los alimentos. Los alimentos "sin gluten" debe contener  $\leq 20$  ppm.

La mala adherencia a la dieta da lugar a la reaparición de síntomas relacionados con la enfermedad, altera la nutrición y compromete la salud ósea, aumenta el riesgo de neoplasias y conduce a una peor calidad de vida.

Los cereales que contienen gluten son ricos en fibra, hierro y vitaminas del grupo B. Se ha observado que muchos productos procesados sin gluten tienen un índice glicémico superior con mayor cantidad de grasa y menor de fibra. Por lo que, en teoría, la dieta sin gluten podría ser de riesgo nutricional. Para valorar este aspecto, se estudió la dieta de niños celíacos españoles con edad inferior a los 12 años y adolescentes de 13 a 18 años comparada con la de niños de la población general. El 84% de los celíacos, tanto niños como adolescentes, consumían productos procesados sin gluten entre 2 a 3 veces al día. Sin embargo, los autores no observaron diferencias significativas en la frecuentación de alimentos, parámetros bioquímicos de nutrición, medidas antropométricas y densidad mineral ósea en los dos grupos de edad cuando se comparaban con los niños sanos<sup>(13)</sup>.

En una revisión sistemática reciente que incluye estudios de 24 países, se ha constatado una importante variación en el grado de adherencia a la dieta, que oscila entre 28-98%, con una media del 78% y sin diferencias de género. El hallazgo más consistente fue la peor adherencia de los adolescentes cuando se compara con los niños de menor edad y una mejor adherencia en los que forman parte de asociaciones de celíacos. No fueron factores de riesgo, la edad al diagnóstico, la historia familiar de EC, las comorbilidades ni el hecho de presentar síntomas o no al diagnóstico<sup>(14)</sup>. La pertenencia a asociaciones de celíacos mantiene al paciente y su familia informados sobre las novedades científicas así como de los productos seguros sin gluten, lo que redundará en un mayor conocimiento sobre las consecuencias de una dieta sin gluten y favorece una mayor adherencia a la dieta.

El cumplimiento de la dieta puede ser especialmente complicado en la adolescencia, un periodo del desarrollo en el que se experimenta inestabilidad e inseguridad. Estos pacientes, al contrario de los más jóvenes, efectúan transgresiones de forma intencional. A pesar de este escenario poco positivo, la incidencia de transgresiones no intencionales ha disminuido en los últimos 10 años, lo que indica un mejor acceso a los productos sin gluten hoy en día, una mejor preparación para realizar la dieta por parte de los padres y mejor etiquetado de los productos sin gluten. En aquel momento, la principal causa de no adherencia por parte de los adolescentes era el rechazo de los compañeros por seguir una dieta diferente; el adolescente, para evitar la exclusión social, consumía gluten en situaciones sociales. En el momento actual ningún niño refirió esta causa para justificar la no adherencia a la dieta. Esto probablemente es consecuencia del cambio de costumbres sociales, ya que hoy en día la dieta sin gluten es popular y seguida por individuos no celíacos. En el momento actual las causas más frecuentes de abandono de la dieta eran la ausencia de síntomas con las transgresiones y la dificultad de su administración. Esta dificultad se refiere a problemas en la compra y etiquetado de los productos sin gluten así como dificultad para comer fuera de casa, que hace que los viajes y las reuniones se vean dificultados.

**El único tratamiento eficaz para la EC es la retirada de la dieta, de forma permanente, del gluten contenido en el trigo, cebada y centeno. La avena es tolerada por la mayoría de los pacientes celíacos, pero puede haber un grupo inferior al 5% que no la toleran**

**La mala adherencia a la dieta sin gluten da lugar a la reaparición de síntomas, altera la nutrición y compromete la salud ósea, aumenta el riesgo de neoplasias y conduce a una peor calidad de vida**

**El cumplimiento de la dieta puede ser muy complicado en la adolescencia, un periodo del desarrollo en el que se experimenta inestabilidad e inseguridad. Al contrario de los más jóvenes, efectúan transgresiones de forma intencional**

Para los adolescentes la mayor preocupación fue no poder salir a comer fuera de casa. Las aplicaciones en el móvil con listados de productos sin gluten en cada país podría ser una ayuda muy interesante<sup>(15)</sup>.

En relación con el desconocimiento de la dieta y/o la infraestimación de posibles errores dietéticos, hasta un 21% de adolescentes y adultos jóvenes italianos presentaban serología positiva, lo que indicaba que las transgresiones eran frecuentes. Además, uno de cada 5 pacientes, que creían efectuar una dieta adecuada, presentaba anticuerpos positivos. Teniendo en cuenta que la serología se hace positiva solo cuando se toma una cantidad significativa de gluten, un número elevado de adolescentes y adultos jóvenes no realizaba el tratamiento de forma adecuada<sup>(16)</sup>. Cuando se llega a la adolescencia, los celíacos están menos sujetos a los alimentos preparados por sus padres y pueden cometer errores más fácilmente. Cuando se van de casa, los adolescentes y adultos jóvenes son responsables de comprar la comida y cocinar, actividades que la mayoría de ellos no realizaba previamente. Los adolescentes que acuden al instituto o a la universidad se enfrentan a un cambio brusco de su casa a un comedor que va a aportar una provisión de alimentos sin gluten no siempre como sería lo deseable.

Una causa frecuente que los adolescentes aducen para el abandono de la dieta es la ausencia de síntomas cuando ingieren pequeñas cantidades de gluten, lo que los lleva a pensar que lo pueden consumir. Desafortunadamente las transgresiones de la dieta a esta edad se correlacionan mal con la aparición de síntomas. El adolescente debe conocer este hecho, pero también que la ingesta mantenida de gluten produce una reacción inflamatoria que lesiona la mucosa intestinal.

## Calidad de vida

**A pesar de las dificultades inherentes a la realización de la dieta sin gluten, la calidad de vida del niño y adolescente celíaco es similar a la de los niños de la población general**

La OMS considera la salud como bienestar físico, mental y social; es esencial para conseguir una salud óptima entender la percepción individual de la calidad de vida. El seguimiento de una dieta exige un continuo esfuerzo por parte de la familia y el paciente. La naturaleza restrictiva de la dieta compromete actividades como los viajes, las vacaciones, eventos familiares y comidas fuera de casa impactando de forma negativa, no solo en la calidad de vida del paciente si no también en la de su familia. Sin embargo, en un estudio realizado en niños españoles afiliados a una asociación de celíacos se observó que la EC no parecía tener un impacto negativo en las puntuaciones de las encuestas de calidad de vida, observándose puntuaciones ligeramente inferiores en los padres que en los niños. Los principales factores asociados a una peor calidad de vida fueron la mala adherencia a la dieta, las dificultades económicas o sociales para realizarla y presentar síntomas con las transgresiones<sup>(17)</sup>.

Un metanálisis publicado este año sobre calidad de vida en niños celíacos arroja los mismos resultados, evidenciándose que la calidad de vida de niños con EC es similar al de los niños de la población general. La peor visión de los padres, sobre todo en temas de dieta y comunicación, cuando valoran la calidad de vida de sus hijos, puede relacionarse con la conciencia que tienen sobre las dificultades cognitivas, emocionales y de comportamiento que presentan sus hijos y tienden a infraestimar la calidad de vida en relación a la declarada por aquellos. Al contrario de lo esperado, pocos estudios encontraron una correlación significativa entre la calidad de vida y la adherencia a la dieta<sup>(18)</sup>.

El manejo de la dieta en el adolescente debe tener en cuenta el aumento en la responsabilidad y el cambio del proceso de toma de decisiones de los padres al adolescente. El desarrollo de la identidad es un hecho fundamental durante la adolescencia y modula la relación con los demás, guía el comportamiento diario y la capacidad de elección y está relacionado con el bienestar. Se ha desarrollado un cuestionario que valora la llamada identidad de la enfermedad, concepto que se refiere al grado en que la enfermedad crónica se integra en la propia identidad del individuo. En el caso de la EC, domina la aceptación, lo que va a favorecer el desarrollo del autocuidado. Ambos géneros aceptan mayoritariamente la EC como parte de su identidad, mientras que lo menos puntuado fueron los sentimientos de que la enfermedad domina y define completamente la identidad del paciente. Por tanto, los sentimientos que expresan estos pacientes son más positivos que negativos. Los adolescentes valoraron el dominio social como el más elevado en relación a la calidad de vida, es decir poder realizar todo aquello que hacen sus compañeros<sup>(19)</sup>.

## Seguimiento

El seguimiento médico es esencial para confirmar el diagnóstico, puesto que objetiva la respuesta clínica a la dieta sin gluten, para valorar el grado de adherencia a la dieta y apoyar su realización, identificar y prevenir déficits nutricionales, detectar de forma precoz las enfermedades asociadas y/o complicaciones y educar sobre la enfermedad. Sin embargo, no existen programas de seguimiento a largo plazo diseñados para conseguir estos objetivos. Lo habitual es establecer durante el primer año sin gluten visitas cada 3-6 meses y posteriormente cada 1-2 años.



En el momento actual, no existe un método perfecto para monitorizar el cumplimiento de la dieta. Se utiliza el registro dietético, para lo que se precisa un dietista, que no siempre es posible. El registro de síntomas no es útil en pacientes asintomáticos. El uso de la biopsia intestinal es excesivamente invasivo y no puede repetirse tantas veces como para confirmar el seguimiento de la dieta a largo plazo. Por lo que el método más utilizado es la serología, con las limitaciones anteriormente mencionadas. Existen métodos, simples y rápidos, pero solo validados en pacientes adultos que, mediante preguntas sencillas, valoran las estrategias que el paciente utiliza para evitar la ingesta de gluten y que parecen tener buena correlación con el estado de la mucosa intestinal.

Un método prometedor es la determinación de péptidos inmunorreactivos del gluten en heces o en orina. Estos péptidos tienen la capacidad de resistir la digestión y de ser absorbidos, por lo que son eliminados por orina o heces, apareciendo cuando se ha ingerido gluten. El mayor problema que presentan es que el periodo de tiempo para la detección es corto, además necesitan más estudios para refinar la sensibilidad de la detección del gluten.

A diferencia de otras enfermedades crónicas, los celíacos no dependen de fármacos que precisen prescripción, por lo que no se ven obligados a efectuar visitas médicas. De hecho, muchos pacientes creen que tienen un total control de la dieta y apenas tienen contacto con el sistema de salud. Por tanto, los adolescentes con EC están en riesgo de abandono médico, por lo que es necesario un puente entre los servicios pediátricos y de adultos. Esto ha hecho que se hayan desarrollado las consultas de transición, que ocurren en un momento particular de la vida del paciente en el que está tratando de expandir los límites de su independencia en relación a sus padres.

## Consultas de transición

La transición se define como un movimiento planificado que experimenta el adolescente con una enfermedad crónica desde un cuidado del sistema de salud centrado en el niño a un cuidado centrado en el adulto. No es una simple transferencia de pacientes desde un servicio de pediatría a uno de adultos; la transición realmente representa un proceso complejo que se inicia tempranamente con los especialistas pediátricos y cuyo objetivo es hacer a los pacientes independientes en el manejo de su enfermedad. A diferencia de otras enfermedades gastrointestinales crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la transición de la EC se caracteriza por afectar a un número alto de pacientes que presenta una baja incidencia de complicaciones. La transición en la EC no sigue ningún protocolo estandarizado y solo recientemente ha surgido el consenso de Praga, que ha valorado los pasos importantes de este proceso<sup>(20)</sup>. No obstante, las recomendaciones publicadas se basan sobre todo en opiniones de expertos y en la evidencia de la transición de otras enfermedades crónicas, más que en datos específicos de la EC.

Para comenzar la transición, gastroenterólogos pediátricos y de adultos deben visitar al enfermo de forma conjunta, que es la mejor opción, ya que favorece el establecimiento de una relación de confianza con el nuevo médico; cuando esto no es posible, ambos especialistas deben revisar los casos que van a ser transferidos. Una vía para facilitar la transición es crear un "informe de transición", que debe ser realizado por el gastroenterólogo pediátrico antes de la transferencia, y que debe contener datos sobre como se realizó el diagnóstico e información acerca de la serología, antropometría, enfermedades asociadas y cumplimiento de la dieta durante el seguimiento<sup>(21)</sup>. Debe ser un proceso colaborativo en el que participan el paciente, sus padres o cuidadores, los gastroenterólogos y el dietista. El equipo de la transición tiene la misión de que los adolescentes y sus familias comprendan las diferencias culturales y prácticas entre la medicina del adulto y del niño.

Hasta la adolescencia, el gastroenterólogo pediátrico dirige prioritariamente las explicaciones de la enfermedad y las características de la dieta sin gluten a la familia, más que hacia el paciente. Es la familia la que toma el mayor peso en la responsabilidad del tratamiento. Por este motivo, es posible que el adolescente llegue a la transición con un conocimiento limitado sobre la EC. Durante este periodo deben ser discutidos con el paciente la adherencia a la dieta y las consecuencias de no seguirla, y así conseguir que llegue a la edad adulta con un adecuado conocimiento de su enfermedad. Se trata de que el adolescente celíaco se sienta más responsable de su enfermedad dándole las herramientas para adquirir un comportamiento responsable y autónomo. Hay que considerar que el desarrollo físico, mental y psicosocial del adolescente va a variar entre individuos de la misma edad y que, con mayor frecuencia, los jóvenes con enfermedades crónicas pueden desarrollar su autonomía de forma más tardía. El adolescente y la familia deben estar en el centro de la transición y la función de los gastroenterólogos es establecer un balance entre la autoridad de los padres y la necesidad de autonomía por parte del adolescente.

No existe un método no invasivo validado para efectuar el seguimiento de la EC con el que pueda asegurarse el buen cumplimiento de la dieta

La adolescencia es un momento importante de riesgo de abandono del seguimiento médico y de la dieta sin gluten

Las consultas de transición, en las que el paciente pasa del gastroenterólogo de niños al de adultos, son necesarias para que el adolescente se prepare para adquirir responsabilidad sobre su enfermedad e inicie el autocuidado

En la fase de transición es importante tener en cuenta la maduración física y emocional del adolescente para elegir el momento adecuado y evitar las pérdidas de seguimiento y el abandono de la dieta

Durante la transición también se evidencian las peculiaridades propias del adolescente, como la limitada experiencia de vida, la vivencia de invencibilidad y la resistencia a abandonar su estilo de vida. El paciente debe vivir todo este conjunto de características en el contexto de una consulta de adulto con mucha actividad y con población anciana con enfermedades crónicas. La transición resulta para el adolescente un periodo vulnerable y de alto riesgo que puede dar lugar a miedo y a ansiedad cuando tienen que encarar esta etapa. Una barrera que potencialmente impide al adolescente comunicarse con su médico es el temor a ser juzgado. Esto lleva a que haga menos preguntas para no desvelar una historia de escasa adherencia a la dieta, por lo que la actitud del profesional en esta situación tiene gran importancia; este debe ser lo más flexible posible en el estilo de comunicación con el joven<sup>(20)</sup>.

Se considera que se comience a hablar de la transición a los 12-13 años, se desarrolle un plan para la misma cuando tenga 14-16 años y que esta se haga efectiva a los 18 años, pero evidentemente hay diferencias sociales y culturales que van a exigir variaciones sobre este plan general.

Algunos adolescentes cuestionan su diagnóstico y creen que el periodo de transición puede ser un buen momento para discutir como se hizo y si es necesaria una revaloración. En caso de duda, se plantea la reintroducción del gluten por un periodo corto de tiempo y también se recomienda efectuar el estudio del HLA-DQ2/8, ya que, si es negativo, descarta la enfermedad.

Según expertos<sup>(20)</sup> habría cuatro indicaciones para realizar una biopsia intestinal antes o después de la transición:

1. Si cuando se efectuó el diagnóstico no se siguieron las guías de manejo de la EC de ese momento;
2. El adolescente ha abandonado la dieta sin gluten porque duda del diagnóstico;
3. El paciente o el gastroenterólogo requiere una prueba de que la mucosa intestinal es normal;
4. Si hay síntomas de EC activa o de otro diagnóstico.

La transición es una fase delicada en la que los cuidados están influenciados por la particular vulnerabilidad del adolescente cuando se enfrenta con las dificultades derivadas de la edad y de la propia enfermedad. Una transición efectiva debería evitar la brecha en el cuidado médico y asegurar el bienestar físico y mental en este periodo tan complicado. El desarrollo de un plan individualizado, reconociendo los factores de riesgo inherentes a la adolescencia, favorecerá que se mantenga el seguimiento y la adherencia a la dieta (Tabla III).

## Tablas y figuras

### Tabla I. Signos y síntomas relacionados con la Enfermedad Celíaca

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas gastrointestinales</b></li> <li>— Diarrea crónica o intermitente</li> <li>— Distensión abdominal</li> <li>— Náuseas o vómitos de repetición</li> <li>— Dolor abdominal crónico</li> <li>— Estreñimiento crónico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas extraintestinales</b></li> <li>— Pérdida de peso</li> <li>— Anemia ferropénica</li> <li>— Elevación persistente de las transaminasas</li> <li>— Aftas orales recurrentes</li> <li>— Talla baja</li> <li>— Retraso puberal, amenorrea</li> <li>— Dermatitis herpetiforme</li> <li>— Fatiga crónica, irritabilidad en el niño pequeño</li> <li>— Fracturas óseas ante traumatismos banales, osteopenia, osteoporosis</li> <li>— Neuropatía periférica</li> <li>— Artritis, artralgias</li> <li>— Defectos del esmalte dental (hipoplasia)</li> </ul>

## Tabla II. Grupos de riesgo y enfermedades asociadas en los que se debe realizar despistaje de Enfermedad Celíaca

<b>Familiares en primer grado de individuos con EC</b>
Déficit selectivo de IgA
<b>Diabetes mellitus tipo I</b>
Enfermedad tiroidea autoinmune
<b>Enfermedad hepática autoinmune</b>
Síndrome de Down
<b>Síndrome de Turner</b>
Síndrome de Williams

## Tabla III. Características del adolescente celíaco

- Escaso conocimiento de la enfermedad y la dieta sin gluten
- Mayor libertad en la gestión de su alimentación
- Mayor frecuencia de transgresiones intencionales en situaciones sociales
- Escasa sintomatología con las transgresiones, que les da la falsa seguridad de que toleran el gluten
- Dificil equilibrio entre los deseos de independencia y las dificultades derivadas de su enfermedad
- Posible diferente desarrollo emocional y psicosocial, como portadores de una enfermedad crónica
- Riesgo de abandono del seguimiento y de la dieta al realizar la transición a la consulta de adultos
- Necesidad de un plan individualizado de seguimiento para evitar los factores de riesgo de abandono de la dieta sin gluten

## Bibliografía

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54:136-60.
2. Ludvigsson J, Leffle, DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Peter H R, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52.
3. Cilleruelo ML, Román Riechmann E, Sánchez Valverde F, Donat E, Ramos JM, Martín Orte E. et al. Spanish National Registry of Celiac Disease: Incidence and Clinical presentation. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 522-26.
4. Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A, Weintraub Y, Amir A, Galai T, et al. Ultra-short Celiac Disease Is a Distinct and Milder Phenotype of the Disease in Children. *Dig Dis Sci* 2018; <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5323-x>.
5. Rajalahti T, Repo M, Kivelä L, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, et al. Anemia in Pediatric Celiac Disease: Association With Clinical and Histological Features and Response to Gluten-free Diet. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2017; 64: e1-e6.
6. Latzer IT, Rachmiel M, Zuckerman Levin N, Mazor-Aronovitch K, Landau Z, Ben-David RF et al. Increased prevalence of disordered eating in the dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Pediatr Diabetes*; 2018; 1-7.
7. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemm M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017; 153: 924-35.
8. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of Anti-body-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology*. 2017; 153: 410-19.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141-56.
10. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villus atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153: 689-701.
11. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110:421-26.
12. Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapatucci S, Galatola M, Maglio M, et al. Progression of Celiac Disease in Children With Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology* 2019;157: 413-20.
13. Ballester Fernández C, Varela-Moreiras G, Úbeda N, Alonso-Aperte E. Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients* 2019; 11: 2329; <https://doi.org/10.3390/nu11102329>.
14. Myléus A, Reilly NR, Green PHR. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 562-73.
15. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. Adherence to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients* 2018; 10: 1424; <https://doi.org/10.3390/nu10101424>.
16. Zingone F, Massa S, Malamisura B, Pisano P, Ciacci C. Coeliac disease: factors affecting the transition and a practical tool for the transition to adult healthcare. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6: 1356-62.
17. Barrio J, Román E, Cilleruelo ML, Márquez M, Mearín ML, Fernández C. Health related quality of life in Spanish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 603-8.
18. Nikniaz Z, Farhangi MA, Nikniaz L. Systematic Review With Meta-analysis of the Health related Quality of Life in Children With Celiac Disease *J Ped Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 468-77.
19. Meyer S, Lamash L. Illness Identity in Adolescents with Celiac Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2020. Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002946>.
20. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PHR, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016; 65:1242-51.
21. Peixoto A, Reis E Melo A, Trindade E, Dias JA, Macedo G. Protocol for the transition of pediatrics for adult medicine in celiac disease: a proposal approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019, 31:729-30.

## PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. Según las guías ESPGHAN 2020 de diagnóstico de la EC, ¿cuál es la investigación de primera línea?**
  - a) Los síntomas compatibles con EC
  - b) El estudio genético
  - c) El estudio serológico
  - d) La biopsia intestinal
  - e) El nivel de anticuerpos
  
- 2. Todos los siguientes cambios y precisiones de las guías ESPGHAN 2020 de diagnóstico de la EC son verdaderas, excepto:**
  - a) Siempre debe efectuarse biopsia intestinal en caso de déficit selectivo de IgA, independientemente del nivel de anti-TG2 IgG
  - b) No es necesaria la realización de estudio de HLA DQ2/8 para el diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal
  - c) Puede realizarse el diagnóstico de la EC sin biopsia intestinal aunque el paciente sea asintomático
  - d) Se aconseja realizar biopsia intestinal a los niños asintomáticos con diabetes mellitus tipo 1 y sospecha de EC
  - e) Es obligado realizar siempre el estudio genético para cribado en los niños con diabetes mellitus tipo I
  
- 3. En relación con la dieta sin gluten, todo lo siguiente es verdadero, excepto:**
  - a) Es más cara
  - b) Tiene una peor palatabilidad
  - c) Dificulta las relaciones sociales y los viajes
  - d) Nutricionalmente es diferente a la dieta normal
  - e) Provoca cambios en la vida, tanto del paciente como de su familia
  
- 4. ¿Cuál es el mejor método para realizar un correcto seguimiento de la dieta?**
  - a) El control serológico seriado
  - b) La encuesta nutricional
  - c) La biopsia intestinal
  - d) El estudio de péptidos inmunogénicos en orina o heces
  - e) No existe un método validado
  
- 5. En relación con la transición del adolescente celíaco, ¿cuál es la respuesta falsa?**
  - a) No es necesaria porque el adolescente celíaco característicamente hace correctamente la dieta y efectúa un buen seguimiento médico
  - b) Para el adolescente puede ser un momento difícil desde el punto de vista emocional
  - c) La transición es un momento de riesgo de abandono de la dieta
  - d) La consulta conjunta de gastroenterólogo pediátrico y de adultos parece mejorar la relación de confianza del adolescente con este último
  - e) Es conveniente que el gastroenterólogo pediátrico haga un informe sucinto con las características del diagnóstico y seguimiento del paciente

Respuestas en la página 111



# Enfermedad inflamatoria intestinal

**J. Martín de Carpi.** Unidad para el Cuidado Integral de la EII pediátrica (UCIEII-P). Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.

**Fecha de recepción:** 17-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 53-61

## Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn) constituye a día de hoy una de las enfermedades crónicas digestivas más frecuentes en la población mundial. Pese a ser una enfermedad de predominio en la edad adulta (con un pico de incidencia en el adulto joven y un segundo pico menor por encima de los 65 años), su aparición en la edad pediátrica es cada vez más habitual. Si bien se trata de enfermedades que pueden aparecer a cualquier edad, el pico de presentación en la infancia se sitúa entre los 11-13 años. El adolescente afecto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal presenta una serie de peculiaridades que pueden condicionar de manera importante su evolución, seguimiento y pronóstico. La demora en el diagnóstico en edades en que la asistencia pediátrica no suele ser continuada, las implicaciones psicológicas y afectivas, la responsabilidad en el autocuidado, la transición entre los cuidados pediátricos y los del adulto, las limitaciones derivadas de la enfermedad en las actividades propias de la edad y en el inicio de las relaciones afectivas y sexuales, o la adherencia mantenida al tratamiento son aspectos clave en la evolución de estos pacientes durante la adolescencia.

**Palabras clave:** *Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Adherencia; Transición retraso diagnóstico; Abordaje multidisciplinar.*

## Abstract

Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis, Crohn's Disease) constitutes one of the most frequent chronic digestive diseases in the world. Despite being a disease prevalent in adulthood (with a peak incidence in young adults and a second lower peak above 65 years-old), its appearance in pediatric age is becoming increasingly common. Although these are diseases that can appear at any age, the peak of presentation in childhood is between 11-13 years. The adolescent with Inflammatory Bowel Disease presents a number of characteristics that can significantly condition its progression, follow-up and prognosis. The delay in diagnosis at ages when pediatric care is usually not continuous, the psychological and affective implications, the responsibility in self-care, the transition between pediatric and adult care, the limitations derived from the disease impacting their activities, at a time of initiation in affective and sexual relationships, or the adherence to treatment are key aspects in the evolution of these patients during adolescence.

**Key words:** *Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Adherence; Transition; Diagnostic delay; Multidisciplinary approach.*

## Introducción

Bajo el término Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) se engloban una serie de entidades caracterizadas por su origen multifactorial (fruto de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos del individuo), su carácter crónico y la existencia de fenómenos inflamatorios a lo largo del tubo digestivo. Básicamente se identifican dos procesos, que si bien pueden compartir una serie de características, difieren en algunas otras. La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el tubo digestivo, si bien los tramos más habitualmente implicados son el ileon terminal y el colon en diferente extensión. La afectación puede ser transmural, lo que puede ocasionar el desarrollo, aparte de las formas exclusivamente lumbinales o mucosas, de fenotipos estenosantes o fistulizantes, y puede

**La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) constituye a día de hoy una de las enfermedades digestivas crónicas de mayor importancia en el paciente pediátrico y adolescente, por el importante aumento en su frecuencia, su morbilidad, sus implicaciones en la vida adulta y sus posibles complicaciones**

acompañarse de diferente grado de lesión perianal (fundamentalmente en forma de fístulas o abscesos). La colitis ulcerosa se caracteriza por inflamación mucosa que afecta exclusivamente al colon, en diferente grado de extensión, desde formas distales localizadas (procto-sigmoiditis y colitis izquierda) hasta formas extensas o pancolitis. De cara a establecer las medidas diagnósticas, terapéuticas, de seguimiento y pronósticas adecuadas, será importante establecer el diagnóstico más acertado posible desde las primeras fases de la enfermedad, ya que el abordaje de ambas enfermedades puede diferir en algunas cuestiones. Para aquellas entidades cuyas características no permiten *a priori* la diferenciación clara entre ambos procesos, se acuñó el término de Enfermedad Inflamatoria no clasificada, cuyo comportamiento, si bien en términos generales semeja al de la Colitis Ulcerosa, en ocasiones puede con el tiempo definirse más hacia alguno de los dos procesos.

La EII debuta mayoritariamente en la edad adulta, con un pico importante de incidencia en el adulto joven, si bien es una enfermedad que cada vez se diagnostica en mayor número en la edad pediátrica. Diferentes estudios a nivel mundial han puesto de manifiesto un aumento claro de la incidencia de la EII en el niño y adolescente a lo largo de las últimas décadas, incluido nuestro medio<sup>(1,2)</sup>. Si bien estas enfermedades pueden debutar en los niños a cualquier edad, el pico mayor de presentación en Pediatría se encuentra entre los 11 y 13 años. Por ello, es importante que los profesionales de la salud encargados de la asistencia al niño y al adolescente tengan en cuenta que, aunque sigue siendo una patología numéricamente no demasiado frecuente, constituye una posibilidad diagnóstica en la cual la detección precoz, la derivación temprana y la instauración de medidas efectivas desde los primeros momentos de su desarrollo condicionarán un mejor control de la misma, una menor posibilidad de desarrollar complicaciones, un mejor pronóstico a largo plazo y una mejoría en la calidad de vida presente y futura para el paciente.

## Etiopatogenia y factores de riesgo

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal se engloba dentro de las enfermedades inmuno-mediadas y de etiología multifactorial. Puede aparecer asociada en el individuo o en el contexto familiar a otras enfermedades denominadas autoinmunes, como son psoriasis, artritis-espondilitis, tiroiditis, enfermedad celiaca o hepatitis autoinmune. Salvo los casos de aparición en los primeros años de vida (las formas denominadas como EII de debut precoz por debajo de los 10 años, de inicio muy precoz por debajo de los 6, o incluso neonatales) que generalmente se piensa pueden ser expresión de enfermedades monogénicas, la EII de aparición en el niño mayor y adolescente seguiría el patrón de la del adulto, en la que se han aislado múltiples genes que podrían estar relacionados. La hipótesis más aceptada es que en individuos con determinada predisposición genética (carga personal o familiar), incidirían una serie de factores externos (dieta, eventos previos, infecciones, ambientales) que desencadenarían una respuesta anómala (hiper-respuesta) del sistema inmune propio, lo que pondría en marcha y perpetuaría los mecanismos implicados en la inflamación intestinal. En base a estudios publicados en los últimos años, cada vez se da mayor importancia al papel que la microbiota intestinal y los efectos desencadenados por la misma pudieran tener en la patogenia de la enfermedad, de ahí que se hayan investigado diferentes tratamientos vinculados con la modificación de la misma, con resultados contradictorios.

## ¿Por qué es importante pensar en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el adolescente?

Uno de los factores que pueden influir en un peor pronóstico de la EII en cuanto a aparición de complicaciones y en una respuesta más pobre al tratamiento es la demora en el diagnóstico. En la edad pediátrica las consecuencias deletéreas de este retraso son especialmente importantes, ya que la enfermedad se presenta en fases críticas del crecimiento y desarrollo del paciente, lo que puede interferir en dichos procesos y en ocasiones de manera permanente (talla final, densidad mineral ósea). Es por ello que en el niño y adolescente será especialmente importante establecer la sospecha de manera precoz, así como poner en marcha las estrategias adecuadas de cara a alcanzar el diagnóstico antes de que el proceso interfiera de manera importante en la salud del paciente. Un reciente estudio promovido dentro de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) evalúa el retraso diagnóstico en la EII pediátrica en nuestro medio<sup>(3)</sup>. Dicho periodo de retraso se compone de diferentes subperiodos, algunos de ellos dependientes del momento de consulta por parte del paciente y su familia al sistema de salud, y otros dependientes de la agilidad y capacidades del propio sistema de salud y sus profesionales. En dicho registro, el retraso diagnóstico en nuestro medio para los niños con EII era de 4.4 meses, siendo significativamente mayor en el caso de la Enfermedad

**Es importante realizar la sospecha de manera precoz y establecer el diagnóstico antes de que el proceso interfiera en la salud del adolescente**

de Crohn que en la Colitis Ulcerosa, que suele manifestarse más abruptamente en forma de diarrea sanguinolenta (6.3 [IQR 3.3–12.3] vs. 3 [IQR 1.6–5.6] meses,  $p = 0.0001$ ). De entre los diferentes tiempos contribuyentes al mismo, el que cuantitativamente era mayor era aquel que iba desde la primera visita a un médico hasta que llegaba a un especialista en Gastroenterología Pediátrica (2.4 meses [IQR 1.03–7.17] en la enfermedad de Crohn vs. 0.83 meses [IQR 0.30–2.50] en la colitis ulcerosa,  $p = 0.0001$ ). Otro dato interesante es que el 78,3% de los pacientes habían visitado más de un facultativo hasta el momento del diagnóstico (con un 30% habiendo acudido a 4 o más profesionales médicos). Hay que tener en cuenta que todo ese retraso (con las consiguientes oportunidades perdidas de diagnóstico) pueden condicionar como hemos dicho una serie de consecuencias en el paciente, que pueden empeorar tanto su salud física como emocional<sup>(4)</sup>. Queda claro por tanto que a la hora de conseguir una buena orientación y derivación del paciente pediátrico con EII existe mucho margen de mejora.

Para poder poner en marcha los estudios pertinentes encaminados al diagnóstico de la enfermedad en el niño y adolescente, será fundamental que el personal sanitario encargado de su cuidado tenga presente esta posibilidad a la hora de enfrentarse al paciente. Si bien la forma de presentación en el adulto habitualmente es clara (inicio más o menos brusco de diarreas, emisión de sangre y moco con las deposiciones, pérdida de peso, malestar general, dolor abdominal acompañante), en el niño los síntomas (sobre todo en la enfermedad de Crohn en la que la llamada triada clásica de diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal solo aparece al diagnóstico en un cuarto de los pacientes) son muchas veces más larvados y subagudos. Aparte de ello, algunos de los síntomas más típicos los comparten a estas edades otras entidades, como son las gastroenteritis infecciosas, víricas o bacterianas, la enfermedad celiaca, las intolerancias/alergias alimentarias. Por tanto, para un pediatra de ámbito no especializado, que habitualmente no tiene experiencia con estas enfermedades en los niños, puede ser complicado de primeras pensar en la posibilidad de una EII como una de las opciones diagnósticas, sobre todo en ausencia de una visión más longitudinal del paciente y de su evolución previa. Otros datos más sutiles en la historia clínica del niño y adolescente, como puede ser la pérdida progresiva de peso, el retraso de crecimiento, la fiebre persistente en ausencia de foco infeccioso claro, la amenorrea primaria o secundaria, la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) que con relativa frecuencia acompañan a estas enfermedades, pueden contribuir a establecer la sospecha diagnóstica. De la misma forma, y en referencia a lo comentado anteriormente, la existencia de casos en la familia debería contribuir a valorar en su justa medida la posibilidad de debut de una EII en un paciente con síntomas sugestivos. En la Tabla I se muestran los síntomas más frecuentes de presentación en la EII del niño y adolescente y en la Tabla II se recogen algunas de las MEI más habituales.

En el caso del adolescente, se debería prestar atención especialmente a aquel paciente con historia más o menos larga de procesos diarreicos, continuados o autolimitados, etiquetados muchas veces como episodios recurrentes de gastroenteritis agudas, con pérdida de peso, astenia e hiporexia (en algunos casos orientados como sugestivos de trastornos de la conducta alimentaria) y en ocasiones acompañados de empeoramiento del estado de ánimo, aislamiento y retracción. Hay que tener en cuenta que el adolescente muchas veces no contará aquellos síntomas relacionados con la defecación y que pueden parecerles vergonzantes (despeños diarreicos, moco y sangre con las heces, escapes de materia fecal en la ropa interior...). Así mismo, es importante preguntar y buscar activamente la posibilidad de enfermedad perianal asociada, ya que en función de la gravedad (desde mamelones cutáneos y fisuras más o menos asintomáticos hasta fístulas productivas y abscesos a tensión) pueden ser también ocultados por el paciente. En la valoración de la evolución previa del proceso, se recomienda contrastar, siempre que sea posible, las medidas antropométricas actuales con los datos previos de peso y talla, ya que en ocasiones un estancamiento o pérdida no muy llamativa puede haber pasado desapercibidos o atribuidos a otros motivos (ejercicio, práctica de deporte, dietas autoimpuestas).

## ¿Qué se puede hacer desde atención primaria para agilizar el diagnóstico de una EII?

Una vez que nos encontremos con un paciente con sospecha de EII, la realización de una serie de pruebas rápidas nos puede aportar una información inicial importante. El paciente con EII puede presentar anemia en mayor o menor grado, ferropenia (habitualmente con mala respuesta a la ferroterapia), elevación moderada de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, trombocitosis) y otros datos sugestivos de malabsorción debida a la extensión de la lesión intestinal (hipoalbuminemia). La determinación de la calprotectina fecal (proteína citosólica de los neutrófilos cuya detección en heces constituye un marcador muy sensible de inflamación intestinal) puede aportar peso a la posibilidad de un proceso inflamatorio frente a otros cuadros

**En el adolescente se debe prestar atención a procesos diarreicos acompañados de pérdida de peso, astenia e hiporexia, y a veces alteraciones del estado de ánimo y aislamiento**

**Los pacientes con EII pueden presentar anemia, ferropenia, elevación de reactantes de fase aguda y niveles elevados de calprotectina fecal, como marcador de inflamación intestinal**

Para un mejor pronóstico son fundamentales el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo desde fases iniciales de la enfermedad, para los cuales la labor de detección desde los niveles de Atención Primaria puede ser decisiva

funcionales en los que no debería elevarse. Si bien su especificidad es muy baja, lo que indica que puede estar elevada en otros procesos relativamente frecuentes en niños pequeños (gastroenteritis infecciosas y parasitosis, rectocolitis alérgica, pólipo juvenil aislado, gastritis por *Helicobacter pylori*...), la detección de valores elevados en un adolescente con síntomas sugestivos debería poner sobre aviso acerca de la posibilidad de un debut de EII. Una vez detectados algunos de estos datos desde Atención Primaria, o incluso en su ausencia pero con datos clínicos de mayor o menor duración y que condicionan un deterioro progresivo del estado general del paciente, se debería agilizar la vía de derivación a la atención pediátrica especializada sin mayor demora, evitando esperas no justificadas o la realización de otras pruebas menos relevantes (pruebas de alergia/intolerancia alimentaria, pruebas inespecíficas de diagnóstico por la imagen, estudio de infección por *Helicobacter pylori*...). Por esta necesidad de establecer un diagnóstico precoz, la EII es una de esas enfermedades para las cuales el diseño de circuitos de derivación ágiles y rápidos entre atención primaria y atención especializada hospitalaria cobra especial importancia.

## El proceso diagnóstico de la EII pediátrica por parte de las unidades especializadas

En aras a realizar el diagnóstico de certeza de manera sistematizada, evitando los diagnósticos inespecíficos o no concluyentes, la Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica estableció en el año 2005 los denominados Criterios de Oporto, posteriormente revisados en el año 2014<sup>(5)</sup>. Dichos criterios, que deberían cumplirse por parte de todas las unidades hospitalarias que tratan pacientes pediátricos con EII, tratan de establecer el algoritmo más adecuado para un diagnóstico diferencial y de certeza en los casos con sospecha de EII pediátrica, definiendo además las formas atípicas de la enfermedad (colitis ulcerosa atípica, EII no clasificada) en función de una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos. Según estos criterios de Oporto (Figura 1), en todo paciente pediátrico con sospecha de EII debería realizarse:

- Análisis de sangre con determinación de hemograma, marcadores de inflamación, albúmina, transaminasas y gammaGT.
- Determinación de calprotectina fecal (CF), como marcador superior a cualquier otro parámetro sanguíneo de inflamación intestinal.
- Estudio de infecciones entéricas bacterianas (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) incluyendo toxina para *Clostridium difficile*.
- Estudio básico de inmunodeficiencia primaria en la EII de debut < 2 años de edad.
- Ileocolonoscopia y endoscopia digestiva alta a todos los pacientes.
- Biopsias múltiples de todos los segmentos explorados (al menos 2 por tramo).
- Prueba de imagen para la valoración del intestino delgado. Actualmente, y dadas sus ventajas en cuanto a información que aporta y seguridad, se considera que la prueba de elección es la entero resonancia magnética (eRM). La cápsula endoscópica (CE) constituye una alternativa en pacientes en los que la endoscopia y/o las otras pruebas de imagen no hayan sido diagnósticas o en los que no se haya podido realizar la entero-RM.

A la hora de definir adecuadamente la localización, gravedad y extensión de la enfermedad una vez realizado el diagnóstico, se recomienda realizar una clasificación fenotípica lo más ajustada posible de cara a establecer la estrategia terapéutica más adecuada. En este sentido y con el objetivo de estandarizar dicha clasificación, en el año 2011 se propuso la clasificación de París (Tabla III), que complementa y modifica en algunos aspectos a la previamente vigente de Montreal<sup>(6)</sup>. Así como debe realizarse una evaluación adecuada de la afectación intestinal y de sus consecuencias, al momento del diagnóstico se debe realizar también una evaluación global de la situación del paciente con especial atención a la esfera psico-social y nutricional. El abordaje del paciente pediátrico con EII debe realizarse de forma multidisciplinar desde el momento del diagnóstico implicando para ello un equipo amplio que pueda abordar las diferentes esferas de la vida del niño y adolescente que puedan verse afectadas por una enfermedad crónica como esta (psicólogos, psiquiatras, dietistas, enfermería especializada, trabajadores sociales...)

## Tratamiento precoz, individualizado y multidisciplinar en la EII pediátrica

Tal y como se ha comentado, el tratamiento debe instaurarse de manera precoz. El arsenal terapéutico en el caso de la EII pediátrica es básicamente el mismo que el disponible para la enfermedad del adulto, si bien las particularidades del niño y adolescente implican una serie de especificidades que deben ser tenidas en cuenta. El objetivo ideal será iniciar tratamientos eficaces, con rapidez de acción, que favorezcan una buena cumplimentación (aspecto importante en el paciente pediátrico) y con un perfil de seguridad adecuado, ya que van a ser pacientes que precisarán cumplir dicho tratamiento durante etapas prolongadas de su vida. Se tratará de establecer el tratamiento más adecuado a cada paciente, en función de una serie de circunstancias, como son el tipo de enfermedad (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, EII no clasificada), el fenotipo de la misma, la gravedad de la presentación (lo que puede condicionar la posible respuesta a los tratamientos secundaria a la agresividad de la enfermedad), la repercusión en el estado general en el momento del diagnóstico o la presencia de manifestaciones extraintestinales asociadas. Todo ello viene definido en las guías específicas de tratamiento de la EII, publicadas en los últimos años<sup>(7,8,9)</sup>. La principal diferencia respecto a las recomendaciones del tratamiento en la enfermedad del adulto viene determinada por el menor uso de fármacos con posibles efectos adversos importantes a corto y a largo plazo (fundamentalmente los esteroides) en aras del uso de terapias más seguras (como puede ser el tratamiento dietético en la enfermedad de Crohn) y el uso más precoz de fármacos altamente efectivos que puedan lograr una remisión mantenida en el tiempo, preservando así los fenómenos de crecimiento y desarrollo (como pueden ser los tratamientos biológicos). La edad al diagnóstico constituye otro factor importante a la hora de valorar la estrategia terapéutica más adecuada. En el niño pequeño y escolar, la implicación de los cuidadores va a facilitar una correcta adherencia al tratamiento y un adecuado seguimiento cercano de cara a valorar la respuesta al mismo. En los pacientes pre-adolescentes, interesará especialmente lograr de manera rápida la remisión clínica, y que esta se mantenga en el tiempo, con el fin de preservar de manera efectiva el estirón puberal y la maduración sexual. En el caso del paciente adolescente, se deberá buscar su complicidad a la hora de conseguir una adecuada implicación y una correcta adherencia, ya que en buena parte va a depender de su propia actitud y predisposición. Medidas terapéuticas que con la colaboración de los padres en edades menores pueden ser más sencillas de cumplir, como es el caso de la nutrición enteral exclusiva y prolongada como inducción, pueden ser más complicadas en el caso del adolescente. Así mismo, determinados efectos adversos cosméticos relacionados con la medicación (acné, aumento de peso y facies de luna llena en relación a los esteroides sistémicos; hirsutismo, hiperplasia gingival secundarios a ciclosporina), aunque transitorios, pueden ser especialmente mal tolerados por los adolescentes. Por último, determinados efectos adversos graves relacionados con los inmunosupresores tiopurínicos han sido descritos específicamente en pacientes varones adolescentes y adultos jóvenes, como es el caso del linfoma hepato-esplénico de células T, con una tasa muy alta de letalidad. Todo ello debería ser tenido en cuenta a la hora de individualizar los tratamientos en estas edades. Paralelamente al inicio del tratamiento de su enfermedad, el momento del diagnóstico debería ser un momento en el cual instaurar y reforzar una serie de medidas de auto-cuidado y de buenos hábitos de salud, como deben ser una alimentación variada y equilibrada y prevención de hábitos tóxicos, en especial el tabaquismo, que ha demostrado ser un claro factor de mal pronóstico (peor respuesta a los tratamientos, mayor necesidad de cirugía) en la enfermedad de Crohn. En la Tabla IV se resumen los tratamientos más habitualmente utilizados en la EII pediátrica.

## ¿Cómo se puede colaborar desde atención primaria al seguimiento y control de la EII?

Pese a tratarse de una enfermedad compleja cuyo seguimiento (que debe ser cercano y accesible por parte del paciente) debe realizarse en unidades multidisciplinarias y especializadas, los profesionales de atención primaria pueden jugar un papel muy importante en dicho seguimiento. Como lamentablemente sucede con otras enfermedades crónicas pediátricas, en ocasiones los pacientes centralizan su atención en el ámbito hospitalario, perdiendo el contacto con sus médicos de Atención Primaria. Si en todo paciente debería evitarse esta situación, en el caso del paciente adolescente todavía más, pues disponer además de una vía añadida de control y seguimiento puede ser de especial interés. El contacto con un profesional de salud de proximidad y confianza puede ser una ayuda a la hora de reforzar algunos de los siguientes aspectos importantes:

**Se deben iniciar tratamientos eficaces, con rapidez de acción, que favorezcan una buena cumplimentación y un perfil de seguridad adecuado**

**Pese a tratarse de una enfermedad de seguimiento básicamente hospitalario (por su complejidad, necesidad de tratamientos específicos y posibles complicaciones), el seguimiento conjunto con la Atención Primaria puede aportar importantes beneficios, especialmente en el paciente adolescente**



Será recomendable reforzar todos los aspectos asociados a unos hábitos saludables: alimentación equilibrada, ejercicio físico, prevención del tabaquismo y del consumo de otros tóxicos o la prevención de enfermedades de transmisión sexual y de embarazos no deseados, cumplimentación del programa de vacunación

Desde Atención Primaria se debe contribuir a la normalización de la vida del adolescente con una enfermedad crónica en fase de estabilidad. Se recomienda potenciar la autoconfianza, evitando la sobreprotección y la imposición de limitaciones no estrictamente necesarias

1. Detección de recaídas de la enfermedad, para lo cual el profesional de Atención Primaria debe ser conocedor de los síntomas y signos de alarma sugestivos de reactivación de la enfermedad. Realizar un cribado en Atención Primaria de los síntomas para descartar otros procesos intercurrentes puede contribuir a no demorar el tratamiento de dichos procesos si así lo requiriesen.
2. Contribución y seguimiento de la adherencia al tratamiento, para lo cual se recomienda un adecuado conocimiento de la medicación del paciente, colaborando además a su prescripción y acceso ambulatorio. La toma diaria de comprimidos, la colocación frecuente de tratamiento tópico rectal o la administración ambulatoria de fármacos de administración parenteral (metotrexato o antiTNF subcutáneos) pueden constituir una carga difícil de asumir para el paciente adolescente, que debería además responsabilizarse él mismo de su cumplimentación. Ofrecer un apoyo de proximidad ante dicha situación puede ser beneficioso.
3. Vigilancia y detección de posibles efectos adversos de dicha medicación, para lo cual el profesional debería estar familiarizado con aquellos más frecuentes, que se exponen en la Tabla V.
4. Refuerzo de hábitos de vida saludables y prevención de hábitos tóxicos. Será recomendable reforzar todos aquellos aspectos asociados a unos hábitos saludables, como es la alimentación equilibrada, el ejercicio físico, la prevención del tabaquismo y del consumo de otros tóxicos o la prevención de enfermedades de transmisión sexual y de embarazos no deseados.
5. Administración y cumplimentación del programa de vacunación. Los pacientes con EII bajo tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo superior de infecciones prevenibles. En lo posible, la inmunización debe ser optimizada antes de iniciar tratamientos inmunosupresores ya que pueden tener posibles repercusiones en su seguridad y eficacia. Así mismo, en aquellos pacientes en tratamiento inmunosupresor, las vacunas con virus/bacterias vivos/atenuados deberían postponerse hasta el momento de su suspensión, según las recomendaciones del grupo de trabajo de EII de la ESPGHAN publicadas en el año 2012<sup>(10)</sup>. En aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor se recomienda así mismo la administración anual de la vacuna de la gripe.
6. Detección de patología psico-social asociada. Diversos estudios han puesto de manifiesto un mayor riesgo de trastornos de ansiedad-depresión en adolescentes afectados de EII. Las limitaciones físicas, el descontento con la propia imagen corporal y la naturaleza de los síntomas predominantes pueden influir en dicha situación. Así mismo, estos pacientes presentan un mayor riesgo de absentismo y fracaso escolar. Desde Atención Primaria se debe contribuir a la normalización de la vida del adolescente con una enfermedad crónica en fase de estabilidad. Se recomienda potenciar la autoconfianza, evitando la sobreprotección y la imposición de limitaciones no estrictamente necesarias.

## Tablas y figuras

Tabla I. Manifestaciones clínicas más frecuentes en la EII pediátrica

Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Dolor abdominal	Rectorragia
Diarrea	Diarrea
Pérdida de peso	Urgencia, tenesmo
Aftas orales	Dolor abdominal
Afectación perianal (fisuras, <i>skin tags</i> , abscesos, fístulas)	Pérdida de peso



## Tabla II. Manifestaciones extraintestinales más frecuentes en la EII

- Manifestaciones osteoarticulares: artritis periférica, artritis central (sacroileítis y espondilitis anquilosante), osteoartropatía hipertrófica
- Manifestaciones dermatológicas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, vasculitis leucocitoclástica
- Manifestaciones hepatobiliares: colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, síndrome de solapamiento
- Manifestaciones oculares: epiescleritis, escleritis o uveítis

## Tabla III. Clasificación de París de la EII pediátrica

Enfermedad de Crohn	
<b>Edad diagnóstico</b>	A1a: 0 a ≤ 10 años y A1b: 10 a ≤ 17 años A2: 17-40 años A3: > 40 años
<b>Localización</b>	L1: tercio distal íleon +/- ciego L2: colon L3: ileocólica L4a: afectación alta proximal a Treitz L4b: afectación alta distal a Treitz y proximal al tercio distal de íleon
<b>Patrón</b>	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: coexistencia de ambos patrones simultáneamente o en diferentes momentos evolutivos p: afectación perianal
<b>Crecimiento</b>	G0: no afectación G1: retraso de crecimiento
Colitis ulcerosa	
<b>Extensión</b>	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis (proximal al ángulo hepático)
<b>Gravedad</b>	S0: no brote grave S1: brote grave (Pediatric Ulcerative Colitis Index ≥ 65)

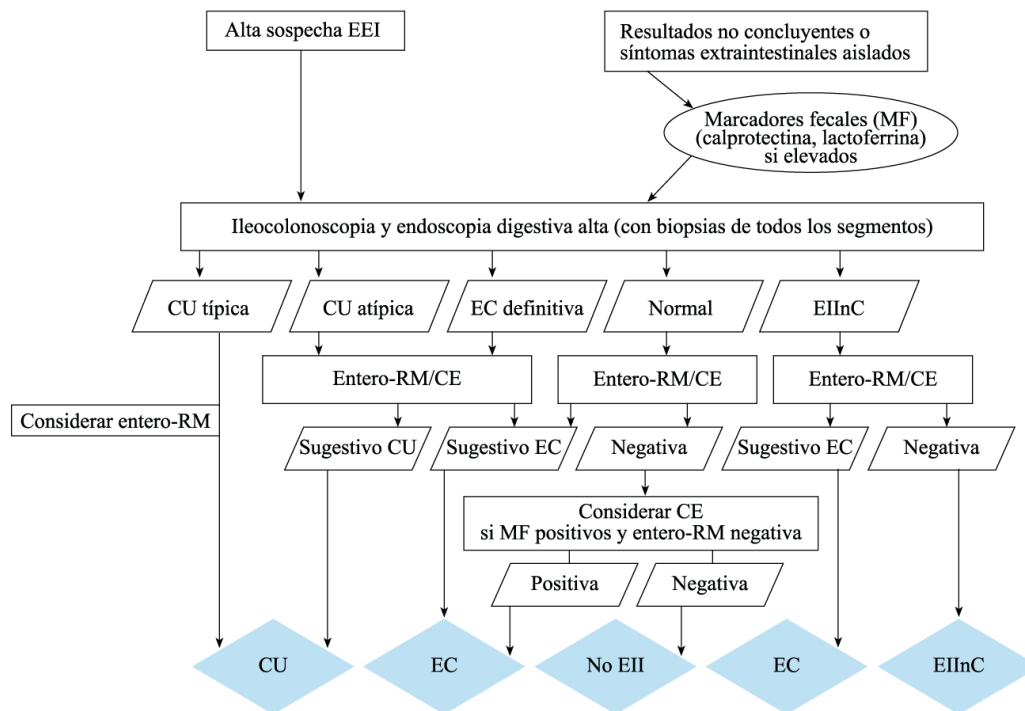
Tabla IV. Resumen de los tratamientos en la EII pediátrica

Enfermedad de Crohn		Colitis ulcerosa	
Inducción a la remisión	Mantenimiento	Inducción a la remisión	Mantenimiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutrición enteral exclusiva (formas leve-moderadas)</li> <li>Budesonida de liberación ileal (localización ileocecal)</li> <li>Esteroides sistémicos (formas moderada-graves)</li> <li>Inmunosupresores (metotrexate)</li> <li>Anti-TNF<math>\alpha</math></li> <li>Otros biológicos (uso compasivo)</li> <li>Cirugía (resección limitada en caso de complicaciones o falta de respuesta a tratamientos médicos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunosupresores (metotrexate, tiopurinas)</li> <li>Anti-TNF<math>\alpha</math></li> <li>Otros biológicos (uso compasivo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salicilatos orales y/o tópicos (formas leve-moderadas)</li> <li>Esteroides sistémicos (formas moderada-graves)</li> <li>Ciclosporina/tacrolimus</li> <li>Anti-TNF<math>\alpha</math></li> <li>Otros biológicos (uso compasivo)</li> <li>Cirugía (colectomía total ante ausencia de respuesta a tratamientos médicos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salicilatos orales y/o tópicos</li> <li>Inmunosupresores (metotrexate, tiopurinas)</li> <li>Anti-TNF<math>\alpha</math></li> <li>Otros biológicos (uso compasivo)</li> </ul>

Tabla V. Efectos adversos más frecuentes de los fármacos utilizados en la EII pediátrica

Fármaco	Efectos adversos
Salicilatos (mesalazina)	<b>Molestias digestivas leves</b> (diarrea, náuseas, dolor cólico, flatulencias), hipersensibilidad (manifestaciones cutáneas, discrasias sanguíneas), neumonitis, hepatitis, pancreatitis, nefrotoxicidad
Esteroides sistémicos	Piel: estrías, hirsutismo, acné; Ojos: glaucoma, cataratas; Cardiovascular: hipertensión arterial, aterosclerosis; GI: úlcera péptica, pancreatitis; Endocrino: diabetes, hipertrigliceridemia, retraso de crecimiento, cara de luna llena; Músculo-esquelético: miopatía, osteoporosis; SNC: trastornos afectivos, trastorno del sueño; Inmunosupresión
Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina)	Idiosincráticos: síndrome gripal, <i>rash</i> , dolor abdominal y <b>pancreatitis</b> (3-10% pacientes en la 2ª-3ª semana de tratamiento) Dosis dependiente: <b>mielosupresión</b> (leuco y neutropenia), elevación de transaminasas, <b>intolerancia digestiva</b> (dolor abdominal, náuseas, vómitos) Riesgo aumentado de infecciones víricas y oportunistas Riesgo aumentado de linfoma
Metotrexato	<b>Gastrointestinales</b> (estomatitis, náuseas, vómitos y diarrea), elevación de transaminasas, hepatotoxicidad, fibrosis hepática Neumonitis intersticial Riesgo de infecciones oportunistas ( <i>Pneumocystis carinii</i> , Herpes Zoster, VEB, Listeria, CMV)
Infliximab (anti-TNF $\alpha$ )	Agudas: fiebre, escalofríos, prurito, <i>rash</i> cutáneo, broncoespasmo, sudoración, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos, palidez, hipotensión, taquicardia, anafilaxia Tardías: artralgias, mialgias, fiebre, exantema o edema Aumento de infecciones y neoplasias
Adalimumab (anti-TNF $\alpha$ )	Dolor o enrojecimiento en la zona de punción Mareo, cefalea, malestar general, dolor abdominal, diarrea, <i>rash</i> cutáneo Aumento de infecciones y neoplasias

Figura 1. Criterios de Oporto para el diagnóstico de EII pediátrica



Nota: La CU atípica incluye 5 fenotipos recientemente definidos (preservación rectal, ileitis por reflujo, parche cecal en colitis distal, afectación de tramos digestivos altos, afectación transmural en colitis aguda grave). CU: colitis ulcerosa; EC: Enfermedad de Crohn; EII nC: Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada; MF: marcadores fecales; CE: cápsula endoscópica.

## Bibliografía

- Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:73-80.
- Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): The EXPERIENCE registry". *J Crohns Colitis*. 2014;8:763-9.
- Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G, Martín-Masot R, Rodríguez Martínez A, Segarra Cantón O, Peña Quintana L, et al. Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Diagnostic Delay Registry: SPIDER Study From Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Front Pediatr* 2020 Oct 15;8:584278. doi: 10.3389/fped.2020.584278.
- Martín de Carpi J, Jiménez Treviño S, Pujol Muncunill G, Martín Masot R, Navas López VM. Time to diagnosis in paediatric inflammatory bowel disease: Key points for an early diagnosis. *An Pediatr (Barc)* 2020 Apr;92(4):242.e1-242.e9.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.
- van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Online ahead of print.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martín de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care- an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:257-91.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Martín de Carpi J, Bronsky J, et al. Management of pediatric ulcerative colitis, Part 2: Acute severe colitis; an evidence-based consensus guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 292-310.
- Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:830-7.

## PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal engloba una serie de entidades caracterizadas por:**
  - a) Potencial origen multifactorial, en el que influirían factores genéticos, ambientales e inmunológicos
  - b) Alta agregación familiar dado su tipo de herencia mendeliana
  - c) Aparecer como consecuencia de unos malos hábitos dietéticos de manera prolongada
  - d) Aparecer siempre en el contexto de otras enfermedades autoinmunes asociadas
  
- 2. En relación a la detección precoz de la EII del adolescente en Atención Primaria, señale la respuesta acertada:**
  - a) Dada su alta frecuencia, constituye una enfermedad con la que en Atención Primaria se está muy familiarizada
  - b) Constituye una enfermedad cuyos síntomas de presentación son siempre tan evidentes, que es muy difícil que el diagnóstico no se produzca ya desde primaria y prácticamente sin demora
  - c) La demora diagnóstica y el retraso hasta la derivación a la Pediatría especializada puede condicionar consecuencias negativas en la salud del paciente y en la respuesta a los tratamientos instaurados
  - d) Dada su gravedad, todos los pacientes en los cuales se sospecha una EII deben ser derivados a Urgencias hospitalarias para iniciar cualquier tipo de estudio
  
- 3. Ante un paciente adolescente con historia de procesos diarreicos de repetición, en ocasiones acompañados de moco y sangre, en los últimos meses, pérdida de peso e hiporexia, estarían indicados como primeros exámenes a realizar:**
  - a) Muestras de heces para coprocultivos y parásitos seriados, pues la causa más frecuente es la reinfección continuada de gastroenteritis bacteriana o parasitaria
  - b) Investigar relaciones en el centro escolar y valoración psicológica, pues podríamos estar delante del inicio de un trastorno de la conducta alimentaria (TCA)
  - c) Pruebas de alergia IgE mediadas a alimentos, pues la alergia alimentaria parece la causa más posible en un adolescente
  - d) Analítica básica, en busca de algún dato de inflamación activa (reactantes de fase aguda), anemia, ferropenia o hipoalbuminemia, así como calprotectina fecal como marcador sensible de inflamación intestinal
  
- 4. Los tratamientos habituales en la EII pediátrica son:**
  - a) Los fármacos y las indicaciones son las mismas que en la enfermedad del adulto, al no disponer de estudios realizados en población pediátrica
  - b) El tratamiento del paciente pediátrico debe realizarse de manera individualizado, y teniendo en cuenta diferentes circunstancias como son el tipo de enfermedad, su localización, la gravedad de presentación, la edad o la presencia de patología concomitante
  - c) Se trata de tratamientos tan específicos y potencialmente tóxicos que el seguimiento de los mismos se debería realizar exclusivamente desde los servicios hospitalarios
  - d) El tratamiento de la EII en el niño y adolescente se basa exclusivamente en la instauración de medidas dietéticas específicas
  
- 5. El papel del profesional de Atención Primaria en el caso de pacientes adolescentes con EII puede ser positivo en alguno de estos aspectos:**
  - a) Facilitar el conocimiento de las medidas anticonceptivas más eficaces en caso de una vida sexual activa, dada la teratogenicidad intrínseca a todos los fármacos utilizados en estas enfermedades
  - b) Recomendar dietas de exclusión de gluten, alimentos procesados y azúcares refinados, pues se ha demostrado su alta eficacia en el control de estas enfermedades
  - c) El profesional de Atención Primaria no tiene nada que aportar al adolescente con EII
  - d) Seguimiento de la adherencia al tratamiento, educación en hábitos saludables y prevención del tabaquismo

Respuestas en la página 112

# Probióticos en adolescentes: indicaciones clínicas y evidencia actual

**C. Coronel Rodríguez<sup>(1)</sup>, A. Hernández Hernández<sup>(2)</sup>.** <sup>(1)</sup>Centro de Salud "Amante Laffón". Sevilla. <sup>(2)</sup>Centro de Salud Tacoronte. Tenerife. Miembros del Grupo de trabajo de Nutrición de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

**Fecha de recepción:** 22-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 62-75

## Resumen

Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal han sido asociadas al desarrollo de múltiples y diversas patologías de tipo autoinmunes, cardiovasculares, alérgicas o problemas cognitivos, pero principalmente en problemas gastrointestinales. Aún no está claro si dichas alteraciones son la causa y/o la consecuencia de dichas enfermedades habiendo aún más dudas que certezas. Las sociedades científicas realizan estudios, sobre todo evolutivos, y hacen revisiones periódicas de la bibliografía existente actualizando las recomendaciones con la evidencia disponible, sobre los beneficios encontrados en el empleo de cepas específicas a dosis determinadas y en patologías concretas. Donde más estudios hay, y más se ha avanzado en su aplicabilidad en la práctica clínica, es en el aparato digestivo. Concretamente en el síndrome de intestino irritable y en la prevención, y tratamiento, de diversas causas de diarrea, pero es un campo en gran expansión y desarrollo del que se espera grandes avances en un futuro inmediato.

**Palabras clave:** *Guías sobre uso de probióticos; Prebióticos; Probióticos; Indicaciones de probióticos.*

## Abstract

Abnormalities in the composition of the intestinal microbiota have been associated with the development of multiple and diverse pathologies of autoimmune, cardiovascular, allergic or cognitive problems, but mainly gastrointestinal problems. It remains unclear whether these abnormalities are the cause and / or the consequence of these diseases, raising even more doubts than certainty. Scientific societies undertake studies, especially evolutionary ones, and make periodic reviews of the existing bibliography, updating the recommendations with the available evidence, on the benefits found in the use of specific strains at certain doses and in particular pathologies. It is in the digestive system where more studies and where more progress has been made in its applicability in the clinical practice. Specifically, this has been in irritable bowel syndrome and in the prevention and treatment of various causes of diarrhea, but it is a field in great expansion and development from which great advances are expected in the immediate future.

**Key words:** *Probiotic use guidelines; Prebiotics; Probiotics; Indications of probiotics.*

## Información básica sobre la microbiota

### Adquisición y colonización de la microbiota intestinal<sup>(1,2)</sup>

La microbiota se adquiere antes, durante y principalmente después del parto, mediante la lactancia materna, queda establecida de forma estable a los 2-3 años de vida, es en su mayoría específica de cada persona, pero puede modularse a lo largo de la vida por multitud de factores.

Se considera que desde los 2-3 años dicha flora intestinal es estable y más o menos específica de cada persona, es como su huella dactilar, al menos en 2/3 de la misma, siendo el resto más común a otros individuos de su área geográfica. Puede variar de un individuo a otro, o incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias (tipo de dieta, estilo de vida, estrés, infecciones, ingestión de antibióticos, etc.) que pueden producir cambios transitorios o prolongados. Estos cambios, a su vez, pueden condicionar patologías *a posteriori* como la obesidad, alteraciones cardiovasculares, enfermedades alérgicas o inflamatorias. El propio envejecimiento origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la flora intestinal, consistente en un incremento de anaerobios facultativos, a la vez que disminuyen las bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y bifidobacterias.

## Composición de la microbiota

La composición de la microflora es muy variable de unas zonas de nuestro cuerpo a otras. Prácticamente todas las partes expuestas de nuestro organismo están ocupadas por ella, desde la piel, vías respiratorias superiores e inferiores, aparato reproductor femenino y masculino, etc., pero es el aparato gastrointestinal y en concreto el colon donde es más abundante y variada y donde ejerce importantes funciones, no solo locales sino extraintestinales, es lo que se ha llamado “el órgano olvidado”.

## Funciones de la microbiota

Funciones de la microbiota intestinal: función metabólica, de barrera intestinal y de modulación inmunológica, interacción intestino-cerebral.

Cada día se descubren nuevas funciones de la microbiota intestinal y su influencia en la fisiología del hospedador. Las más conocidas son la metabólica e inmunológica, pero tienen otras muchas funciones no menos importantes que se describen en la Tabla I<sup>(1-5)</sup>.

## Definiciones y conceptos básicos

Antes de profundizar en el tema es muy importante conocer la terminología más frecuentemente usada y que a veces da lugar a confusión por usar como sinónimos términos que son diferentes. Se detalla en la Tabla II<sup>(1-5)</sup>.

## Introducción

Existen múltiples evidencias científicas que indican que la microbiota intestinal regula muchos aspectos de la fisiología de su huésped. Así, una microbiota sana (eubiosis) contribuye a la salud global del huésped mientras que las alteraciones en su composición (disbiosis) han sido asociadas al desarrollo de múltiples y diversas patologías como enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, alérgicas o problemas cognitivos, pero principalmente en problemas gastrointestinales. En muchas ocasiones no está aún claro que dichas alteraciones de la microbiota puedan ser la causa y no la consecuencia de dichas patologías habiendo más dudas que certezas.

Los probióticos pueden actuar sobre el huésped mediante diferentes mecanismos: metabólicos: sintetizando determinadas sustancias que luego son absorbidas por la mucosa intestinal, de barrera: contribuyendo al trofismo y reparación de la misma, mediante su colonización y producción de bacteriocinas que impiden anidación de patógenos, de inmunorregulación: al producir diferentes efectos sobre el sistema inmunológico y de intercomunicación intestino-cerebro: favoreciendo la recuperación de diferentes patologías psico-neurológicas.

La palabra y el concepto de “probiótico” como microorganismos que proporcionan bienestar, salud y hasta felicidad se han convertido en un plus de publicidad de ventas que pueden resultar engañosos por lo que desde 2006 surge el Reglamento 1924/2006 que obliga a los fabricantes hacer declaración de las posibles propiedades saludables de los mismos y someterlas a la Comisión Europea y ser evaluadas, avaladas o rechazadas por la EFSA (*European Food Safety Authority*)<sup>(1-5)</sup>.

Se debe tener en cuenta que los probióticos han de ser seguros (GRAS: *Generally Regarded As Safe*): no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas, no ser portador de resistencias a antibióticos. Los efectos clínicos de los probióticos se consideran cepa-específicos y dosis dependientes, aunque algunos de sus beneficios pueden ser compartidos por cepas pertenecientes al mismo género o especie. La mayoría son específicas de determinadas cepas, lo cual es importante para valorar e interpretar la evidencia científica y realizar sus indicaciones en la práctica clínica<sup>(1-5)</sup>.

La composición de la microflora es muy variable de unas zonas de nuestro cuerpo a otras

Una microbiota sana (eubiosis) contribuye a la salud global del huésped mientras que las alteraciones en su composición (disbiosis) han sido asociadas al desarrollo de diversas patologías

Los probióticos han de ser seguros, no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas y no ser portador de resistencias a antibióticos



Además, es muy importante destacar que los estudios en animales no se contemplan como nivel de evidencia, por muy bien diseñados que estén, puesto que esto solo implica una posible utilidad de futuro en humanos. La ventaja de hacer estudios con modelos animales es que se pueden acotar muchas variables y se pueden hacer diversos tratamientos sin gran problema. Sin embargo, también presentan el inconveniente de que la semejanza con trastornos humanos es escasa, y en los estudios en humanos, resulta difícil obtener conclusiones definitivas pues usan probióticos de diferentes cepas, en dosis diferentes o incluso acompañadas de excipientes u otros pro y/o prebióticos o número de participantes y tiempos de prueba muy variables. La falta de una mayor investigación es necesaria, pues los estudios sobre los efectos e indicaciones siguen siendo controvertidos y la evidencia existente no se considera concluyente.

Existen múltiples probióticos disponibles, sin embargo, son pocos los que han demostrado un beneficio claro en la salud humana y ninguno es capaz de producir todos los efectos a la vez

Se trata de un campo en gran expansión y desarrollo, aún con muy pocas evidencias y gran presión de la industria farmacéutica. Existen múltiples probióticos disponibles, sin embargo, son pocos los que han demostrado un beneficio claro en la salud humana y ninguno es capaz de producir todos los efectos a la vez. Identificamos que existen brechas de conocimiento significativas en esta área de investigación, aunque sea muy prometedora e importante debido a la heterogeneidad y variabilidad significativa entre los estudios y cepas probióticas implicadas. Para entender los trabajos no nos podemos ir al titular o a las conclusiones, sino debemos hacer una lectura crítica del mismo, y ver cómo se han obtenido esos resultados<sup>(6)</sup>. Muchas veces los resultados son publicitados, y publicados con gran repercusión mediática, en medios de comunicación y de divulgación no científica antes de ser aceptado en revistas que exigen una revisión por pares y exenta de conflictos de intereses.

Las sociedades científicas manejan diferentes estudios, sobre todo evolutivos en el tiempo, por lo que hay que quedarse siempre con la última versión o más actualizada que es la que incluye más trabajos y hace una revisión más completa. Las recomendaciones de estas sociedades se basan en meta-análisis y revisiones sistemáticas publicadas sobre los beneficios encontrados en el empleo de cepas específicas a dosis determinadas, en patologías concretas. De ellas la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO por sus siglas en inglés de la *World Gastroenterology Organisation*), ha elaborado una guía práctica para el uso de probióticos y prebióticos<sup>(7)</sup> que constituye una excelente fuente en la que se pueden consultar sus aplicaciones clínicas, así como la evidencia científica que la sustenta. Un resumen de las aplicaciones clínicas más relevantes recogidas en esta guía se incluye en la Tabla III<sup>(7)</sup>.

Para conocer mejor el grado de evidencia y de recomendaciones es importante conocer previamente los estudios en los que estos están sustentados. Recomendamos por ello la consulta de la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (<https://portal.guiasalud.es/egpc/lupus-niveles/>) concretamente la ADAPTACIÓN DEL NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) de los niveles de evidencia del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

El objetivo de este artículo, no es solo ver las principales indicaciones de los probióticos en las patologías que puedan afectar a los adolescentes, con la evidencia disponible y expectativas de futuro en aquellos campos en los que hay más estudios que se detallan a continuación, sino además hacer un amplio repaso de una serie de conceptos sobre microbiota, como esta se inicia desde o antes del nacimiento, cómo se modula a lo largo de la vida, las funciones que ejerce sobre nuestro organismo para mejorar nuestra salud y como su alteración o disbiosis puede estar en la base en algunas patologías que pueden afectar a las personas en cualquier periodo de su vida y ser corregidas por el uso de probióticos u otros nutracéuticos.

## Indicaciones

Las principales indicaciones de estos nutracéuticos en los adolescentes se detallan a continuación:

### Probióticos y respuesta inmune

Hay diferentes estudios que muestran la viabilidad de utilizar los probióticos para modular el sistema inmunológico, prevenir infecciones y controlar el proceso inflamatorio.

Dadas sus propiedades inmuno-moduladoras, se han utilizado para la prevención y/o tratamiento de alergias. Respecto al tratamiento de la alergia hay unos pocos ensayos que indican que algunas cepas podrían tener cierta eficacia, pero se necesitan más estudios en humanos, doble ciego, controlados con placebo, para tener evidencias definitivas de esta actividad. Al contrario de lo que se ha observado en su uso terapéutico, los probióticos han mostrado un mejor comportamiento en la prevención de las alergias.

Las pruebas indican que los probióticos no modifican el curso natural de la alergia a los alimentos.

Los probióticos no modifican el curso natural de la alergia a los alimentos

## Dermatitis atópica o eczema

Se ha demostrado que el uso de probióticos durante la gestación, lactancia y el primer año de vida, previene el desarrollo de dermatitis atópica en un subgrupo de niños que, por sus características y antecedentes familiares, tenían un gran riesgo de desarrollar patología de tipo alérgico. Los mejores resultados preventivos se observan cuando se realiza la suplementación prenatal del probiótico, mientras que si esta es después del nacimiento no muestra reducciones tan significativas del riesgo<sup>(7,8)</sup>.

Concretamente se ha demostrado un posible efecto beneficioso de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró con pequeñas diferencias el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) o alivió los síntomas de la enfermedad en varios estudios pequeños, aunque este efecto fue más notable en el comienzo de los tratamientos. La edad de la población diana que más se puede beneficiar de esta intervención o la duración de esta no se puede establecer de modo certero<sup>(4,9)</sup>.

Recientemente, se ha publicado un estudio que ha demostrado la eficacia de otras cepas diferentes a las mencionadas, en concreto de *Bifidobacterium lactis* CETC 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CETC 9104 en la reducción del índice SCORAD en pacientes jóvenes con dermatitis atópica moderada. Otras cepas probióticas, *Lactobacillus platarum* CJLP133, *Lactobacillus fermentum* VR1-003PCC y *L sakei* KCTC 10755BP también están siendo estudiadas en la dermatitis atópica. Además, se está comenzando a investigar la aplicación tópica de *Vitreoscilla filiformis*<sup>(4,9)</sup>.

Aunque los resultados de los estudios analizados muestran resultados prometedores de los pro, pre y simbióticos en la prevención y tratamiento de la dermatitis atópica, antes de una recomendación franca en la práctica clínica diaria, aún falta por confirmar el beneficio de estos agentes, la combinación óptima de los mismos, la dosis de cada componente, la duración del tratamiento y, la edad y el grupo, de pacientes diana. Además, queda también pendiente determinar si la reducción de la gravedad de la dermatitis atópica puede mantenerse a lo largo del tiempo tras la suspensión del tratamiento, o si existen rebotes una vez finalizada la intervención.

## Rinitis alérgica y asma<sup>(2,5,9,10)</sup>

Los estudios clínicos para evaluar el uso de los probióticos en pacientes con rinitis alérgica y asma son limitados y los resultados obtenidos, controvertidos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes. Algunas cepas de *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus* y *L. casei* han demostrado ser eficaces en algunos casos para reducir la severidad de los síntomas. Otros parámetros de las enfermedades alérgicas, como las sibilancias, el asma o la rinitis alérgica tuvieron resultados contradictorios respecto a la medicación o el número de episodios alérgicos.

Hay descrito que un simbiótico, mezcla de la cepa *Bifidobacterium breve* M-16V con varios prebióticos, reduce significativamente la producción de citocinas Th2 y mejora el pico espiratorio forzado después del reto alérgico en adultos asmáticos y alérgicos a los ácaros.

## Infecciones respiratorias

Los probióticos podrían ser útiles para la prevención de las infecciones como en la gripe, la otitis media y la neumonía nosocomial. Algunos estudios reflejan un posible efecto de los probióticos sobre el número de episodios infecciosos, mientras que otros lo hacen sobre los síntomas. Se ha observado un beneficio potencial para reducir la incidencia de otitis en niños. Sin embargo, todavía no hay estudios concluyentes que identifiquen las cepas probióticas más eficaces en la prevención y/o tratamiento de estas infecciones.

## Prevención de infecciones recurrentes

Un intestino con alteraciones de la permeabilidad como resultado de una disbiosis, ofrece un cambio de respuesta inmune y a su vez a cambios fenotípicos de las células implicadas en dicha respuesta. Esta teoría hace que haya datos prometedores sobre los efectos de los probióticos como adyuvantes de la inmunización, aunque son necesarios nuevos estudios bien diseñados, con el poder suficiente para comprender sus propiedades inmunomoduladoras. Aunque son un mercado muy creciente y en rápida expansión, pensamos que no son todo lo eficaces que defienden dado que de ser así las infecciones habrían disminuido considerablemente y esto no sucede así. Si bien se está avanzando en la prevención de las diarreas de etiología víricas en las guarderías<sup>(7)</sup>.

## Probióticos y neurodesarrollo

Los posibles mecanismos de acción son<sup>(4-6)</sup>:

- Que los microorganismos actúen directamente sobre el sistema nervioso entérico mediante la producción o modulación de neurotransmisores (serotonina, ácido gamma-aminobutírico o

Aún falta por confirmar el beneficio de los pro, pre y simbióticos, la dosis de cada componente, la duración del tratamiento y la edad y el grupo de pacientes diana

Los probióticos pueden ser útiles para la prevención de infecciones como la gripe, otitis media y neumonía nosocomial

acetilcolina, etc.), que a su vez se comunica con el SNC. Se ha demostrado que algunas bacterias intestinales de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos y neurológicos, cuya disfunción se relaciona con la ansiedad o la depresión.

- Que regulen el sistema inmunitario intestinal, el cual produce citoquinas que modulan SNC.
- Que produzcan metabolitos que alteren la actividad de la barrera hemato-encefálica.

Se ha comunicado que el consumo de probióticos se asociaba a una disminución del estrés y una mejora de la memoria

En un artículo de revisión de 2015<sup>(2,4)</sup>, sobre el potencial de los psicobióticos en la salud mental, se analizaron los estudios que cumplían los requisitos de realizarse en humanos, con sistema de doble ciego, asignación aleatoria y donde se comparasen los efectos de psicobióticos y placebos. No se encontraron pruebas concluyentes de los efectos psicológicos, además, los probióticos usados no estaban bien caracterizados, indicaban la especie (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*), pero no la cepa. Comunicaron que su consumo se asoció a una disminución del estrés y a una mejora de la memoria. En otro trabajo, el *Bacteroides fragilis* corrige la permeabilidad intestinal y las alteraciones metabólicas consecuentes con una mejora en la comunicación, los movimientos estereotipados y la ansiedad.

La depresión es una de las enfermedades que más preocupan a los responsables de la Organización Mundial de la Salud. Hoy es la tercera causa de enfermedad y discapacidad entre los adolescentes, pero se calcula que en 2030 se convertirá en la primera. Los investigadores han encontrado una reducción de dos géneros de bacterias (*Coprococcus* y *Dialister*) en la microbiota de las personas deprimidas, incluso después de excluir los posibles efectos de los fármacos antidepresivos. Este estudio abre además muchas posibilidades de futuro, al poder usar el *Dialister* y *Coprococcus* como próximos psicobióticos con potencial beneficio a los pacientes con depresión. También observaron que la proporción de la bacteria *Flavonifractor* había aumentado en los pacientes con depresión mayor y que *Butyricoccus* estaba asociado al tratamiento con antidepresivos.

Los probióticos en los TEA podrían mejorar los síntomas gastrointestinales y las alteraciones de la conducta

Se ha planteado que la utilización de probióticos podría mejorar no solo los síntomas gastrointestinales de los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) sino también las alteraciones en la conducta. Se ha demostrado que la administración de *Bacteroides fragilis* mejora los problemas de comportamiento y restablece la permeabilidad digestiva y los cambios en la composición de la microbiota. Esta relación parece que es dependiente del nervio vago. Se necesitan más estudios para aclarar mejor los efectos de *Lactobacillus plantarum* PS128, sobre todo, en los niños más pequeños con TEA que presentan mayor sintomatología<sup>(2,4,5)</sup>.

La utilización de dietas especiales, el uso del trasplante fecal y el empleo de psicobióticos abre una puerta a la esperanza al beneficio que puede aportar la modificación de la microbiota intestinal en estos pacientes. Aun así, es necesario mantener la cautela, ya que uno de los objetivos principales en estos niños y adolescentes es el de mejorar su calidad de vida y no debemos caer en el error de crear falsas esperanzas a pacientes y familiares. Los estudios realizados con trasplante de microbiota fecal en estos niños no son ensayos doble ciego y controlados frente a placebo y, además, hay que tener en cuenta la subjetividad en la percepción de la mejora de los síntomas psicológicos por parte de los cuidadores<sup>(6)</sup>.

## Alteraciones metabólicas

Cada vez hay mayor evidencia sobre el hecho de que la microbiota intestinal puede ejercer un alto impacto sobre el estado nutricional y la salud del hospedador, a través de la modulación neuro-inmuno-endocrina. Estudios experimentales sugieren que las desviaciones en la microbiota intestinal predisponen al aumento de los depósitos de grasa y a la obesidad. Los estudios realizados ofrecen un panorama prometedor, pero hasta el momento se trata solo de estudios piloto, que incluyen pocos pacientes y no tienen en cuenta la multitud de factores que influyen en la patogenia de esta enfermedad, por lo que es necesaria mayor investigación y tomar estos datos como preliminares.

### Obesidad

Se han observado que diferencias tempranas en la microbiota de los niños parecen predecir la aparición posterior de sobrepeso, variando su composición entre individuos obesos y de peso normal. Por otra parte, la eficacia del cambio del estilo de vida sobre la pérdida de peso corporal parece ser influido por la composición de la microbiota del individuo. Se ha podido establecer que los niños con sobrepeso a temprana edad presentan aumento de *Staphylococcus aureus* en las heces mientras que aquellos que mantienen un peso adecuado, predominan *Bifidobacterium*.

En los pacientes obesos con resistencia a insulina, leptina y un fenotipo inflamatorio se han encontrado disminución de cantidad de genes microbianos en heces, con predominio de *formicutes* sobre Bacteroidetes, así como un mayor número de genes que codifican enzimas que hidrolizan polisacáridos mejorando la obtención de energía. Por otra parte, se ha visto la presencia de *Akkermansia muciniphila* asociado con un estado metabólico saludable, glucosa y homeostasis del tejido adiposo<sup>(11)</sup>.

Hay trabajos que indican que los probióticos pueden ayudar a los niños y adolescentes obesos a perder peso. En concreto en un trabajo en Italia, los expertos pusieron a 100 niños y adolescentes obesos (de 6 a 18 años) en una dieta con control y restringida en calorías y se le administró al azar los probióticos '*Bifidobacterium breve* BR03' y '*Bifidobacterium breve* B632', o un placebo durante 8 semanas. Se llevaron a cabo análisis clínicos, bioquímicos y de muestras de heces para determinar el efecto de la suplementación con probióticos sobre el aumento de peso, la microbiota intestinal y el metabolismo. Los resultados sugirieron que los niños que habían tomado probióticos tenían una mayor reducción en la circunferencia de la cintura, mayor disminución de peso y del índice de masa corporal, en la resistencia a la insulina y en la presencia de la bacteria '*E. coli*' en su intestino, en comparación con los niños que solo estaban a dieta. Estos efectos beneficiosos demuestran el potencial de los probióticos para ayudar a tratar la obesidad en niños y adolescentes, pero se trata aún de estudios preliminares comunicados en congresos (*e-ECE 2020. Presented September 7, 2020. Abstract OC3.5*) no exentos de conflictos de intereses.

## Metabolismo de los lípidos

Las dietas con alto contenido de alimentos de origen animal se han considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, ya que dichas dietas son una fuente importante de trimetilamina que es convertida por el hígado en otro compuesto, trimetilamina N-óxido, que promueve la acumulación de placa grasa en las arterias. La evidencia sugiere que las bacterias del género '*Bilophila*', a través de un código genético expandido, permite que su metabolismo, a través de una vía de desmetilación, evite la producción de esta última. Además, la investigación muestra que las dietas basadas en productos vegetales causan un rápido aumento de la '*Bilophila*' en el intestino.

Algunos estudios con animales de experimentación han mostrado la disminución del colesterol sérico tras el consumo de probióticos. Estos hallazgos, sugieren la posibilidad de tratamientos con probióticos para la reducción de la aterosclerosis, pero se necesitan más estudios que demuestren los beneficios en humanos para corroborar el efecto, así como el mecanismo de acción. En una reciente revisión sistemática de estudios clínicos se ha señalado un papel de los probióticos en la disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol total. Aunque el nivel de evidencia no es contundente, incluso no se observan diferencias significativas entre el consumo de probióticos y bebidas lácteas fermentadas<sup>(4)</sup>.

## Aparato genitourinario<sup>(4,5)</sup>

La vagina contiene una microbiota específica representada principalmente por *Lactobacillus*, que se asocia a una condición saludable y que alcanza las proporciones más altas en mujeres embarazadas con parto a término. En menor proporción, también se pueden encontrar microbiotas asociadas con la piel y el tracto intestinal, como *Prevotella*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Megasphaera* y *Anaerococcus*. Los lactobacilos en la vagina están particularmente asociados con la edad fértil, la producción de estrógeno, producir ácido láctico, acidificando el ambiente a valores de pH entre 4 y 4,5 y actuando como barrera a la colonización por otros microorganismos. Una baja tasa de lactobacilos se ha correlacionado con una menor tasa de embarazo en los procedimientos de reproducción asistida.

Las vaginosis bacterianas se han relacionado con, el aumento de la proporción de anaerobios como *Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Atopobium* y *Dialister* en detrimento de los lactobacilos<sup>(11)</sup>.

La microbiota vaginal juega un papel importante en la prevención de infecciones en el tracto genital y urinario femenino. Las bacterias ácido-lácticas son dominantes en el tracto vaginal de las niñas saludables y forman una barrera que protege de la colonización de patógenos por distintos mecanismos y han sido valorados para tratar pacientes con infecciones en esta área. El objetivo es favorecer la restauración de la microbiota vaginal y/o prevención del desarrollo de infecciones del tracto genital femenino, incrementar la calidad de vida de la mujer favoreciendo su salud reproductiva, acortar el tratamiento farmacológico contra infecciones vaginales, desempeñar un papel clave como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones del tracto vaginal y disminuir las patologías obstétricas y ginecológicas de importante impacto social y económico.

En un estudio en adolescentes obesos, aquellos que tomaron probióticos tenían mayor reducción del perímetro de cintura, disminución del peso, del IMC y de resistencia a la insulina, en comparación con los obesos que estaban solo con dieta

En una reciente revisión se señala un papel importante de los probióticos en la disminución del C-LDL y CT, aunque el nivel de evidencia no es contundente

## Tema de revisión

Probióticos en adolescentes: indicaciones clínicas y evidencia actual

Los probióticos vaginales son seguros, no causan efectos secundarios en el organismo y no tienen riesgos de ser cancerosos. Para su aplicación se conocen dos versiones: vía vaginal o vía oral. Pero de acuerdo a los especialistas, el producto es más eficaz y seguro por vía vaginal. En este supuesto, se dispone de las presentaciones en cápsulas, comprimidos, tampones y óvulos que están empapados de los lactobacilos con una efectividad similar.

Por otro lado, se ha observado una mayor restitución de la microbiota vaginal normal con el tratamiento vía oral respecto a placebo. El hecho de que el recto actúe como un reservorio para los lactobacilos vaginales sugiere que la ingestión de cepas probióticas podría ser una ruta de administración alternativa a la vaginal. Igualmente, se aprecia una disminución en las recidivas con el tratamiento vía vaginal respecto a placebo en pacientes con vaginosis. Existen evidencias de que son capaces de disminuir el PH vaginal, lo que evita la proliferación de gérmenes en la zona genital y que muestran su actividad reconstituyendo la microbiota afectada, mejoran las tasas de curación, disminuyen las recurrencias de la vaginosis bacteriana y de las infecciones del tracto urinario, mejorando las tasas de curación de la vulvovaginitis candidiásica y evitando las reinfecciones. No obstante, son necesarios más estudios y de mejor diseño para su recomendación sistemática.

La utilidad de los probióticos en la prevención de la infección urinaria (ITU) en las mujeres es debida a que la inmensa mayoría de estas infecciones son producidas por bacterias que viven en el intestino grueso (especialmente *Escherichia coli*) y que, tras su salida, contaminan la región perianal y a partir de aquí pueden acceder a la uretra y desde allí a la vejiga urinaria.

La importancia de los probióticos en la ITU radica en su capacidad profiláctica, toda vez que numerosos estudios avalan los diferentes mecanismos de acción, efectividad y alcance, cuando son indicados vía oral o vaginal en los diferentes grupos etarios.

En relación con la prevención de las ITUs, su utilidad ha sido especialmente documentada en mujeres adolescentes y con ciertas cepas de *Lactobacillus*. Basándose en este principio, se observó que la ingestión continuada de dosis elevadas de *L. rhamnosus* GR1 y de *L. reuteri* RC14, resultaba su aislamiento en la vagina a partir de una semana de tratamiento. Aunque existen resultados esperanzadores deberían de realizarse más ensayos clínicos en este sentido que demuestren su eficacia.

Algunos de estos pre y probióticos se pueden encontrar en alimentos como el yogur o los arándanos rojos (o en su cápsula), ello ha supuesto que se recomiende consumirlos para ayudar a prevenir y mejorar la cistitis. Asimismo, conviene tomar probióticos en el caso de haber estado en tratamiento con antibióticos para evitar la aparición de las infecciones urinarias y candidiasis vaginales.

Algunos de estos probióticos (yogur y arándanos) son recomendables para prevenir y mejorar las cistitis. Y además, en casos de tratamiento con antibióticos para evitar ITUs y candidiasis vaginales

## Mastitis subagudas y subclínicas<sup>(4,5,12)</sup>

La secreción de leche aumenta la humedad de los conductos galactóforos y crea condiciones apropiadas para el establecimiento de organismos patógenos en ellos. Recientemente se ha demostrado que el empleo de ciertas cepas probióticas, administrados por vía oral, pueden colonizar los conductos e impedir el asentamiento de bacterias indeseables. De esta forma se puede prevenir, e incluso curar, las mastitis, disminuyendo de una manera importante el dolor producido en las mastitis subagudas y que es una causa fundamental del abandono prematuro de la lactancia materna, por lo que se debe recomendar su empleo ante la presencia de los primeros síntomas.

Algunas cepas de *Lactobacillus salivarius* y *L. fermentum* aisladas de la leche humana parecen ser una buena opción para el tratamiento de las mastitis agudas y las mejores candidatas para el tratamiento de las mastitis subagudas ya que son eficaces en más de un 90% de los casos.

Algunas cepas de *Lactobacillus salivarius* y *L. fermentum* aisladas de la leche humana parecen ser una buena opción para el tratamiento de las mastitis agudas y las mejores candidatas para el tratamiento de las mastitis subagudas ya que son eficaces en más de un 90% de los casos

## Acné

En el tratamiento del acné, se promociona que una asociación de probióticos (mezcla de *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis lactis*) reduce el número de lesiones inflamatorias un 78% en 12 semanas y mejora la evaluación subjetiva de los pacientes. Además, es un tratamiento seguro y bien tolerado. Pero no hay muchos trabajos que apoyen esta indicación.

## Aparato digestivo

Es sobre el que hay más estudios y más se ha avanzado en su aplicabilidad en la práctica clínica, concretamente en estas entidades que se detallan:



## Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Hay escasas evidencias sobre las recomendaciones del uso de probióticos en la edad pediátrica en el tratamiento y prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal. De hecho, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda el uso de probióticos solo en el contexto de un ensayo clínico, pero cada vez hay más trabajos que demuestran que la suplementación con probióticos en el tratamiento de la EII presenta efectos beneficiosos, como el de restablecer la homeostasis bacteriana en el intestino, regular el proceso inflamatorio, y restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, incrementando el número de especies “protectoras” y disminuyendo la carga patógena<sup>(5,7,12)</sup>.

Son diversas las especies estudiadas en los diferentes tipos de EII. Dichos probióticos aparecen recogidos en diferentes guías clínicas como la de la WGO<sup>(7)</sup> y la guía canadiense<sup>(12)</sup> con recomendaciones sobre su aplicación y efectividad. Así, se ha observado que ciertas cepas han demostrado ser seguras y eficaces para el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa leve-moderada tanto en adultos como en niños. En WGO 2017<sup>(7)</sup>, para la edad pediátrica, con evidencia 2 se recomienda *Escherichia coli* Nissle 19175 × 1010 bact. viables, 2 veces al día, para el mantenimiento y la remisión en la colitis ulcerosa. El VSL#3® de 2 a 9 × 10<sup>11</sup> UFC, 2 veces al día, tanto para el tratamiento como para la prevención y mantenimiento de la remisión de la colitis o pouchitis ulcerosa de actividad leve.

En estudios realizados en colitis ulcerosa activa en pacientes tratados con mesalacina, se demostró mayor remisión al asociarle de *S. boulardii* o *E. coli* no patógena (Nissle 1917), lo que sugiere que el tratamiento con probióticos puede suponer una alternativa como mantenimiento de la remisión de estos pacientes. Similares resultados se obtuvieron empleando *Lactobacillus* GG. Enemas con *E. coli* Nissle 1917 en pacientes con CU izquierda han demostrado respuesta clínica y disminución del tiempo en remisión en aquellos pacientes con dosis altas.

Hay evidencia sólida que en pacientes en remisión, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, la mezcla de probióticos VSL#3 (5x10<sup>11</sup> células/g de 3 cepas de bifidobacterias, 4 cepas de lactobacilos y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*) es capaz de mantener la remisión en el 75% de los casos al año de seguimiento y asociada a balsalazida induce la remisión de manera más precoz, así como su mantenimiento que cuando esta se usa sola. Resultados similares se han obtenido al demostrar menor puntaje de actividad clínica de CU en pacientes que recibieron leche fermentada (cepas de *B. breve* Yakult, *B. bifidum* y *L. acidophilus*).

Para la enfermedad de Crohn, las directrices señalan que los probióticos son menos efectivos y no hay evidencia suficiente para probar un beneficio o confirmar la falta de daño, habiéndose ensayado con diferentes tipos de probióticos.

En adultos y niños con pouchitis, la AGA recomienda la combinación de 8 cepas de *L. paracasei* subsp. *paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* subsp. *longum* DSM 24736, *B. breve* DSM24732, *B. longum* subsp. *infantis* DSM 24737, y *S. salivarius* subsp. *thermophilus* DSM 24731 sobre ninguno u otros probióticos<sup>(13)</sup>.

## Infección por *Helicobacter pylori*

Se ha probado con la administración de cepas únicas o de un conjunto de cepas tanto del probiótico *S. boulardii* como los del género *Lactobacillus* spp y se han mostrado ser eficaces en la erradicación de la *H. pylori* cuando se utilizan como coadyuvantes a la terapia triple estándar (inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina o metronidazol y claritromicina) y no así como terapia aislada.

Se ha descrito que varias cepas de lactobacilos y bifidobacterias pueden reducir los efectos colaterales de las terapias con antibióticos y la gastritis asociada al patógeno. En este sentido, se considera que el empleo de probióticos juntamente con la antibioterapia puede ser eficaz para aumentar los niveles de erradicación de la infección por *H. pylori*. Se requieren más estudios para realizar una recomendación firme relativa a su eficacia, dosis y tipo de probiótico en esta patología. En este sentido, la WGO<sup>(7)</sup> recoge en su guía sobre prebióticos y probióticos publicada en 2017 que ciertos probióticos como *L. rhamnosus* GG, *B. clausii* y *S. boulardii* pueden utilizarse eficazmente como terapia adyuvante para la erradicación del *H. Pylory*. También se ha observado dicha eficacia con la cepa *L. reuteri* DSM 17938 sola o combinada con *L. reuteri* ATCC 6475. El kéfir tomado dos veces al día también ha dado resultados positivos en este aspecto mejorando las tasas de erradicación en un 38%.

En un estudio doble ciego, un uso concomitante de *Bacillus clausii* (6x10<sup>9</sup>/ d -1 vial 3 veces al día durante 14 días), en comparación con el placebo generaba una reducción significativa de la frecuencia y la intensidad de diarrea, náuseas, dolor epigástrico en pacientes que se sometieron a la erradicación

Hay cada vez más estudios que demuestran que la suplementación con probióticos presenta efectos beneficiosos en la EII

En la enfermedad de Crohn, los diferentes tipos de probióticos son menos efectivos y no hay suficiente evidencia científica

La administración de cepas únicas o de un conjunto de cepas tanto del probiótico *S. boulardii* como los del género *Lactobacillus* spp han mostrado ser eficaces en la erradicación de la *H. pylori* cuando se utilizan como coadyuvantes a la terapia triple estándar



de *H. pylori* con rabeprazol, amoxicilina y metronidazol durante 7 días. Otras cepas que han mostrado eficacia son *B. lactis* BB-12 y *L. acidophilus* LA-5, cepas que pueden y son utilizadas en procesos de obtención de yogur o leches fermentadas y que tomadas en dosis de  $10^9$  UFC, 1 o 2 veces al día ayudan a la erradicación de la bacteria como complemento al tratamiento con antibióticos.

En el Consenso de Maastrich V/Florenia de 2016<sup>(14)</sup> se apoya que los probióticos y los prebióticos son beneficiosos en la reducción de los efectos adversos del tratamiento erradicador de *H. pylori* y aumentan su tolerabilidad. Pueden ser especialmente útiles en los pacientes con infección por *H. pylori* refractaria a tratamientos previos o antecedentes de mala tolerancia gastrointestinal de los antibióticos. Otros ensayos sugieren que también esta suplementación puede ser eficaz para aumentar las tasas de erradicación, pero no hay evidencia que apoye la eficacia de un probiótico por sí solo, sin antibióticos concomitantes y hay resultados contradictorios en cuanto a la reducción de los efectos secundarios de la antibioterapia.

La guía clínica canadiense<sup>(5)</sup> y la recientemente publicada guía española<sup>(2,12)</sup> sobre suplementación con probióticos recoge también la eficacia de *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii* y *L. reuteri protectis* DSM 17938.

### Síndrome de intestino irritable (SII)

Debido a la ineficacia y a los efectos secundarios de algunos fármacos, tanto los pacientes como los profesionales de la salud, han buscado y continúan buscando, nuevos tratamientos con eficacia frente al SII. En este sentido, varios estudios han demostrado efectos beneficiosos en el uso de probióticos en lo que se refiere al alivio de los síntomas y por ese motivo, en los últimos años están surgiendo nuevos ensayos bien diseñados con buenos resultados de eficacia para mejorar la calidad de vida en pacientes con dolor abdominal funcional.

Hasta ahora, se sabe que los pacientes con SII presentan una microbiota distinta a la de los pacientes sanos. La evidencia científica muestra que la cepa *Bifidobacterium longum* 35624 es segura y que a dosis de 100 millones puede tener beneficios en la sintomatología pues en ensayos se asoció con una reducción significativa del dolor y el malestar, la hinchazón, distensión, flatulencia, urgencia defecatoria, la dificultad para defecar y sensación de evacuación incompleta y esfuerzo, con respecto a quienes recibieron el placebo.

En las Guías de la WGO<sup>(7,13)</sup> y otras refieren efectividad en este sentido de las siguientes cepas probióticas: *B. longum infantis* 35624; *Escherichia coli* DSM 17252; la mezcla: *L. plantarum* (CECT 7484 y CECT 7485) y *P. acidilactici* (CECT 7483); *L. plantarum* 299v (DSM 9843); la mezcla: *L. rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175, y *E. faecium* NCIMB 30176 y la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 entre otros.

En niños, también se ha encontrado eficacia demostrada para las cepas de *L. reuteri protectis* (DSM 17938) y *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) y la mezcla probiótica *L. acidophilus* SD5212 (DSM 24735), *L. casei subsp. paracasei* SD5218 (DSM 24733), *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* SD5210 (DSM 24730), *L. plantarum* SD5209 (DSM 24730), *B. longum* SD5219 (DSM 24736), *B. infantis* SD5220 (DSM 24737), *B. breve* SD5206 (DSM 24732) y *S. thermophilus* SD5207 (DSM 24731).

Las revisiones más recientes están de acuerdo en que los probióticos disminuyen los síntomas. La mayoría de los estudios sugieren que el *Bifidobacterium*, posiblemente las especies del *Lactobacillus* y *E. coli* DSM 17252, tienen beneficios en el tratamiento del SII. Varios ensayos clínicos usan la combinación de probióticos (VSL#3) durante 5-6 meses demostrando que disminuyen las puntuaciones de síntomas totales (dolor abdominal, distensión, flatulencia y borborismos) de forma significativa.

También existen evidencias de que ciertos alimentos funcionales conteniendo probióticos, como es el caso de *B. animalis* DN-173 010 en una leche fermentada conteniendo también *S. thermophilus* y *L. bulgaricus*, pueden ejercer un efecto positivo en los síntomas de SII.

### Gastroenteritis infecciosa aguda<sup>(7,15)</sup>

En el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños, sobre todo de etiología viral, las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Saccharomyces* (*S.*) *boulardii* pueden considerarse como un complemento de la terapia de rehidratación oral. LGG debe administrarse durante 5-7 días, a una dosis  $\geq 10^{10}$  UFC/día; y *S. boulardii* durante 5-7 días, a la dosis 250-750 mg/día. Si bien algunas de estas cepas mejoraron la duración media de la diarrea su nivel de evidencia fue bajo.

Varios ensayos clínicos utilizan la combinación de probióticos durante 5-6 meses, demostrando que disminuyen el dolor abdominal, la flatulencia y los borborismos

Otras cepas o productos que contienen cepas simples o múltiples de probióticos actualmente no tienen ninguna recomendación y para que sean realmente efectivos deberían iniciarse idealmente temprano en el curso de la diarrea, su utilidad es máxima en GEA por rotavirus y ninguno ha demostrado ningún beneficio en la gastroenteritis de moderada a grave.

La AGA no recomienda el uso de probióticos en niños con gastroenteritis infecciosa aguda<sup>(13)</sup>.

### Malabsorción de lactosa

Está bastante establecido que los síntomas de intolerancia a la lactosa se manifiestan en menor medida al consumir yogur que leche. En este sentido, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, que forman parte del cultivo iniciador del yogur, contribuyen a la digestión de la lactosa de forma eficiente al liberar la actividad  $\beta$ -galactosidasa en el intestino delgado. Esto se confirmó en una serie de estudios controlados con individuos que consumen yogur con cultivos vivos y existe evidencia sólida (nivel de evidencia 1) del efecto de estos microorganismos (al menos  $10^8$  UFC por gramo de producto y con una toma de una vez al día) en la mejora de la digestión de la lactosa y los síntomas asociados a la intolerancia a este disacárido. Tanto es así que está recogida así en la última revisión de la guía de la WGO<sup>(7,13)</sup> y es, por el momento, la única declaración de salud aceptada por el marco regulador de la CE.

En individuos con intolerancia a la lactosa, el uso de probióticos reduce los síntomas de inflamación o distensión, posiblemente como consecuencia de la presencia de la lactasa de las bacterias ácido-lácticas, mejorando así la digestión de la lactosa. Sin embargo, existe una amplia variedad en la actividad lactásica de los diferentes probióticos, lo cual, finalmente influye en su efecto. Se ha utilizado el *S. boulardii* debido a su acción de estimular la actividad de las disacaridasas intestinales.

Aparte de las especies del yogur, las cepas probióticas pertenecientes a otras especies son menos eficaces en el alivio de los síntomas de intolerancia a la lactosa, aunque *Lactobacillus reuteri* y *L. acidophilus* BG2FO4 han demostrado ser eficaces y pueden ser una opción terapéutica interesante en estos casos, ya que su uso es sencillo y su efecto puede durar en el tiempo después de suspender su administración.

En los intolerantes a la lactosa, el uso de probióticos reduce los síntomas de inflamación y distensión, mejorando la digestión de la lactosa

### Diarrea por antibióticos

En la WGO 2017<sup>(7)</sup>, actualizada en 2020<sup>(13)</sup> con evidencia 1 incluye el uso de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745,  $5 \times 10^9$  UFC/cápsula o 250-500 mg dos veces al día y el *Lactobacillus rhamnosus* GG a dosis de  $10^{10}$  UFC/cápsula dos veces al día y con igual evidencia, además de estas y en adultos, se recomienda la combinación: *L. acidophilus* CL1285 y *L. casei* (Bio-K+ CL1285)  $\geq 10^{10}$  UFC/día o Yogur con *L. casei* DN114, *L. bulgaricus*, y *Streptococcus (S) thermophilus*  $\geq 10^{10}$  UFC/día para evitar la diarrea asociada al tratamiento con antibióticos y en la prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. No se dispone de datos de seguridad sobre el uso de probióticos para la prevención de DAA en niños gravemente enfermos; por tanto, su uso debe estar sujeto a un escrutinio especial<sup>(15)</sup>.

Actualmente, no se recomiendan otras cepas de probióticos, simples o combinadas.

### Prevención de la diarrea del viajero

Es una variante del apartado anterior. En este caso se aportan mezclas de diversas cepas de forma profiláctica unos días antes y durante el viaje. Está especialmente indicado en el caso de viajeros internacionales a países tropicales. Es necesario llevar a cabo más estudios con otras cepas probióticas, dosis, tipos de paciente, agente causante de la diarrea, etc. que permitan demostrar su eficacia.

### Prevención de la diarrea inducida por la radiación

La microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante, reforzando la función de barrera intestinal, mejorando la inmunidad innata y estimulando los mecanismos de reparación intestinal.

### Prevención diarrea nosocomial

La ESPGHAN (*The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) recomienda que para prevenir la diarrea nosocomial se considere al LGG<sup>(9,15)</sup>. Debe usarse a una dosis de, al menos,  $10^9$  UFC/día, mientras dure la estancia hospitalaria. No hay recomendaciones para prevenir las infecciones respiratorias de vías altas en niños hospitalizados. En WGO 2017<sup>(7)</sup>, además de esta recomendación con evidencia 1, propone la combinación *Bifidobacterium (B) lactis* Bb12 + *S. thermophilus*  $10^8 + 10^7$  UFC/g de fórmula en polvo con evidencia 2.

## **Infección por *Clostridium difficile***

Las guías<sup>(2,4,5,10,13)</sup> respaldan el uso de ciertas formulaciones de probióticos para la prevención de la infección por *Clostridioides difficile* en adultos y niños que toman antibióticos. En una revisión se encontró un total de 76 ECA que utilizaron 44 cepas de probióticos diferentes o combinaciones de cepas. La calidad general de la evidencia fue muy baja y no está confirmado cuales son las cepas más efectivas. En el resto de los estudios informaron algún beneficio, pero los tamaños de muestra fueron todos relativamente pequeños y tuvieron diferencias significativas en los sujetos y diseños del estudio.

En adultos y niños en tratamiento con antibióticos, la AGA recomienda el uso de *S. boulardii*; o la combinación de 2 cepas de *L. acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei* LBC80R; o la combinación de 3 cepas de *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidum*; o la combinación de cepas de *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp bulgaricus*, *B. bifidum* y *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* sobre ninguno u otros probióticos para la prevención de *C. difficile* infección<sup>(13)</sup>.

El trasplante de microbiota fecal se ha demostrado eficaz para tratar la infección recurrente por *C. difficile*.

## **Salud bucodental<sup>(5)</sup>**

Dado que las enfermedades orales son claramente polimicrobianas, las estrategias antibacterianas como las vacunas pueden no ser efectivas. Por ello, los tratamientos con prebióticos y probióticos encaminados a restablecer el equilibrio microbiano son las más prometedoras. En un estudio realizado con las cepas *L. brevis* CECT 7480 y *L. plantarum* CECT 7481 se demostró que estas poseen buenas propiedades como actividad antimicrobiana contra patógenos orales y podrían ser utilizadas para mejorar la salud oral.

## **Encefalopatía hepática<sup>(6,10)</sup>**

La lactulosa, un disacárido prebiótico formado por unidades de fructosa y galactosa, se ha utilizado con éxito para la prevención, el tratamiento y es capaz de revertir una encefalopatía hepática mínima. También podría ser una opción terapéutica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Ya ha sido probada en ensayos clínicos aleatorizados en adultos y niños y mejoraron los resultados del modelo de evaluación de la homeostasis, colesterolemia, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa o ALT y aspartato aminotransferasa o AST). Se necesitan más estudios para confirmar los beneficios a largo plazo.

## **Enfermedad celiaca<sup>(2,4,5)</sup>**

En los enfermos celíacos con enfermedad activa se ha demostrado, en biopsias duodenales, que hay una disbiosis intestinal con un aumento en el número total de bacterias Gram-negativas (*Bacteroides* y *Escherichia coli*) y con una menor proporción de bifidobacterias en comparación con aquellos sin sintomatología clínica. Los probióticos más estudiados son: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacilli*, *Propionibacterium* y *F. meningosepticum* pero aún faltan estudios más concluyentes.

## **Estreñimiento funcional<sup>(2,5,12)</sup>**

Existen numerosos estudios sobre la aplicación de los probióticos y prebióticos en pacientes con estreñimiento con resultados esperanzadores en el aumento del número de deposiciones y la disminución del dolor defecatorio. En adultos y niños la suplementación con *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 ó *Lactobacillus casei* Shirota, ó *Escherichia coli* Nissle 1917 se ha comprobado que favorecen la frecuencia de las evacuaciones intestinales y la consistencia de las heces. Sin embargo, diferentes revisiones sistemáticas concluyeron que no hay evidencia suficiente para su recomendación rutinaria, por lo que se necesitan estudios de calidad para confirmar su efectividad.

## **Enfermedad diverticular<sup>(10)</sup>**

En la no complicada, disminuye los síntomas abdominales y prolonga los periodos de remisión, pero no hay estudios aleatorizados.

## **Pancreatitis aguda**

Los probióticos disminuyen la translocación bacteriana, disminuyen el riesgo de infección y abscesos pancreáticos en pacientes tratados, así como en paciente tratados con cepas inactivas.

## **Síndrome de intestino corto**

En el caso del Síndrome de intestino corto y otras patologías intestinales existen pocos estudios en relación al tratamiento con probióticos, la mayoría de ellos experimentales.

La lactulosa se ha utilizado para la prevención, tratamiento y es capaz de revertir una encefalopatía hepática mínima

## Tablas y figuras

Tabla I: Funciones de la microbiota<sup>(1-5)</sup>

Función de inmunomodulación
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Activa los macrófagos locales y las células dendríticas para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B</li> <li>— Desencadena la producción de IgA secretora, tanto local como sistémica</li> <li>— Modulan los perfiles de las citoquinas para desencadenar una respuesta tolerogénica (Th2) para permitir la supervivencia de la flora comensal o probiótica y la tolerancia a los alimentos</li> <li>— Inducen una respuesta proinflamatoria (Th1) ante la presencia de patógenos</li> </ul>
Función de barrera defensiva frente a patógenos
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Digiere los alimentos y compite con los patógenos por los nutrientes</li> <li>— Modifica la actividad de enzimas intraluminales:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta la actividad lactásica y de la glucosidasa</li> <li>• Disminuye la actividad de otras enzimas como la b-glucuronidasa, la azorreductasa y la nitrorreductasa, que pueden estar implicadas en la síntesis y activación de carcinógenos</li> </ul> </li> <li>— Altera el pH local para crear un ambiente desfavorable para los patógenos</li> <li>— Produce sustancias antibacterianas, como ácidos grasos volátiles, agua oxigenada o bacteriocinas, que eliminan e inhiben a los patógenos</li> <li>— Fagocita radicales superóxidos</li> <li>— Compite por los sitios de adhesión al moco y al epitelio intestinal, evitando la anidación y penetración de patógenos</li> <li>— Estimula la producción epitelial de moco</li> <li>— Aumenta la función de barrera intestinal mediante efectos antioxidantes y mejorando el trofismo epitelial, refuerza uniones estrechas, estimulando producción de moco por las células califormes</li> <li>— Incrementa la secreción de péptidos antimicrobianos como las beta-defensinas por parte del enterocito</li> <li>— Promueve la homeostasis intestinal de renovación y proliferación de enterocitos a través de rutas de señalización específicas, proteínas bacterianas que son capaces de estimular la fosforilación del EGF (<i>Epidermal Growth Factors</i>), promoviendo la supervivencia celular al inactivar vías proapoptóticas y estimular la proliferación celular</li> <li>— Interviene en la angiogénesis intestinal</li> </ul>
Función metabólica
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Produce fermentación de restos carbonados y proteicos no digeridos (almidón hemicelulosa, inulina, oligosacáridos, etc.)</li> <li>— Dan AGCC: ácido acético, propiónico y butírico, también etanol y ácido láctico que regulan el metabolismo del colesterol</li> <li>— Constituyen un aporte de energía extra para el organismo, y el colonocito favoreciendo el trofismo del mismo y la apoptosis tumoral</li> <li>— Modifican el pH intestinal acidificándolo</li> <li>— Favorecen la absorción de oligoelementos hierro, calcio y magnesio, y mejoran biodisponibilidad del zinc, cobre y fósforo</li> <li>— Sintetiza vitaminas (la biotina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina, cianocobalamina y vitamina K)</li> <li>— Metabolizan sustancias tóxicas</li> </ul>
Interacción microbiota- intestino-cerebral
<p>La microbiota puede ejercer su efectos sobre el SNC a través de uno o varios mecanismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Actuando directamente sobre el sistema nervioso entérico, encargado de controlar el aparato digestivo mediante la producción directa o la estimulación de neurotransmisores (serotonina, ácido gamma-aminobutírico, acetilcolina), que a su vez se comunica con el SNC</li> <li>— Produciendo diferentes metabolitos, ácidos grasos de cadena corta y derivados que vía sistémica alteran o modulan la actividad tanto sistema neuro-endocrino como la barrera hematoencefálica alcanzando al cerebro</li> <li>— Modulación del sistema inmunitario intestinal, a través de la producción citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias que alcanzan la BHE y ejercen su función a nivel SNC 1</li> </ul>

Tabla II. Conceptos y definiciones<sup>(1-5,11)</sup>

<b>Microbiota</b>	Colección de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que pueblan un hábitat determinado. Pueden ser comensales, mutualistas o patógenos
<b>Microbioma</b>	Incluye los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales presentes en el hábitat
<b>Metagenoma</b>	Colección de genomas y genes de los miembros de una microbiota
<b>Metabolómica</b>	Consiste en la identificación y caracterización de los metabolitos producidos por la microbiota desde un punto de vista funcional
<b>Disbiosis</b>	Desequilibrio en poblaciones y / o funciones de la microbiota, tanto por aumento o disminución o por cambios en número o variedad y que suponen una alteración estable de la composición, estructura o función de un nicho ecológico determinado con desaparición transitoria o definitiva de alguno de los efectos beneficiosos para la salud. Se puede acompañar de una respuesta inflamatoria, cronificarse y/o contribuir al desarrollo de enfermedad
<b>Eubiosis</b>	Es la microbiota, teóricamente "normal" y "equilibrada" y cumple presumiblemente todos los requisitos para que nos podamos beneficiar de sus efectos sobre la salud en un individuo sano
<b>Prebióticos</b>	Son sustancias de la dieta (polisacáridos u oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de bacterias a nivel gastrointestinal y beneficia la salud del huésped
<b>Probióticos</b>	Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidad adecuada, confiere beneficio para la salud al huésped con indicaciones precisas, seguridad y eficacia demostrada
<b>Simbióticos</b>	Cuando se usan probióticos y prebióticos de forma conjunta y se obtienen beneficios para la salud
<b>Paraprobióticos</b>	Probióticos muertos o no viables o inactivados con similares acciones y efectos que los vivos y pueden ser utilizados sin riesgos en pacientes más vulnerables
<b>Postbióticos</b>	Sustancias simples o complejas, producidos por el metabolismo de los probióticos con efectos beneficiosos sobre la salud similares a los mismos y sin riesgos al usarlos en pacientes comprometidos
<b>Psicobióticos</b>	Aquellos probióticos, prebióticos y otras estrategias que, al actuar sobre el eje microbiota-intestino-cerebro, pueden conferir beneficios para la salud mental
<b>Nutracéuticos o biocéutico</b>	Es un producto presentado como una alternativa farmacéutica que dice tener efectos beneficiosos. Incluye a todos los anteriores

## Tabla III. Indicaciones en pediatría de probióticos con nivel de evidencia 1 y 2

INDICACIÓN Y CEPAS
<b>RECOMENDACIÓN DE GRADO A (Datos de nivel 1A)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños</li> <li>— Prevención de la diarrea asociada a los antibióticos</li> <li>— Prevención de la diarrea nosocomial y adquirida en niños</li> <li>— Diarrea en niños</li> <li>— Tratamiento de la malabsorción de lactosa</li> </ul>
<b>RECOMENDACIÓN DE GRADO A (Datos de nivel 1B)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Prevención de las infecciones del postoperatorio</li> <li>— Prevención y gestión de las enfermedades atópicas pediátricas</li> </ul>
<b>RECOMENDACIÓN DE GRADO B (Datos de nivel 2B)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Prevención de la diarrea del viajero</li> <li>— Prevención de la sepsis asociada a la pancreatitis aguda</li> <li>— Mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa</li> <li>— Reducción del colesterol en sangre</li> </ul>

Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos. Febrero 2017. WGO, 2017<sup>(7)</sup>

## Bibliografía

- \*\*1. Hernández Hdez A, Coronel Rodríguez C, Monge Zamorano M, Quintana Herrera C. Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos. *Pediatr Integral* 2015; XIX (5): 337-354.
- \*\*2. Hernández Hdez A, Coronel Rodríguez C, Gil Vázquez JM. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (3): 151 – 165.
3. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S y Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2018;36 (4):241–245 <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>.
4. *Anales de Microbiota, Probióticos, Prebióticos. Volumen 1 • Número 1 • 2020 XI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos Granada, 12-14 febrero 2020 ISSN: 2695-6837.*
5. Álvarez Calatayud G, Mateos Lardiés AM. Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC-SEPyP 1a edición, febrero de 2018 ISBN: 978-84-09-01961-8.
6. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>.
- \*\*7. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics 2017. Acceso el 1 de diciembre de 2019. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>.
8. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): World Allergy Organization J. 2015; 8: 4.
9. Espín Jaime B. Recomendaciones y evidencias sobre el uso racional de probióticos en Pediatría. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2019;12(4):213-7.
10. Castañeda Guillot C. Probióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría*. 2018;90(2):286 – 298.
11. Requena T, Velasco M. Microbioma humano en la salud y la enfermedad. *Rev Clin Esp*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.07.004>.
12. Fernández N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2017 Mar 30; 9(1):14-27. [https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2017/Vol9\).001.03](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2017/Vol9).001.03).
13. Su LG, Ko CW, Bercik P, Ytter YF, Sultan S, Weizman AV, Morgan RL: AGA Clinical Practice Guidelines on Probiotics and Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697–705.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report *Intestino*. 2017; 66: 6-30.
15. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Cullu F, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 927-37.



## PREGUNTAS TIPO TEST

1. **¿Cuál de estas no es una función defensiva de la probiota frente a patógenos?**
  - a) Compete con los patógenos por los nutrientes
  - b) desencadena una respuesta tolerogénica (Th2) frente a ellos
  - c) Alteran el pH local
  - d) Segregan péptidos antimicrobianos
  - e) Estimulan la producción de moco
  
2. **De estas funciones metabólicas de la probiota intestinal una no está definida aún:**
  - a) Produce fermentación de restos carbonados como el almidón
  - b) Dan ácidos grasos de cadena corta como el ácido acético, propiónico y butírico, también etanol y ácido láctico que regulan el metabolismo del colesterol
  - c) Constituyen un aporte de energía extra para el organismo
  - d) Favorecen la absorción de oligoelementos
  - e) Sintetiza vitaminas C (ácido ascórbico)
  
3. **En de los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) se ha probado con buenos resultados:**
  - a) La administración de *Bacteroides fragilis*
  - b) La administración del probiótico *Lactobacillus plantarum* PS128
  - c) La utilización de dietas especiales
  - d) El uso del trasplante fecal
  - e) El empleo de psicobióticos y todo lo anterior puede aportar algún beneficio, pero aún no hay estudios con evidencia suficiente que los avale
  
4. **En las infecciones del tracto urinario femenino:**
  - a) La mayoría son producidas por bacterias que viven en el intestino grueso
  - b) La importancia de los probióticos en la ITU radica en su capacidad profiláctica
  - c) Algunos prebióticos se pueden encontrar en alimentos como el arándano rojo que puede prevenir y mejorar la cistitis
  - d) Se pueden administrar probióticos vía oral o vaginal
  - e) Todas son ciertas
  
5. **En la infección por *Helicobacter pylori* el uso de probióticos, es falso que:**
  - a) Pueden reducir los efectos colaterales de las terapias con antibióticos
  - b) Pueden utilizarse eficazmente como terapia adyuvante para su erradicación
  - c) Algunas cepas de probióticos han demostrado por sí sola la erradicación de la infección
  - d) Pueden ser útiles en los pacientes con infección refractaria a tratamientos previos
  - e) Las guías clínicas recomiendan *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii* y *L. reuteri protectis* DSM 17938.

# Guía clínica del dolor abdominal funcional

**J.M Marugán de Miguelsanz<sup>(1,2)</sup>, C. Alonso Vicente<sup>(1)</sup>, P. Alonso López<sup>(1)</sup>.** <sup>(1)</sup>Sección de gastroenterología y nutrición pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>(2)</sup>Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina de Valladolid.

**Fecha de recepción:** 11-01-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 76-85

## Resumen

El dolor abdominal recurrente (DAR) es uno de los motivos de consulta de carácter crónico más frecuente en pediatría. Solo encontramos causa orgánica en alrededor del 10% de los casos, tratándose la mayor parte de las veces de un trastorno funcional. En los nuevos criterios Roma IV se distinguen dentro de este último grupo 4 formas clínicas: dispepsia funcional, intestino irritable, migraña abdominal, y dolor abdominal no especificado. En su estudio inicial con frecuencia se recurre a exámenes sencillos de primer nivel diagnóstico, si bien se puede hablar de DAR funcional sin la realización de exámenes complementarios, con clínica compatible con dolor funcional, exploración física y crecimiento normal, y ausencia de luces rojas o signos de alarma. Se revisa el tratamiento del mismo, no existiendo evidencia de eficacia de ningún tratamiento farmacológico o dietético.

**Palabras clave:** *Dolor abdominal recurrente; Dolor abdominal funcional; Niño y adolescente.*

## Abstract

Recurrent abdominal pain (RAP) is one of the most frequent chronic reasons for consultation in pediatrics. We will only find an organic cause in about 10 % of cases, being the majority a functional disorder. 4 clinical forms are distinguished within the latter group in the new Rome IV criteria: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, abdominal migraine, and functional abdominal pain not otherwise specified. Simple first-level diagnostic tests are often used in the initial study, although it is possible to speak of functional RAP without performing complementary tests if there is a compatible clinical picture, physical examination, normal growth, and absence of red lights. Its treatment is reviewed, and there is no evidence of efficacy of any pharmacological or dietary treatment.

**Key words:** *Recurrent abdominal pain; Functional abdominal pain; Child and adolescent.*

## Introducción

El dolor abdominal recurrente (DAR) es un problema muy común, y uno de los motivos más frecuentes de consulta por patología crónica en Pediatría. Se estima que puede afectar a un 10% de niños y adolescentes en algún momento de su vida (4-25% según series)<sup>(1)</sup>. Predomina en niñas hasta la pubertad (OR para sexo femenino 1,5)<sup>(2)</sup>, pero después la frecuencia se iguala. Dicho dolor interfiere con las actividades diarias del sujeto, suele provocar pérdida de días de colegio, visitas a urgencias, a veces incluso hospitalizaciones o intervenciones quirúrgicas, e impacto económico<sup>(1)</sup>, y la calidad de vida de estos pacientes suele ser peor que la de la población general<sup>(3)</sup>. Además, puede causar significativa ansiedad en padres y cuidadores, que se sienten sobrepasados por el temor a una enfermedad grave, e impotentes por ser incapaces de aliviar o mejorar los síntomas de su hijo.

**El dolor abdominal recurrente (DAR) es uno de los motivos más frecuentes de consulta por patología crónica en Pediatría**

Aunque como veremos a continuación, en su gran mayoría no entraña gravedad ni existe una causa orgánica subyacente, hay que resaltar la incertidumbre del médico que debe enfrentarse a la consulta reiterada por este motivo, ante la posibilidad de no estar realizando todas las pruebas complementarias necesarias para llegar a un diagnóstico correcto, dada la escasa especificidad clínica habitual del cuadro. Esta revisión trata de hacer comprender mejor esta entidad, para intentar ayudar en su manejo en la práctica clínica diaria.

## Concepto

El concepto clásico de DAR descrito por Apley y Naish en 1958, y utilizado durante décadas, exigía la presencia de tres o más episodios de dolor abdominal, suficientemente intensos como para interferir la actividad normal del niño, en un periodo superior a 3 meses<sup>(4)</sup>. Se pretendía así diferenciarlo de multitud de cuadros agudos y transitorios causantes de dolor abdominal. Los autores hicieron esta descripción, sin ayuda de test diagnósticos, en una serie de 1000 escolares británicos, de los cuales el 10,8% referían padecer DAR, pensando en una única y bastante homogénea entidad que según ellos representaba un trastorno psicossomático en niños que eran con frecuencia muy nerviosos, exigentes, tímidos, ansiosos, y demasiado concienzudos. Posteriormente, se vio que el DAR no era una entidad única, sino que podía tener una variedad de causas incluyendo patología orgánica y trastornos funcionales.

Por lo tanto, esa definición inicial dio paso a los más consensuados criterios de Roma de trastornos funcionales gastrointestinales, aunque no refiriéndose al concepto global de Apley que comprendía todos los casos de DAR, incluso los orgánicos, sino solo a esa mayoría de formas funcionales del mismo. Los primeros que incluyeron criterios pediátricos fueron los criterios Roma II en 1999, tras la primera edición de los mismos en 1990, solo para adultos.

Los últimos publicados han sido los criterios Roma IV en 2016<sup>(5)</sup>, valorando la evidencia científica actual, y ante la ausencia de datos científicos, mediante la experiencia clínica y el consenso entre el grupo de expertos. La época en que el diagnóstico de trastornos funcionales digestivos se hacía solo cuando se hubiera excluido una enfermedad orgánica, ha pasado ya, y ahora el clínico puede llevar a cabo un diagnóstico positivo de trastorno funcional sin pruebas que lo apoyen.

Según estos criterios Roma IV, el dolor abdominal funcional se incluye en los trastornos funcionales gastrointestinales en niños mayores de 4 años (niños y adolescentes), y se refiere a aquellos cuadros sin etiología conocida tras una apropiada evaluación, y no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas, con una duración de al menos 2 meses, y que interfieran de manera importante en la calidad de vida del niño y su familia.

## Etiopatogenia

En más del 90% de los casos no seremos capaces de encontrar una causa orgánica para el mismo, si bien situaciones tan frecuentes como el estreñimiento funcional o la intolerancia a la lactosa tardía tipo adulto, están en la base de muchos de estos cuadros sin un diagnóstico preciso de origen orgánico, y su tratamiento en estos casos puede mejorar o hacer desaparecer el cuadro.

Aunque infrecuente, el DAR de causa orgánica puede tener una cantidad innumerable de causas, no solo digestivas, sino también urinarias, genitales en niñas y adolescentes, sobre todo durante la pubertad, o incluso motivos generales o sistémicos muy diversos. A título de recordatorio, mostramos a continuación solo algunas de las más frecuentes<sup>(6)</sup>:

### Gastrointestinales

Hernias, duplicaciones, divertículo de Meckel, reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, gastritis crónica, úlcus, patología biliar, pancreatitis, fibrosis quística, celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, linfadenitis mesentérica, alergia alimentaria, poliposis, estreñimiento, parasitosis, malabsorción de lactosa, bridas.

### Urinarias

Litiasis, hipercalciuria, infecciones, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, u otras anomalías urológicas.

**Según los recientes criterios Roma IV, hablamos de dolor abdominal funcional en aquellos cuadros sin etiología conocida tras una apropiada evaluación, y no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas, con una duración de al menos 2 meses, y que interfieran de manera importante en la calidad de vida del niño y su familia**

**Aunque infrecuente, el DAR de causa orgánica puede tener una cantidad innumerable de causas. Sin embargo, con mucha diferencia el más frecuente es el dolor funcional, que supone al menos el 90% de los casos**

## Genitales femeninas

Hematocolpos, quiste de ovario, torsión de ovario, vulvovaginitis, anexitis, dismenorrea, tumores.

## Generales

Hiperlipemia, hiperparatiroidismo, diabetes, porfirias, drepanocitosis, tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea, intoxicación crónica por plomo, linfoma, tumor carcinoide, fármacos, enfermedades periódicas, migraña, síndrome de la costilla deslizante, etc.

Sin embargo, con mucha diferencia el más frecuente es el dolor funcional. Su fisiopatología no está ni mucho menos clara. La explicación al dolor y a su mecanismo de producción más aceptado radica en el modelo clásico multifactorial de Levine y Rappaport<sup>(7)</sup>. Según esta propuesta, el DAR sería el resultado de la interacción de una serie de factores primarios (Figura 1): predisposición, disfunción o trastorno orgánico por un lado, con determinados estilos y hábitos de vida, temperamento y patrones de respuesta aprendidos, y finalmente la presencia de un ambiente y acontecimientos críticos. Ante esta conjunción de hechos, y ante un mismo factor predisponente, disfunción o causa orgánica, puede ocurrir que un paciente esté asintomático, y otro por el contrario refiera intenso dolor abdominal recurrente.

Posteriormente, Hyams y col. acuñaron el modelo biopsicosocial para el mismo<sup>(8)</sup>. La enfermedad surgiría de una combinación de enfermedad orgánica, trastorno funcional, trastorno somatomorfo, una relación alterada entre el paciente y la sociedad, y una particular interpretación de los síntomas y reacciones familiares.

Se ha especulado finalmente que los niños con DAR podrían tener un probable trastorno de motilidad o bien una hipersensibilidad visceral, con alteraciones en el eje intestino-cerebro y en las relaciones entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo intestinal, posiblemente debidas a las complejas interacciones entre el ambiente y factores hereditarios<sup>(1,6,9,10)</sup>. Sin embargo, los estudios en este sentido son de escasa aplicación práctica.

Una proporción de pacientes con DAR funcional desarrollan posteriormente otros trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable o la migraña, sobre todo si hay factores que favorezcan su persistencia, como disfunciones familiares, comorbilidades, o conductas familiares que lo refuerzan<sup>(11)</sup>.

## Clínica

### DAR funcional

Hay una serie de características clínicas generales más propias del dolor funcional. Su presencia apoyará esa posibilidad, frente a un dolor de causa orgánica. Si el dolor es periumbilical, difuso o el niño no describe sus características, si nunca es nocturno, es de duración breve y resolución espontánea, y no tiene relación con la ingesta ni el ejercicio, se incrementan las posibilidades de tener un carácter funcional. Asimismo, en el DAR funcional no suele haber síntomas acompañantes, salvo los vegetativos asociados al dolor, ni afectación del estado general ni nutricional. En el ambiente del niño hay frecuentes factores de estrés ambiental, y suele haber antecedentes familiares de dolor crónico o trastornos funcionales, como el intestino irritable o la migraña.

Sin embargo, también dentro del DAR funcional han tratado de distinguirse diferentes cuadros, con una sintomatología propia. En los trastornos con dolor abdominal funcional (H2) definidos en los criterios Roma IV<sup>(5)</sup>, se distingue entre:

- H2 a. Dispepsia funcional
- H2 b. Síndrome de intestino irritable
- H2 c. Migraña abdominal
- H2 d. Dolor abdominal funcional sin otra etiología especificada

Solo en algunas ocasiones conseguiremos recoger en la historia clínica características que nos permitan encuadrar el DAR funcional en uno u otro tipo de los descritos. En la Tabla II podemos ver resumidos sus criterios diagnósticos Roma IV, y las principales características de los mismos:

- Sugerirá una dispepsia funcional, la aparición de síntomas en la parte alta del abdomen, sobre todo en la región epigástrica, sin relación con la deposición, pero sí generalmente con la ingesta.

**El dolor funcional tiene unas características propias, aunque dentro del mismo se distinguen hoy 4 tipos: dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal, y dolor abdominal funcional sin otra etiología especificada**

- El síndrome de intestino irritable se manifestará sobre todo con síntomas más bien en la parte baja del abdomen, y sobre todo con cambios en las heces, o alivio con la deposición, alternancia diarrea/estreñimiento, meteorismo o sensación de evacuación incompleta. Es la forma más común de dolor funcional en el mundo desarrollado, suponiendo en algún caso más del 50% de los casos de DAR<sup>(1,2)</sup>.
- La migraña abdominal es típicamente episódica, con síntomas asociados, y con largos periodos intercríticos normales, aunque no siempre aparece cefalea en los primeros años.
- Finalmente, en muchas ocasiones el niño no nos dará suficiente información sobre el cuadro, y tendremos que encuadrarlo dentro del dolor abdominal funcional no especificado, al no tener criterios suficientes para encuadrarlo en alguno de los otros tres tipos.

Todos ellos exigen la presencia de dolor al menos 4 días al mes, excepto la migraña abdominal.

## DAR orgánico. Signos de alarma

Por el contrario, la presencia de “luces rojas” o signos de alarma deberían ponernos más sobre la pista de un dolor de causa orgánica<sup>(2,6,9)</sup>. Los signos, de este tipo más importantes quedan resumidos a continuación:

- Dolor no periumbilical, bien localizado, o irradiado, sobre todo en cuadrantes inferior y superior derechos.
- Dolor o diarrea que le despierta por la noche.
- Pérdida de peso involuntaria, talla estacionada, retraso puberal.
- Síntomas asociados: Anorexia, vómitos persistentes, pirosis, diarrea crónica, síndrome miccional, infecciones urinarias, disfagia, odinofagia, artralgias/artritis.
- Signos asociados y datos de laboratorio: ictericia, fiebre inexplicada, masa abdominal palpable, visceromegalias, lesiones perianales, anemia, VSG alta.
- Hemorragia digestiva: visible, o bien presencia de sangre oculta en heces.
- Antecedentes familiares: Gastritis crónica y *ulcus*, *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, celiaca, litiasis renal, etc.

Hay insuficiente evidencia para establecer que la naturaleza del dolor o la presencia de muchos de estos síntomas asociados, así como la presencia de ansiedad, depresión, problemas conductuales o eventos vitales recientes negativos en la familia, o ciertas luces rojas, puedan discriminar entre orgánico y funcional<sup>(3,13)</sup>. Sin embargo, suelen ser de utilidad práctica en la clínica diaria.

No vamos a entrar en describir las características clínicas específicas de muchas causas de dolor abdominal recurrente, que deberían orientarnos hacia una causa orgánica concreta, aunque algunas están ya recogidas entre los signos de alarma mencionados.

## Diagnóstico

Como todo estudio en medicina, el análisis del DAR precisará de una cuidadosa historia clínica, y una completa exploración física, con valoración por supuesto del crecimiento y estado nutricional del paciente. En el caso del estreñimiento funcional, sobre todo cuando este no es el principal motivo de consulta pero puede existir una retención fecal crónica, o bien los padres desconocen el hábito intestinal del niño, el tacto rectal será preceptivo y nos ayudará a comprobar la presencia constante de heces en la ampolla rectal. Este hallazgo debe animarnos a su tratamiento, para comprobar si la regularización del hábito intestinal provoca la mejoría o incluso desaparición del dolor.

En cuanto a las exploraciones complementarias en el DAR, su número podría ser interminable si no lo dirigimos adecuadamente, debido a las innumerables, aunque infrecuentes, causas de DAR de posible causa orgánica.

## Primer nivel de estudio del DAR

Para facilitar el manejo del cuadro, se ha establecido clásicamente un primer nivel de estudio del DAR, cuando no hay un diagnóstico claro en la primera evaluación, con una serie de técnicas básicas que

La presencia de “luces rojas” o signos de alarma deberían ponernos más sobre la pista de un dolor de causa orgánica

El análisis del DAR precisará de una cuidadosa historia clínica, y una completa exploración física, con valoración del crecimiento y estado nutricional del paciente

**Se ha establecido clásicamente un primer nivel de estudio del DAR, cuando no haya un diagnóstico claro en la primera evaluación, con una serie de técnicas básicas que puedan ayudar en su manejo, incluyendo una analítica básica de sangre y orina, parásitos en heces, serología de enfermedad celiaca, sangre oculta en heces, ecografía abdominal, y a lo sumo un test clínico de supresión de lactosa**

puedan ayudar en su manejo. No existe evidencia alguna de su utilidad en ausencia de signos de alarma, y no son imprescindibles en la mayoría de casos de DAR funcional, pero se recurre a ellas con frecuencia ante la reiteración de consultas. En ocasiones su realización tranquiliza al médico que los realiza y alivia la ansiedad de la propia familia, y no son especialmente cruentas ni costosas. Sin ánimo de ser dogmático, para los padres suele ser más sencillo entender que pueda tratarse de un trastorno funcional cuando según ellos ya le han realizado “las pruebas” a su hijo. Recurrir a la segunda opinión de un profesional con más experiencia en la materia ante casos de mala evolución, suele tener un efecto similar.

Debería incluirse en este nivel una analítica básica de sangre (hemograma, VSG y bioquímica completa) y de orina, y unos parásitos en heces (Tabla I). Seguramente debamos introducir también la serología de enfermedad celiaca, por su elevada prevalencia (1% de la población), y porque además en tres cuartas partes de los casos la celiaca se manifiesta con formas oligosintomáticas, como puede ser el DAR. Finalmente, podemos llevar a cabo una ecografía abdominal, que, aunque tiene un escaso rendimiento diagnóstico (hallazgos en el 10% en niños con signos sugerentes de organocidad, *versus* 1% en el resto)<sup>14</sup>, es una técnica incruenta y frecuentemente realizada en este primer nivel de estudio.

En los últimos años el estudio de parásitos en heces ha quedado reducido en algunos laboratorios de microbiología, a la determinación por técnicas rápidas de dos de los patógenos más relevantes en nuestro medio desde el punto de vista terapéutico, ambos protozoos, *Cryptosporidium spp.* y *Giardia lamblia*, generalmente por inmunocromatografía. Hay que tener en cuenta a la hora de poder descartar completamente una causa parasitaria, que la técnica microscópica clásica de huevos, quistes y parásitos, con o sin concentración de la muestra, no suele realizarse de rutina en esos centros, perdiendo muchas veces una información importante sobre helmintos y otros protozoos, posibles causantes de DAR.

No tan aceptadas en este primer nivel de estudio del DAR, podemos situar también otras pruebas sencillas y fácilmente a nuestro alcance, como el índice calcio/creatinina en micción aislada, para descartar una hiper calciuria idiopática, o la determinación de sangre oculta en heces, ya que un positivo en esta última podría ser una señal de alarma en la valoración de estos pacientes. Antiguamente esta última técnica era farragosa por su preparación y por el elevado número de falsos positivos, pero los test inmunológicos actuales no precisan de una preparación ni de una dieta especial previa, y en general es suficiente con recoger una sola muestra.

Finalmente, un test clínico de supresión de lactosa puede ayudar a descartar la frecuente existencia de una intolerancia a la lactosa forma genética tardía o tipo adulto (1 de cada 5-6 adultos en nuestro medio), conduciendo en ese caso a la resolución de los síntomas. Con la pérdida progresiva de la actividad lactasa, la sintomatología suele comenzar después de la primera infancia, cuando la ingesta de lactosa empieza a ser superior a su decreciente capacidad de digestión. Posteriormente debería llevarnos a comprobar su carácter primario o secundario (no olvidar que la malabsorción de lactosa es un hecho constante y secundario a la patología de la mucosa intestinal, como la observada en la enfermedad celiaca, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, parasitosis, enteropatía autoinmune, o atrofia intestinal en la malnutrición crónica, entre otras situaciones). También deberemos comprobar entonces si tiene un carácter frecuentemente transitorio tras una enteropatía aguda, en el contexto de un síndrome postenteritis, probando su reintroducción pasadas al menos 2-4 semanas.

Los test incruentos para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* (antígeno en heces o test del aliento) no están indicados en el dolor abdominal recurrente de apariencia funcional, sin otros signos de alarma, al no aceptarse en la edad pediátrica la estrategia “test and treat” utilizada en el adulto. El tratamiento erradicador en niños con dolor abdominal solo está indicado ante la presencia de patología demostrada. Son muy pocos los casos en que la erradicación del *Helicobacter pylori* conduce a la resolución del dolor, y las resistencias son crecientes con la antibioterapia indiscriminada, especialmente a claritromicina y metronidazol. Por ello, en caso de signos o síntomas de alarma, el diagnóstico precisará una endoscopia digestiva alta, con comprobación no solo de su presencia y sensibilidad a antibióticos, sino de la existencia o no de patología concreta que pueda justificar el cuadro (gastritis, duodenitis crónica o úlcus péptico). El objetivo de la investigación será por lo tanto identificar la causa de los síntomas, más que la existencia o no de infección por *H. pylori*<sup>15</sup>.

Tampoco incluiríamos en este nivel de estudio, pruebas también sencillas, asequibles, y frecuentemente utilizadas, pero de escasa utilidad en este cuadro, como la realización de una calprotectina fecal, solo útil ante una posibilidad real de enfermedad inflamatoria intestinal crónica, el coprocultivo y el urocultivo.



## Segundo nivel de estudio del DAR

Ante pruebas básicas o de primer nivel alteradas, clínica no típica de DAR funcional, o presencia de signos de alarma, tendremos que recurrir a otras técnicas complementarias en función de los hallazgos clínicos. La relación de exploraciones que podemos realizar para llegar a un diagnóstico puede ser interminable. A título de ejemplo mencionamos solo algunas, que probablemente deban llevarse a cabo en un segundo nivel asistencial, tras derivación al gastroenterólogo:

- Test de H2 espirado tras sobrecarga oral de azúcares
- Técnicas radiológicas digestivas o renales, o de medicina nuclear
- pH-metría esofágica
- Endoscopia digestiva alta y/o baja
- Pruebas alérgicas (alimentos)
- Niveles de plomo en sangre
- Catecolaminas y porfirinas en sangre y orina
- EEG
- Mantoux
- Test del sudor
- Laparoscopia exploradora
- Consulta especializada: Gastroenterología, Psiquiatría infantil

En una niña durante el desarrollo puberal, ante un dolor localizado en el punto anaxial correspondiente, será preciso descartar también una causa ovárica, precisando un examen ginecológico y ecográfico.

Finalmente, ante un dolor persistente en FID, tras un episodio de sospecha inicial de apendicitis aguda no confirmada ni intervenida, sin otros síntomas asociados y negatividad de otros exámenes, una laparoscopia exploradora permite identificar con frecuencia causas apendiculares o periapendiculares para el dolor (sobre todo adherencias fibrosas, pero también cuerpos extraños, parásitos, pequeños tumores benignos, etc.), y la apendicectomía y liberación de posibles adherencias resuelven en muchas ocasiones el cuadro.

Sin embargo, en ausencia de luces rojas no suele haber necesidad de extensas pruebas complementarias<sup>(11)</sup>.

En síntomas sugerentes de dispepsia funcional, el diagnóstico diferencial de patología orgánica con manifestaciones similares, debería incluir básicamente la patología digestiva alta más frecuente: enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica (sobre todo en alérgicos), gastritis crónica, úlcera péptica, enfermedad hepatobiliar, patología pancreática, etc.

En cambio, ante síntomas de dolor asociado a alteraciones en las heces o ritmo de las deposiciones, el síndrome de intestino irritable tendrá sobre todo que diferenciarse de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de la celiaca, o del estreñimiento simple funcional.

La intolerancia a la lactosa no tiene en muchas ocasiones una clínica específica, debiendo estar presente en la sospecha diagnóstica ante cualquier tipo de dolor abdominal de apariencia funcional, sin repercusión nutricional.

Finalmente, según los criterios Roma IV de trastornos gastrointestinales funcionales en la infancia, podemos realizar un diagnóstico "positivo" de dolor abdominal funcional, incluso sin pruebas complementarias especiales ni complejas, si se dan las siguientes circunstancias:

- Historia clínica compatible
- Exploración física, crecimiento y desarrollo normales
- Exámenes complementarios de primer nivel normales
- Ausencia de luces rojas o signos de alarma

**Sin embargo, podemos realizar un diagnóstico "positivo" de dolor abdominal funcional, sin pruebas complementarias complejas, si se dan las siguientes circunstancias: historia clínica compatible, exploración física, crecimiento y desarrollo normales, exámenes complementarios de primer nivel normales, y ausencia de luces rojas o signos de alarma**

## Tratamiento del dolor abdominal funcional

Una vez establecido el diagnóstico de DA funcional, su manejo también requiere unas pautas concretas, que bien aplicadas suelen conducir a la mejoría del cuadro.

En primer lugar, hay que tranquilizar a la familia y explicar el proceso diagnóstico, sobre todo desde una visión multifactorial o biopsicosocial. Es clave conseguir que los padres y el niño acepten la naturaleza funcional del dolor. Hay que hacerles ver que el cuadro no es amenazante para la vida, no existe una enfermedad subyacente severa, y que en dos tercios de los casos mejorará.

No es preciso establecer un diagnóstico en la primera consulta. El médico debe estar disponible para futuros contactos. Debemos pautar revisiones periódicas para reevaluar el caso, confirmar el diagnóstico y vigilar la aparición de posibles signos de alarma, que nos lleven a emprender nuevos estudios. Las causas orgánicas graves antes o después se expresarán clínicamente.

Debemos evitar el etiquetado de "psicológico". Es mejor utilizar el término "dolor abdominal funcional". Es importante hacer ver a la familia que el dolor no es simulado sino real, y que el niño ha tenido y seguramente tiene dolor la mayor parte de las ocasiones que lo manifiesta.

Es importante modificar los factores de estrés, su estilo de vida y las conductas que desencadenan el dolor o que refuerzan el comportamiento doloroso. Por otra parte, hay que fomentar las habilidades que aumentan la resiliencia o entereza para asumir y afrontar la realidad. La excesiva vigilancia parental para los síntomas puede empeorar el dolor.

Un punto clave es establecer un régimen de vida familiar y escolar normal. Debemos evitar el absentismo escolar prolongado, imponiendo una vuelta gradual al colegio, más que una vuelta brusca a un horario normal.

Se deben evitar los tratamientos farmacológicos, generalmente ineficaces y que sin embargo pueden reforzar el cuadro. Se han probado especialmente distintos antiespasmódicos, con resultados dispares, y la heterogeneidad de los estudios existentes no permite sacar conclusiones al respecto. La falta de evidencia de efectividad para cualquier droga sugiere que hay poca justificación para guiar decisiones de tratamiento, salvo su uso en ensayos clínicos<sup>(1,16,17)</sup>. Solo hay mínima evidencia de mejoría con probióticos, sobre todo en el intestino irritable, y únicamente a corto plazo, aunque es insuficiente para aconsejar una cepa determinada en cualquier guía de práctica clínica, y la evidencia es limitada sobre el mantenimiento de esa mejoría varios meses tras el tratamiento<sup>(1,2,3,12,18)</sup>.

Pero la mejor evidencia de eficacia viene dada por terapias psicológicas. Así, y también a corto plazo, han demostrado eficacia la terapia cognitivo-conductual, técnicas de distracción, y la hipnoterapia<sup>(2,11,19)</sup>.

En general hay que evitar cambios dietéticos<sup>(20)</sup>. No se ha demostrado la eficacia de una modificación de la fibra dietética, salvo que coexista estreñimiento<sup>(2)</sup>. La alergia alimentaria como causa de DAR, y la sensibilidad al gluten no celiaca, son entidades infrecuentes en niños. Una dieta pobre en FODMAPS (*Fermentable Oligo-saccharides, Di-saccharides, Mono-saccharides And Polyols*), puede jugar un papel en el desencadenamiento del dolor en algunos pacientes con intestino irritable<sup>(12)</sup>, y se ha utilizado en los últimos años en distintos trastornos funcionales digestivos. En teoría una dieta baja en FODMAPS reduce la cantidad de carbohidratos de cadena corta dietéticos que podrían inducir producción de gas, distensión de intestino grueso, meteorismo y dolor abdominal<sup>(11)</sup>. No hay experiencia suficiente aún con estas dietas en niños<sup>(9)</sup>. Únicamente algunos enfermos con una ingesta excesiva de sorbitol y fructosa líquida, especialmente en alimentos manufacturados, se pueden beneficiar de una importante reducción de los mismos.

En todo caso, debemos valorar con cautela la respuesta positiva a cualquier tratamiento. El efecto placebo es muy frecuente en sintomatología digestiva<sup>(11)</sup>.

Finalmente, podemos hacer un uso apropiado de segundas opiniones, y valorar una interconsulta a gastroenterología pediátrica, donde se suele reafirmar su carácter funcional, favoreciendo la mejoría del cuadro, o bien en casos concretos, a psiquiatría infantil.

**Se debe evitar el etiquetado de "psicológico", mejor utilizar el término "dolor abdominal funcional". Es importante explicar a la familia que el dolor no es simulado sino real**

**No hay evidencia de eficacia en el tratamiento para distintos fármacos y modificaciones dietéticas, salvo en algún caso para terapias psicológicas**

## Tablas y figuras

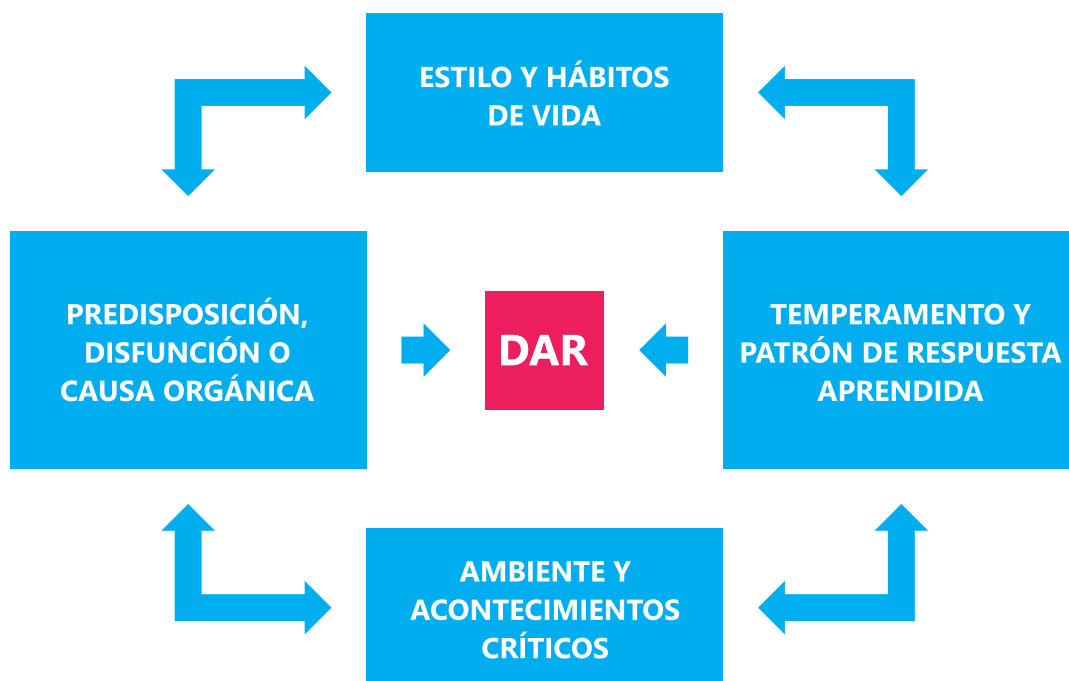
Tabla I. Pruebas a valorar en el 1º nivel de estudio del DAR de causa no aclarada

<ul style="list-style-type: none"> <li>— Hemograma. VSG</li> <li>— Bioquímica: especialmente urea, glucosa, creatinina, transaminasas, amilasa, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, Ca, P, Fe, ferritina, PCR</li> <li>— Sistemático y sedimento de orina</li> <li>— Parásitos en heces</li> <li>— Serología de enfermedad celiaca</li> <li>— Ecografía abdominal</li> <li>— Ca/Creatinina en micción aislada</li> <li>— Sangre oculta en heces</li> <li>— Test clínico de supresión de lactosa</li> </ul>
--

Tabla II. Trastornos con dolor abdominal funcional. Roma IV

Dispepsia funcional (DF)	Síndrome de intestino irritable (SII)	Migraña abdominal (MA)	DA funcional no especificado
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Dolor 4 días/mes</li> <li>— Uno o más de:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plenitud postprandial</li> <li>• Saciedad precoz</li> <li>• Epigastralgia o piro-sis sin relación con la deposición</li> </ul> </li> <li>— Suele haber relación con la ingesta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Dolor 4 días/mes, y</li> <li>— Al menos uno de:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación con la defecación</li> <li>• Cambio en la frecuencia</li> <li>• Cambio en forma de las heces</li> <li>• Si hay estreñimiento, no mejoría con su tratamiento</li> </ul> </li> <li>— Frecuentemente:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• En abdomen inferior</li> <li>• Diarrea/estreñimiento</li> <li>• Sensación evacuación incompleta</li> <li>• Meteorismo</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al menos 2 episodios de:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Dolor intenso, &gt; 1 hora, incapacitante, interfiere con su actividad</li> <li>— Separados por semanas o meses, asintomáticos, y:</li> <li>— Al menos 2 de:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Fotofobia</li> <li>• Palidez</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Dolor 4 días/mes</li> <li>— Dolor abdominal continuo o episódico que no ocurre solamente en eventos fisiológicos (comida, menstruación)</li> <li>— Criterios insuficientes para hablar de DF, SII o MA</li> </ul>

Figura 1. Modelo multifactorial de DAR funcional de Levine y Rappaport<sup>(7)</sup>



## Bibliografía

1. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Whear RS, Thompson-Coon J, et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1): 23-33.
2. Andrews ET, Beattie RM, Tighe MP. Functional abdominal pain: what clinicians need to know. *Arch Dis Child.* 2020; 105(10): 938-44.
3. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(3): 249-61.
4. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1.000 school children. *Arch Dis Child.* 1958; 33(168): 165-70.
5. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano AM, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1456-68.
6. McFerron BA, Waseem S. Chronic Recurrent Abdominal Pain. *Pediatrics in Review* 2012; 33 (11): 509-17.
7. Levine MD, Rappaport LA. Recurrent abdominal pain in school children: the loneliness of the long-distance physician. *Pediatr Clin North Am.* 1984; 31(5): 969-91.
8. Hyams JS, Hyman PE. Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical practice. *J Pediatr.* 1998; 133: 473-8.
9. Brown LK, Beattie RM, Tighe MP. Practical management of functional abdominal pain in children. *Arch Dis Child.* 2016; 101(7): 677-83.
10. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20): 6013-23.
11. Gómez-Suárez R. Difficulties in the Diagnosis and Management of Functional or Recurrent Abdominal Pain in Children. *Pediatr Ann.* 2016; 45(11): e388-e393.
12. El-Matary W, Spray C, Sandhu B. Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 584-8.
13. Gijbbers CF, Benninga MA, Schweizer JJ, Kneepkens CM, Vergouwe Y, Büller HA. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(6): 779-85.
14. Reust CE, Williams A. Recurrent Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician.* 2018; 97(12): 785-93.
15. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, et al. on behalf of ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 991-1003.
16. Martin AE, Newlove-Delgado TV, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3):CD010973.
17. Brusaferrero A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Paediatr Drugs.* 2018; 20(3): 235-247.
18. Newlove-Delgado T, Abbott RZ, Martin AE. Probiotics for Children with Recurrent Abdominal Pain. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(2): 183-184.
19. Fisher E, Law E, Dudeney J, Eccleston C, Palermo TM. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4(4):CD011118.
20. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 23;3(3):CD010972.

## Bibliografía recomendada

- Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, Bethel A, Whear RS, Thompson-Coon J, et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1): 23-33. Actualización de la evidencia disponible sobre la eficacia de diversas medidas terapéuticas en el DAR en niños.
- Brusaferrero A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Paediatr Drugs.* 2018; 20(3): 235-247. Revisión de la evidencia del tratamiento del dolor abdominal funcional.
- Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20): 6013-23. Interesante revisión de todos los aspectos del dolor funcional.
- Brown LK, Beattie RM, Tighe MP. Practical management of functional abdominal pain in children. *Arch Dis Child.* 2016; 101(7): 677-83. Guía práctica de manejo del dolor abdominal funcional en niños.

## PREGUNTAS TIPO TEST

1. **En el manejo dietético del DAR funcional se ha utilizado una dieta pobre en FODMAPS, con resultados no concluyentes. ¿Qué nutriente de los siguientes no está incluido en su nomenclatura?:**
  - a) Polisacáridos fermentables
  - b) Monosacáridos
  - c) Disacáridos
  - d) Polioles
  - e) Oligosacáridos fermentables
  
2. **En el tratamiento farmacológico del dolor abdominal recurrente funcional, indique el tratamiento más eficaz según la última evidencia disponible:**
  - a) Antiespasmódicos
  - b) Ansiolíticos
  - c) Procinéticos
  - d) Inhibidores de la bomba de protones
  - e) Ninguno de los anteriores
  
3. **Entre los trastornos con dolor abdominal funcional definidos en los criterios Roma IV, se encuentran todos los tipos siguientes, excepto:**
  - a) Migraña abdominal
  - b) Síndrome de intestino irritable
  - c) Cólicos del lactante
  - d) Dolor abdominal no especificado
  - e) Dispepsia funcional
  
4. **Todos los signos o síntomas siguientes son considerados signos de alarma o luces rojas en el DAR, excepto uno. Señálelo:**
  - a) Dolor localizado en hemiabdomen derecho
  - b) No relación con la ingesta
  - c) Pirosis
  - d) Signos miccionales
  - e) Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal crónica
  
5. **Respecto a la epidemiología y diagnóstico del DAR, señale la única respuesta correcta:**
  - a) Afecta aproximadamente a un 30% de los niños, a lo largo de la infancia o la adolescencia
  - b) Predomina en el sexo masculino, hasta la pubertad
  - c) Si se estudia correctamente, se encuentra causa orgánica hasta en el 50% de los casos
  - d) El diagnóstico de DAR funcional exige una duración de al menos 2 meses, según los criterios Roma IV
  - e) El proceso diagnóstico exigirá siempre la realización de una batería de pruebas de primer nivel

Respuestas en la página 112



# Aborto en una adolescente de 12 años. Cómo abordarlo desde un Centro de Atención Primaria

**M.M. Moreno García<sup>(1)</sup>, M. Jiménez Moreno<sup>(1)</sup>, A. Sánchez González<sup>(1)</sup>, C. Coronel Rodríguez<sup>(2)</sup>.**

<sup>(1)</sup>Médico Residente de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>(2)</sup>Doctor en Medicina. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Amante Laffón. Sevilla.

**Fecha de recepción:** 07-05-2020

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 86-89

## Resumen

En la sociedad actual en la que vivimos en la que la presión social, así como otros factores propios de la adolescencia, conducen al inicio de las relaciones sexuales de forma cada vez más precoz, consideramos necesaria y urgente la formación del Pediatra en el abordaje de la gestación y/o de la interrupción voluntaria del embarazo, circunstancia hasta el momento anecdótica en nuestras consultas.

**Palabras clave:** Embarazo; Aborto; Adolescencia.

## Abstract

In the current society where social pressure, as well as other factors, lead to an earlier onset of sexual relations among adolescents, we consider that it is necessary and urgent for pediatricians to be trained in the approach to pregnancy and / or to voluntary interruption of pregnancy. Up to now, this has been an anecdotal circumstance in our clinical consultations.

**Key words:** Pregnancy; Abortion; Adolescence.

## Introducción

El embarazo en la adolescencia se define como aquel que ocurre antes de finalizar el desarrollo somático completo<sup>(1)</sup>. El embarazo en dicha etapa plantea múltiples dificultades tanto de índole médica (aumento del número de abortos, mayor incidencia de parto prematuro...) como de índole social (rechazo familiar, interrupción de la escolaridad, consumo de tóxicos, etc.)<sup>(1,2)</sup>.

No debemos olvidar que la identidad adolescente representada por una etapa de autoconocimiento contrasta significativamente con la maternidad, etapa definida por la responsabilidad y dedicación hacia otra persona que depende de sus progenitores<sup>(3)</sup>.

El abordaje de la gestación y de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) desde el punto de vista administrativo, ético y legal en nuestras pacientes menores de edad supone un reto para el pediatra, por lo que los autores de este artículo consideramos interesante y necesario el estudio y la publicación de manuscritos sobre esta materia que nos permitan ampliar nuestros conocimientos en una sociedad en la cual las relaciones sexuales se establecen cada vez a edades más precoces.

## Caso clínico

Paciente de 12 años y un mes con antecedentes personales de alteración de la conducta y trastorno de ansiedad. Menarquia a los 10 años. Inicia relaciones sexuales a los 11 años. Contexto sociofamiliar: padres divorciados. Guardia y custodia materna. No consta privación del padre de la Patria Potestad.

**El embarazo en la adolescencia se define como aquel que ocurre antes de finalizar el desarrollo somático completo y plantea muchas dificultades médicas y sociales**

Consulta acompañada por su madre por amenorrea de 35 días y sospecha de gestación en curso por fallo en medidas de anticoncepción (preservativo), tras mantener relaciones sexuales consentidas con su pareja de 14 años, hacía dos semanas aproximadamente, que confiesa a su madre tras conversar con ella por percibirla más irascible de lo habitual.

Se realiza un primer test de gestación a los 35 días de amenorrea, con resultado negativo. A los 4 días se repite test de gestación en presencia de la menor y de su madre, obteniéndose resultado positivo en dos ocasiones. A pesar de ello la madre de la paciente plantea la posibilidad de que se trate de un falso positivo, por lo que se decide derivación a Urgencias Hospitalarias para confirmación. A su llegada a Urgencias, la paciente no consiente exploración. Sí se realiza B-HCG en sangre con resultado 403 U/L (positivo), confirmando por tanto, estado gestante.

Posteriormente, se le comunica a la paciente la información completa sobre las distintas vías a seguir, así como los derechos, prestaciones y ayudas de apoyo a la maternidad. Tras periodo de reflexión, la paciente y su pareja expresan su deseo inequívoco de realizar la IVE. La madre consiente y apoya la decisión. La paciente indica activamente su negativa a informar al padre de lo ocurrido y de su decisión de la IVE.

Ante esta situación y debido a la edad de la paciente, se realiza interconsulta a trabajo social (ya alarmados por consulta procedente del Hospital ante solicitud de IVE en una paciente de 12 años), quien realiza informe de notificación de menor en riesgo de desamparo (de obligatoria cumplimentación en estos casos, a pesar de no constar por nuestra parte que pudiera existir desprotección o situación de riesgo en la menor), y se gestiona valoración del comité de ética asistencial de forma urgente, el cual valoró el caso tras 7 días de confirmación del estado gestante, quien asesora que:

1. *Suponiendo que se trate de un embarazo confirmado y dentro de las primeras catorce semanas de gestación, entendemos que se trataría de una IVE a petición de la mujer, supuesto específicamente contemplado en la Ley 2/2010, por lo que no existirían reservas desde el punto de vista ético siempre que se confirme la voluntad de la embarazada, la consistencia de su decisión una vez proporcionada la información que incluya la relativa a los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad y se evalúe su capacidad.*
2. *A juicio de este CEA se requiere que ambos progenitores sean informados y consientan la realización del IVE con independencia de la situación socio-familiar, salvo que por sentencia judicial se hubiera privado de la patria potestad a uno de ellos. En caso de discrepancia entre ambos se debería resolver a través de la instancia judicial correspondiente de acuerdo con lo previsto en el artículo 156 del Código Civil.*

Por tanto, se informa a la madre del dictamen del comité de ética y esta comunica al padre el estado gestante de la paciente y la decisión de la IVE, la cual acepta. En este momento se deriva a clínica, confirmando gestación de 4 semanas, realizándose por tanto la IVE.

Por último, se solicita interconsulta a planificación familiar, refiriendo la imposibilidad de realizarlo en pacientes pediátricos, administrando la información sobre los distintos métodos anticonceptivos desde la consulta de Pediatría. A los 11 días de la IVE, vuelve a consultar la menor solicitando la anticoncepción postcoital de urgencia tras relación sexual sin la protección adecuada, la cual se administra. Tras informar de nuevo a la paciente sobre los distintos métodos anticonceptivos, así como de las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos, decide colocación de anticoncepción hormonal combinada transdérmica.

## Discusión y conclusiones

Inicialmente, y centrándonos en el caso de nuestra paciente, nos gustaría reflexionar sobre el conflicto ético y legal que se nos presenta ante la solicitud de una IVE en una menor de 12 años, y, en mayor medida, en un caso en el que la paciente inicialmente se niega a informar al padre de lo ocurrido, a pesar de que según la Ley 2/2010 modificada por la Ley 11/2015 "Para la interrupción voluntaria del embarazo de menores de edad, o personas con capacidad modificada judicialmente, será preciso, además de manifestación de su voluntad, el consentimiento expreso de sus representantes legales. En este caso, los conflictos que surjan en cuanto a prestación del consentimiento por parte de los representantes legales, se resolverán de conformidad con lo dispuesto en el Código Civil", por lo que precisa autorización de ambos representantes legales para llevarla a cabo. No debemos pasar por alto que, en caso de

## Caso clínico

Aborto en una adolescente de 12 años. Cómo abordarlo desde un Centro de Atención Primaria

negación por parte de uno de los titulares de la Patria Potestad a la realización de la IVE, podrían entrar en conflicto algunos principios éticos básicos como son: el Principio de Autonomía (deseo inequívoco de la menor en realizar la IVE), el de Beneficencia y el de No Maleficencia (evitando secuelas de distinta índole en nuestra paciente, tanto desde el punto de vista psicológico como económico y social), con la propia Ley.

Además, debemos recordar que según lo citado en el art. 183 *quater* del Código Penal "la realización de actos de carácter sexual con menores de dieciséis años será considerada, en todo caso, como un hecho delictivo, salvo que se trate de relaciones consentidas con una persona próxima al menor por edad y grado de desarrollo o madurez", como es el caso de nuestra paciente.

No debemos olvidar que previamente a la realización de la IVE debemos confirmar la gestación de menos de 14 semanas para poder llevarla a cabo, según indica la Ley Orgánica 02/2010, así como informar adecuadamente a nuestra paciente sobre los derechos, prestaciones y ayudas de apoyo a la maternidad y respetar el periodo de reflexión (3 días desde la entrega de información hasta la intervención).

Asimismo, destacar que un test de embarazo negativo cuando han transcurrido 5 semanas o menos desde la fecha de última regla, no descarta gestación, por lo que en dicha ocasión debemos recitar a nuestra paciente para repetir test y descartar falso negativo tal y como ocurrió en nuestro caso.

Subrayar también la importancia de activar protocolo conjuntamente con trabajo social para valoración del caso y efectuar informe de notificación de menor en riesgo de desamparo (de obligatoria cumplimentación en estos casos).

Los objetivos principales del trabajo han sido reflexionar sobre la importancia de profundizar en la educación sexual administrada tanto por personal sanitario como educativo a los adolescentes así como ampliar la formación de los pediatras en el abordaje de la gestación y de la IVE, circunstancia que según indica la bibliografía revisada se irá produciendo más frecuentemente en los próximos años en la consulta de Pediatría dada la mayor precocidad en el inicio de las relaciones sexuales debido entre otros motivos a la mayor presión social en los jóvenes hacia una rápida iniciación de las relaciones sexuales coitales (como también hemos podido observar reflejado en otras materias como el adelanto en el calendario vacunal de la vacuna del VPH)<sup>(3)</sup>. No podemos olvidar que en la época adolescente la conciencia de riesgo es menor, la presión de grupo es muy significativa y el sentido de la experimentación se acrecienta, por lo que no debemos perder de vista proveer de una adecuada información a nuestras pacientes<sup>(4)</sup>.

Los sanitarios debemos colaborar con escuelas y familias en la prevención de enfermedades de transmisión sexual y embarazo no deseado, abriendo consultas específicas de adolescentes y realizando entrevistas confidenciales con los pacientes si lo solicitan. En diversos estudios realizados a adolescentes embarazadas, estas refieren como deficiente la información administrada por personal cualificado sobre salud sexual y reproductiva así como sobre anticoncepción<sup>(2,3,4)</sup>.

Igualmente, consideramos indispensable que estos casos sean abordados por personal sanitario adecuadamente cualificado para ello, así como una fácil accesibilidad a estos servicios para garantizar una reducción en los tiempos de espera, los cuales pueden ser cruciales en el caso en el que la paciente desee llevar a cabo una IVE.

Así mismo, destacar la importancia de evaluar los factores de riesgo para que se produzcan conductas sexuales inseguras, como serían los antecedentes de enfermedad psiquiátrica (trastornos de la conducta alimentaria, trastornos depresivos, trastornos del comportamiento...), la situación económica y sociocultural adversa, el consumo de tóxicos, la familia disfuncional y el bajo nivel educativo<sup>(5,6)</sup>.

Desde el punto de vista de la anticoncepción en la adolescencia, éstos deben reunir una serie de requisitos como: no interferir en el crecimiento y desarrollo estatural, ser reversible, adecuado a su actividad sexual y de fácil realización. El preservativo se establece como el método más indicado en la adolescencia dado que es el único anticonceptivo eficaz tanto para la prevención del embarazo no deseado como para prevenir las enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, en algunas estadísticas realizadas a adolescentes aún el 35% de ellas reconocen no utilizarlos de manera habitual<sup>(6,7,8)</sup>.

Por último, subrayar la importancia de los equipos de planificación familiar en pacientes con antecedente de IVE o embarazo no deseado para evitar en la medida de lo posible que se vuelvan a producir, así como facilitar su derivación desde la consulta de Pediatría.

**Previo a la realización de la IVE se debe confirmar la gestación menor a 14 semanas para llevarla a cabo, según indica la Ley Orgánica 02/2010, así como informar a nuestra paciente sobre derechos, prestaciones y ayudas de apoyo a la maternidad y respetar el periodo de reflexión (3 días desde la entrega de información hasta la intervención)**

**Es indispensable que estos casos sean abordados por personal sanitario adecuadamente cualificado, así como una fácil accesibilidad a esos servicios**

## Bibliografía

1. Castro Martín B, Martínez Montoro B, Panal Cusati M. Embarazo en la adolescencia. Aspectos a tener en cuenta. *Adolescere*. 2013;1:57-67.
2. Venegas M, Nayta Valles B. Factores de riesgo que inciden en el embarazo adolescente desde la perspectiva de estudiantes embarazadas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019;21:109-119.
3. Madrid Gutiérrez J, Hernández Cordero A, Gentile A, Cevallos Platero L. Embarazos y maternidad adolescente desde una perspectiva cualitativa en ciencias sociales. *Adolescere*. 2019;7:39-47.
4. López Sánchez F. Sexualidad en la adolescencia. ¿Y qué podemos hacer con los adolescentes los diferentes agentes educativos? *Adolescere*. 2014;2:24-34.
5. Palomino Pérez L, Pérez Suárez E, Cabrero Hernández M, De la Cruz Benito A, Cañedo G. Embarazo en los adolescentes en los últimos 11 años. Motivo de consulta y factores de riesgo. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:121-122.
6. Oringanje C, Meremikwu MM, Eko H, Esu E, Meremikwu A, Ehiri JE. Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD005215.
7. Perkal Rug G. El embarazo en la adolescencia. *Adolescere*. 2015;3:26-35.
8. Rodríguez Jiménez M.J. Anticoncepción. ¿Qué necesitan los adolescentes? *Adolescere*. 2015; 3: 69-79.

## PREGUNTAS TIPO TEST

1. **Entre las diferentes causas de inicio precoz de las relaciones sexuales en los adolescentes según los distintos estudios revisados, se encuentran:**
  - a) Conciencia menor del riesgo en la adolescencia
  - b) Aumento de la presión social en la época actual
  - c) Mayor necesidad de búsqueda de aventura relacionada con la edad
  - d) Crítica constante a los consejos de los adultos por parte de los adolescentes
  - e) Todas son ciertas
2. **¿Qué factores de los siguientes se consideran de riesgo para la adopción de conductas sexuales inseguras?**
  - a) Antecedentes de enfermedad psiquiátrica
  - b) Menor nivel socio-cultural
  - c) Consumo de tóxicos
  - d) Familia disfuncional
  - e) Todas son ciertas
3. **En caso de decisión de aborto en una paciente menor de edad, deberán prestar su consentimiento, según la Ley 11/2015:**
  - a) Únicamente la paciente
  - b) La paciente y uno de sus representante legales
  - c) La paciente y sus representantes legales
  - d) Únicamente sus representantes legales
  - e) Ninguna es cierta

Respuestas en la página 112

# Estado actual de las vacunas frente a la COVID-19

**R. Ortiz de Lejarazu Leonardo, I. Sanz Muñoz.** Centro Nacional de Gripe de Valladolid.

**Fecha de recepción:** 26-02-2021

**Fecha de publicación:** 28-02-2021

Adolescere 2021; IX (1): 90-101

## Resumen

La situación actual de pandemia de COVID-19 concede a la Pediatría un periodo de reflexión y aprendizaje, respecto a las vacunas y la vacunación COVID-19, del que desgraciadamente no disponen el resto de especialidades de los adultos. No existen precedentes en los esfuerzos que se han realizado, ni el corto espacio de tiempo en el que se han diseñado, fabricado, testado y distribuido los nuevos diseños vacunales frente a esta nueva enfermedad. En este artículo se expone la clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos, las características peculiares de la infección por COVID-19 en la población infantojuvenil, la evolución de la tecnología en la producción de vacunas desde las clásicas hasta las de última generación. Entre ellas destacan las vacunas RNA, vacunas basadas en vectores virales, vacunas de virus inactivados y vacunas de subunidades proteicas. Todas estas vacunas utilizan como antígeno la proteína de la espícula S (*Spike S*) del coronavirus. Se detallan las vacunas frente al COVID-19 según su diseño, funcionamiento, pauta de administración, edad, seguridad y eficacia. Por último, se comentan las nuevas variantes del virus y los escenarios futuros en la vacunación.

**Palabras clave:** *Vacunas; SARS-CoV-2; COVID 19; Vacunas RNAm; Vacunas vector viral.*

## Abstract

The current COVID-19 pandemic situation unfortunately represents a period of reflection and learning for Pediatrics regarding vaccines and COVID-19 immunization, to which the adult specialties remain oblivious. There are no precedents in the efforts that have been made, nor the short space of time in which new vaccines have been designed, manufactured, tested and distributed against this new disease. This article includes the epidemiological and historical classification of human coronavirus species, the particular characteristics of COVID-19 infection in child and adolescent population, the progress of technology in the production of vaccines ranging from the classical to the latest generation. These include RNA vaccines, vaccines based on viral vectors, inactivated virus vaccines and protein subunit vaccines. All these vaccines use the spike S protein of the coronavirus as antigen. The vaccines against COVID-19 are explained in terms of design, mechanism of action, administration schedule, age, safety and efficacy. Lastly, new variants of the virus and future vaccination scenarios are discussed.

**Key words:** *Vaccines; SARS-CoV-2; COVID 19; RNAm vaccines; Viral vector vaccines.*

La pandemia de COVID-19 concede a la Pediatría un periodo de reflexión y aprendizaje, respecto a las vacunas y la vacunación COVID-19, del que desgraciadamente no disponen el resto de especialidades de los adultos

## Introducción

El especialista en Pediatría que se asome a este artículo puede pensar que la población infantil, y en consecuencia los pediatras, son los que menos van a resultar afectados en estos momentos por el tema planteado en esta revisión. Y efectivamente es así; pero esta situación en la pandemia de COVID-19 concede a la Pediatría un periodo de reflexión y aprendizaje, respecto a las vacunas y la vacunación COVID-19, del que desgraciadamente no disponen el resto de especialidades de los adultos, enfrentadas

hoy a hoz y coza a la urgencia de vacunar a la mayor cantidad de personas posibles en el menor espacio de tiempo, en un horizonte de escasez de vacunas, donde además se avistan estrategias de pautas de administración y de dianas de población que difieren notablemente.

Sin ir más lejos, en Europa ya existe la controversia sobre la aplicación de una sola dosis para lograr una mayor protección colectiva en el más corto tiempo posible; adoptada por el Reino Unido (UK), que prefiere tener el doble de población con una protección inferior a la máxima alcanzable que, con una segunda dosis, tener a la mitad de población con el máximo de protección posible. El debate se ha trasladado a EE.UU., país que comparte con UK una gestión alternante de la pandemia con resultados en algunos momentos devastadores. Sin embargo, ambos países tienen en común que son productores de vacunas, lo que les sitúa, frente a otros países no productores, en una posición ventajosa a la hora de elegir diferentes estrategias de vacunación.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, un virus cubierto con RNA monocatenario, rodeado de grandes espículas en su superficie que le dan aspecto de corona o halo solar, origen etimológico de su nombre (Figura 1). Pertenece al subgénero Sarbecovirus (etimológicamente, de **SARs beta coronavirus**) relacionado con el desaparecido virus del SARS (SARS-CoV-1). En ese grupo no hay ningún otro coronavirus humano, pero entre los Betacoronavirus existen otros coronavirus endémicos humanos como el OC43 y el HKU1 que forman parte de otro subgénero de los Betacoronavirus denominado Merbecovirus (de **MERS beta coronavirus**). Todos ellos comparten epítomos antigénicos comunes en mayor o menor medida con el de la COVID-19, siendo más próximos los de los betacoronavirus antes citados, que los alfacoronavirus humanos endémicos (HCoV 229E y NL63) más alejados filogenéticamente (Figura 2). Todos ellos producen infecciones respiratorias generalmente de tipo catarral, aunque en alguno de ellos (HKU1) su descubrimiento se hizo a partir de casos de neumonía grave. Se estima que en conjunto son responsables de un 10-25% de los síndromes catarrales con una estacionalidad marcada en otoño/invierno.

Se estima que los coronavirus, en conjunto, son responsables de un 10-25% de los síndromes catarrales con una estacionalidad marcada en otoño/invierno

## Aspectos peculiares de la infección COVID-19 en niños

En todo el mundo, se han reportado menos casos de COVID-19 en niños que en adultos. La mayoría de los casos en niños son leves y el tratamiento es sintomático y de apoyo. Los niños representan el 12,4% de todos los casos declarados en España y sucede algo similar en el resto de países. En los datos de vigilancia en Europa, entre los casos de COVID-19 pediátricos, los niños entre 1 y 18 años de edad tienen tasas más bajas de hospitalización, de hospitalización por enfermedad grave y de muerte que todos los demás grupos de edad. Las razones de este fenómeno no están completamente establecidas y entre ellas se han esgrimido la menor densidad de receptores ACE2, la existencia de un sistema de respuesta innata menos proclive al daño inflamatorio, mayor población de células *naïve* de respuesta inmune, infecciones recientes por otros coronavirus endémicos e incluso la existencia de una microbiota peculiar de la infancia, la "interferencia vírica" de otras infecciones víricas de la infancia o una "respuesta inmune entrenada" por la concurrencia de numerosas vacunaciones en el periodo infantil.

Al no existir ninguna vacuna COVID-19 aprobada para menores de 16 años, los cierres de guarderías, colegios e institutos han sido objeto de intenso debate entre las medidas de distanciamiento social por restricción de eventos masivos. Existe un consenso general de que la decisión de cerrar las escuelas para controlar la pandemia de COVID-19 debe utilizarse como último recurso. El impacto negativo en la salud física, mental y educativa de los cierres de escuelas en los niños, así como el impacto económico en la sociedad en general, probablemente superarían los beneficios de esas medidas que se han adoptado de forma desigual a lo largo de Europa<sup>(1)</sup>. Los niños de todas las edades son susceptibles al SARS-CoV-2 y pueden transmitirlo a otros. Los niños más pequeños parecen ser menos susceptibles a la infección y cuando se infectan, protagonizan menos frecuentemente una transmisión tan eficaz como los adolescentes y los adultos<sup>(2)</sup>.

Los cierres de escuelas pueden contribuir a una reducción de la transmisión del SARS-CoV-2, pero por sí mismos son insuficientes para prevenir la transmisión comunitaria del COVID-19 en ausencia de otras intervenciones no farmacéuticas (NPI) como son las restricciones de reuniones masivas y las restantes de índole individual. Por ello desde la aparición de las vacunas muchos pediatras reclaman la realización de ensayos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia para la población pediátrica que permitan establecer programas específicos de vacunación a esta población tan especial, lo que sin duda reducirá ansiedad y dudas entre padres, maestros y cuidadores con estándares máximos de seguridad y eficacia<sup>(3)</sup>.

El impacto negativo en la salud física, mental y educativa de los cierres de escuelas en los niños, así como el impacto económico en la sociedad en general, probablemente superarían los beneficios de esas medidas que se han adoptado de forma desigual a lo largo de Europa



# Evolución de la tecnología de producción de vacunas

Las vacunas actuales se pueden clasificar en dos grandes grupos según la antigüedad de la tecnología de producción que utilicen. Por un lado, las vacunas clásicas son las más frecuentemente utilizadas en el ser humano y utilizan tecnologías de producción más rudimentarias. Por otro lado, las vacunas de nueva generación utilizan tecnología más vanguardista, y en muchos casos basada en métodos moleculares con el fin de aumentar la eficacia de la respuesta protectora que induce. A continuación, se describen brevemente los tipos de vacunas existentes:

## Vacunas clásicas

### • Vivas atenuadas

Son vacunas de virus vivos completos a los que se les ha desprovisto de patogenicidad por distintos mecanismos (cultivo en células semipermissivas, pases en animales, rutas de inoculación distinta a la natural, etc.). Fueron las primeras en desarrollarse. La mayoría de vacunas clásicas anteriores al siglo XX o de principios y mediados de él, responden a ese concepto. Hoy sería imposible desarrollarlas por motivos éticos. Actualmente se sustituyen ciertos genes virales responsables de la patogenicidad por otros procedentes de cepas del mismo virus que son avirulentas, manteniendo presentes en la estructura del virión el resto de proteínas de interés que actúan como epítomos antigénicos protectores. Estos genes internos avirulentos eliminan la capacidad del virus de causar enfermedad, pero no limitan su replicación, por lo que la vacunación produce una respuesta muy completa, tanto a nivel humoral como celular.

### • Vivas inactivadas

Utilizan virus completos pero inactivados (muertos) por diversos métodos ( $\beta$ -propiolactona, UV, etc.). Mantienen con cierta integridad las propiedades de la estructura del virión y de los antígenos/epítomos protectores de interés. La inmunogenicidad es elevada pero también la reactogenicidad.

### • Vacunas de subunidades o fraccionadas

En algunos casos, el microorganismo se fracciona en sus diferentes componentes mediante procedimientos físico-químicos, y después se estandariza la dosificación en función de los antígenos deseados. Al tratarse de virus fraccionados, la reactogenicidad disminuye con respecto a las vacunas de virus completos, pero también la inmunogenicidad.

### • Vacunas de antígenos purificados

Para algunos tipos de vacunas es relevante que esté presente un solo tipo de antígeno protector. En estas, tras el fraccionamiento del virus, se realizan diferentes procesos de purificación para eliminar el resto de componentes indeseados (material genético viral, otras proteínas, etc.), y la dosis se estandariza con respecto a la cantidad concreta de dicho antígeno.

### • Vacunas adyuvadas

Una variación de las vacunas de subunidades y de las de antígenos purificados consiste en incluir productos adyuvantes (como el MF59, AS03, AF03, etc.), que refuerzan o potencian la inmunización a través de la exposición más prolongada del antígeno al sistema inmune, o facilitar su vehiculización o la presentación del antígeno. Una de las ventajas de los adyuvantes es que permiten reducir la cantidad de antígeno, asegurando la misma o mayor efectividad, lo que permite aumentar la producción de dosis de vacunas con menor cantidad de antígeno.

### • Vacunas de partículas similares a virus (VLPs)

Las vacunas de VLPs o *Virus Like Particles* (Partículas Similares a Virus) son estructuras pseudovirales o carcasas en las que se acoplan las proteínas o antígenos de interés del virus frente al que se desea vacunar. Estas VLPs están vacías, por lo que son completamente seguras ya que son estructuras inertes (son solo un almacén biológico) en las que se acoplan los antígenos protectores para dotarles de mayor inmunodominancia. Sin embargo, al tener una disposición parecida a la natural en el virus salvaje, la inmunogenicidad es mayor, pero sin el inconveniente de la reactogenicidad de las vacunas de virus completos.

La vacunas vivas atenuadas son vacunas de virus vivos completos a los que se les ha desprovisto de patogenicidad por distintos mecanismos

En las vacunas vivas inactivadas, la inmunogenicidad es elevada pero también la reactogenicidad

Algunas vacunas contienen productos adyuvantes que refuerzan o potencian la inmunidad

Las vacunas de VLPs (Partículas Similares a Virus) son estructuras pseudovirales o carcasas en las que se acoplan las proteínas o antígenos de interés del virus frente al que se desea vacunar

## Vacunas de última generación

- **Vacunas basadas en péptidos**

Las vacunas que utilizan péptidos se basan en la administración de secuencias aminoacídicas cortas que se corresponden con los epítomos antigénicos de interés. Deben ser lo más conservados e inmunógenos posibles. Los péptidos deben ser de aproximadamente 8-10 aminoácidos para activar las células T (inmunidad celular, Th1) y de no más de 20 aminoácidos para activar también la respuesta de células B (inmunidad humoral, Th2).

- **Vacunas de proteínas recombinantes**

Estas vacunas se fabrican utilizando vectores víricos que transfectan (transportan al interior de células) el gen del antígeno protector del virus objeto de la vacuna, al interior de una célula viva. La célula será infectada por el vector viral, y tras la transcripción del gen del antígeno y su posterior traducción a proteína, la célula liberará o mostrará el antígeno en su superficie que podrá ser extraído posteriormente. Este antígeno tendrá la forma nativa y podrá producirse sin necesidad del cultivo tradicional del virus. Normalmente se usan biorreactores celulares con células vivas en crecimiento continuo.

- **Vacunas de vectores virales**

Las vacunas de vectores virales son una modificación de las vacunas DNA y RNA. Estas vacunas se producen incluyendo en un vector viral, comúnmente adenovirus animales o humanos poco frecuentes (vectores adenovirales), el fragmento de material genético que codifica el antígeno de interés. De esta forma, el vector viral infectará la célula sin causar ninguna enfermedad, y al entrar en su interior liberará el material genético codificante del antígeno de interés. Tras esto, y de forma similar a las vacunas DNA y RNA, comenzará la transcripción y traducción a proteínas y la posterior respuesta celular y humoral tras la presentación antigénica. Los vectores pueden ser replicativos cuando se multiplican tras la entrada en la célula amplificando la expresión de DNA o RNA y consiguientemente del antígeno codificado o no replicativos en los que solo se trasfiere la copia.

- **Vacunas DNA**

Para la producción de estas vacunas se clona (se identifica, se aísla y se inserta) el fragmento de DNA que codifica el antígeno de interés en un plásmido, y después se administra mediante inyección al sujeto a vacunar transportándolo de diversas maneras. De esta forma, las células del hospedador capturarán este plásmido, y será presentado a las células presentadoras de antígeno, que comenzarán a producir el antígeno y activarán diferentes rutas de señalización celular para inducir la producción de anticuerpos y la respuesta celular mediada por células T.

- **Vacunas RNA**

De un modo similar a las vacunas DNA, el objetivo de las vacunas RNA es introducir material genético codificante del antígeno vírico de interés, y que la célula receptora produzca su expresión a proteína para activar tanto la respuesta humoral como la celular. La principal diferencia con las vacunas DNA es que el RNA, al ser una molécula mucho más inestable y frágil, debe ser protegido por diversos métodos moleculares para evitar su degradación por endonucleasas celulares, por lo que la vehiculización es más compleja. Al igual que los vectores puede ser RNA auto replicativo o no replicativo.

Algunas vacunas se producen incluyendo en un vector viral, comúnmente adenovirus animales o humanos poco frecuentes, el fragmento de material genético que codifica el antígeno de interés

En las vacunas DNA se clona el fragmento de DNA que codifica el antígeno de interés en un plásmido, y después se administra mediante inyección al sujeto a vacunar

El objetivo de las vacunas RNA es introducir material genético codificante del antígeno vírico de interés, y que la célula receptora produzca su expresión a proteína para activar tanto la respuesta humoral como la celular

## Principales vacunas frente a la COVID-19

La carrera por obtener vacunas eficaces frente a la COVID-19 ha tenido como consecuencia que ciertas tecnologías vacunales que aún no se habían empleado para la producción de vacunas frente a enfermedades humanas, hayan dado el salto definitivo y el espaldarazo científico de poder ser probadas, testadas y utilizadas. Esto ha supuesto un hito y un salto cualitativo en la historia de las vacunas. No existen precedentes en los esfuerzos que se han realizado, ni el corto espacio de tiempo en el que se han diseñado, fabricado, testado y distribuido los nuevos diseños vacunales frente a esta nueva enfermedad, sino hubiera sido por los avances en las últimas dos décadas de este siglo en otras vacunas animales y experimentales con dichas plataformas de producción.

No existen precedentes en los esfuerzos que se han realizado, ni el corto espacio de tiempo en el que se han diseñado, fabricado, testado y distribuido los nuevos diseños vacunales frente a esta nueva enfermedad

La ventaja del mecanismo de acción de las vacunas RNA, es que simula prácticamente a la perfección lo que ocurre en una célula cuando se infecta con un virus, por lo que la respuesta es muy completa (celular y humoral), activando gran cantidad de células del sistema inmune

Tanto las vacunas de Pfizer/BioNTech como Moderna/NIAID mostraron valores de eficacia superiores al 95% en los ensayos clínicos en fase III

En el mes de febrero del año 2021, existían 73 diseños vacunales en desarrollo clínico, y 182 en desarrollo pre-clínico frente a la COVID-19 (Tabla I)<sup>(4)</sup>.

La tecnología de desarrollo que se está utilizando para el diseño de las vacunas frente a la COVID-19 es variada, y si bien muchos diseños incluyen vacunas clásicas, una buena parte de los grupos de investigación se han aventurado a explorar tecnologías de nueva generación. Entre ellas destacan las vacunas RNA, vacunas basadas en vectores virales, vacunas de virus inactivados y vacunas de subunidades proteicas, entre otras (Figura 3).

A continuación, se describen en detalle su funcionamiento y los diseños llevados a cabo por la industria en este campo:

### • Vacunas RNA

Las vacunas RNA consisten en un fragmento de RNA mensajero (RNAm) que codifica el antígeno de interés, y que es transportado mediante la inyección en el sujeto vacunado hasta las células. Este RNAm, que puede ser vehiculizado mediante diferentes sistemas (como nanopartículas lipídicas) para protegerlo, es capturado por una célula y a través de los ribosomas comenzará su traducción a la proteína de interés. Tras la construcción de este antígeno, existen varios caminos a través de los cuales se induce la respuesta inmunitaria. El primero de ellos es la liberación del antígeno por la célula al espacio extracelular. A través de este sistema, el antígeno liberado podrá ser reconocido por células presentadoras de antígeno u otras células inmunitarias. Este antígeno, al ser endocitado por estas células, activará el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de tipo II (MHC-II) que activará la respuesta humoral a través de linfocitos CD4+. En tercer lugar, si el antígeno no sale de la célula y es metabolizado por el proteosoma, los péptidos resultantes se pueden unir al MHC-I y por vía del aparato de Golgi y posterior localización en la membrana celular, activar la respuesta celular a través de linfocitos CD8+.

La ventaja de este sistema es que simula prácticamente a la perfección lo que ocurre en una célula cuando se infecta con un virus, por lo que la respuesta es muy completa (celular y humoral), activando gran cantidad de células del sistema inmune. Por un lado, los linfocitos T-citotóxicos eliminan las células infectadas con el virus, mientras que los anticuerpos son capaces de neutralizarlo. Esta acción coordinada es más útil que las vacunas que solo producen anticuerpos. En algunos diseños, dentro del gen transportado hay una región que codifica para un complejo polimerasa, comúnmente derivado de un Alfavirus (denominado como repRNA)<sup>(5)</sup>. Esto permite que el RNA se amplifique dentro de la célula y de lugar una respuesta inmunológica más duradera tanto a nivel humoral como celular<sup>(6)</sup>.

Durante las primeras fases de la vacunación de la pandemia de COVID-19, las dos primeras vacunas aprobadas por organismos internacionales regulatorios para su utilización en seres humanos fueron precisamente vacunas RNA, en concreto las vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, y la vacuna mRNA-1273 de Moderna/NIAID. Tanto una como la otra tienen como diana la proteína S del virus, que es la llave de entrada del virus a la célula. Existen otros diseños de vacunas RNA pero en fases experimentales menos avanzadas, la más avanzada es la de CureVac AG (fase III), de CVnCOV, y LNP-nCoVsaRNA del *Imperial College* de Londres (fase I), entre otras.

Tanto las vacunas de Pfizer/BioNTech como Moderna/NIAID mostraron valores de eficacia superiores al 95% en los ensayos clínicos en fase III<sup>(7,8)</sup>. La efectividad se ha podido ir comprobando en el periodo de uso cuando, en países como Israel, ha disminuido drásticamente la mortalidad debida a la COVID-19 en mayores de 65 años tras la administración de las dos dosis en este grupo poblacional<sup>(9)</sup>.

### • Vacunas basadas en vectores virales

Las vacunas basadas en vectores virales utilizan un principio muy similar a las vacunas de tipo RNA. Se basan igualmente en la producción dentro de las células humanas de un antígeno a partir de material genético (DNA de cadena doble o RNA) que se suministra a través de la vacuna. Sin embargo, aquí dicho material genético es transportado por un virus donador, una carcasa de otra especie vírica (diferente al SARS-CoV-2) cuya misión es internalizar dicho material de interés en la célula. En el diseño de este tipo de vacunas se utilizan muchos vectores diferentes, que son otros virus como el de la estomatitis vesicular, el sarampión, o los más frecuentemente utilizados que son los adenovirus. El gen diana para codificar el antígeno que genere inmunidad frente al SARS-CoV-2 se inserta dentro de un virus vector, que lo transportará hasta la célula diana, donde se libera y comienza a traducirse a proteína.

Una de las principales limitaciones de este tipo de vacunas es que el sujeto vacunado puede tener algún tipo de inmunidad pre-existente frente al vector, y por lo tanto limitar la efectividad de la misma al neutralizar al vector antes de penetrar en las células diana. Para solventar esto, frente a la COVID-19 se han utilizado vectores como adenovirus de chimpancé (Oxford/AstraZeneca; ChAdOx1 nCoV-19 – 63,1% efectividad fase III)<sup>(10)</sup>, adenovirus con poca prevalencia en el ser humano como los AD26 y AD5 (Instituto Gamaleya; Sputnik V – 91,6% efectividad fase III)<sup>(11)</sup>, AD26 (JNJ-78436735; Johnson&Johnson – 85% efectividad en fase I-IIa)<sup>(12)</sup>, y AD5 (AD5-nCoV; CanSino Biologicals)<sup>(13)</sup>. Este tipo de vectores virales están modificados genéticamente para que puedan entrar en las células, pero no replicarse ni causar enfermedad. Únicamente transportan el material genético de interés del SARS-CoV-2 como una suerte de nave de carga.

Utilizar dos vectores virales diferentes para las vacunas que requieren doble dosis (Sputnik V, Gamaleya) es una aproximación conceptualmente interesante que persigue evitar el efecto de posibles anticuerpos generados contra el vector en la primera dosis que puedan bloquear ese mismo vector vírico en la segunda dosis. En las vacunas que utilizan el mismo vector viral para ambas dosis, a veces, tras la primera inmunización, se genera una respuesta no solo frente al antígeno de interés del SARS-CoV-2, si no también frente a la carcasa o vector viral que lo transporta. Esto puede ser causa de que al aplicar la segunda dosis se neutralice parte de los vectores virales. Si se genera una respuesta frente a este vector en la primera dosis, tras la segunda dosis el sistema inmune puede reconocerlo y eliminarlo, por lo que las dosis de recuerdo podrían generar menor aumento de la protección que si se utilizara un vector viral diferente al de la primera dosis.

Una de las principales ventajas de las vacunas de vector viral con respecto a las vacunas RNA es que, al transportarse el material genético en una carcasa viral, este se mantiene mucho mejor que el que se transporta mediante nanopartículas lipídicas, y por tanto no requiere para su estabilidad temperaturas de congelación tan bajas. Muchas de estas vacunas de vectores están compuestas por DNA bicatenario, una molécula mucho más estable que el RNA monocatenario, que aumenta también la estabilidad biológica de la vacuna.

## • Vacunas de virus inactivados

Este tipo de vacunas utilizan versiones inactivadas del SARS-CoV-2 (por medios físicos, químicos, o ambos), de manera que el sistema inmune reconoce el virión completo, pero este es incapaz de infectar las células ni producir enfermedad. Este tipo de vacunas clásicas producen una respuesta inmunitaria muy completa, tanto celular como humoral, al exponer el virión entero. Para producir los viriones completos para estas vacunas, se cultiva el virus en células VERO (células de riñón de mono verde), que es una línea celular en las que el virus es capaz de crecer eficazmente.

Aunque su inmunogenicidad es de espectro más amplio, los títulos de anticuerpos alcanzados pueden ser menores que con las de RNA y la reactogenicidad puede ser mayor que las de subunidades. Sin embargo, tienen otras ventajas como que son las de tecnología de producción más sencilla, por lo que pueden ser una buena opción para situaciones de demanda aumentada y para países de potencial medio de desarrollo científico. Muchas de estas vacunas están formuladas con diversos adyuvantes como el hidróxido de aluminio y el VLA-2001, entre otros<sup>(14)</sup>. Algunas de las vacunas de este tipo, como la de *SinoVac BioTech* o la de *Wuhan Institute of Biological Products* (SinoPharm) y *Beijing Institute of Biological Products*, muestran valores de efectividad en fase clínica III en torno al 65-85%<sup>(4)</sup>.

## • Vacunas de subunidades proteicas

Las vacunas de subunidades proteicas son las que mayor número representan dentro de los diseños vacunales que se están explorando frente a la COVID-19 (más del 32%; Tabla I). Esto probablemente se deba a que es una tecnología vacunal muy explorada, que no poseen componentes vivos y por tanto muy seguras. Sin embargo, se requieren de métodos complejos para su fabricación, y debido a su naturaleza suelen requerir de adyuvantes para potenciar su efecto. Es frecuente que la producción de este tipo de vacunas se lleve a cabo mediante la expresión de una proteína recombinante de interés en un cultivo celular, mediante su transportación o transfección a través de baculovirus. Por ello algunas se denominan recombinantes.

Muchos de los diseños basados en esta tecnología frente la COVID-19 usan preferentemente el sitio de unión al receptor o RBD (*Receptor Binding Domain*) de la subunidad S1, aunque otros expresan la proteína S completa o solo la subunidad S1. La vacuna más avanzada basada en esta tecnología es la de Novavax, que contaba con un 89,3% de efectividad en los ensayos en fase III<sup>(15)</sup>. En la tabla II se muestran las principales vacunas frente a la COVID-19 descritas y aspectos relevantes sobre las mismas.

Una de las limitaciones de las vacunas basadas en vectores virales es que el sujeto vacunado puede tener algún tipo de inmunidad pre-existente frente al vector, y por lo tanto limitar la efectividad de la misma

Los vectores virales están modificados genéticamente para que puedan entrar en las células, pero no replicarse ni causar enfermedad. Solo transportan el material genético

Para resolver estas limitaciones se utilizan adenovirus de chimpancé y adenovirus con poca prevalencia en el ser humano y también vectores virales diferentes para las vacunas que requieren doble dosis

La vacuna más avanzada en la actualidad basada en subunidades proteicas es la de Novavax, que contaba con un 89,3% de efectividad en los ensayos en fase III

# Escenarios futuros en la vacunación COVID-19

**Las nuevas variantes de SARS-CoV-2, pueden modificar la efectividad de las vacunas haciendo necesaria la revacunación con nuevas formulaciones adaptadas. Actualmente no se dispone de evidencia sólida sobre el impacto potencial**

Dos aspectos son fundamentales a la hora de anticipar diferentes escenarios en una difusión pandémica a partir de la aparición de vacunas eficaces frente a una infección respiratoria de escasa gravedad e incidencia en niños y adolescentes. El primero de ellos será la vigencia de las vacunas ante la presión biológica ejercida frente al virus por parte de una población, en la que paulatinamente aumenta la proporción de individuos con anticuerpos, consecuencia de la vacunación y de las infecciones naturales.

El segundo aspecto a tener en cuenta en el futuro, es la necesidad de contemplar a la población pediátrica como un reservorio de menor entidad, pero reservorio al fin, de una infección que, hasta ahora en ellos solo muy esporádicamente, da lugar a un cuadro grave como el síndrome inflamatorio multisistémico.

La epidemiología de COVID-19 en relación con las nuevas variantes de SARS-CoV-2, puede modificar la efectividad de las vacunas haciendo necesaria la revacunación con nuevas formulaciones adaptadas a las nuevas variantes. En el momento actual no se dispone de evidencia sólida sobre el impacto potencial de estas variantes en los entornos escolares, ni en general en la población pediátrica<sup>(17)</sup>.

La protección contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está mediada en gran parte por una respuesta inmune dirigida contra la proteína S de la espícula del SARS-CoV-2. La fracción S1 de esa glicoproteína es responsable de la unión entre el virus y la célula diana mediante una parte concreta de la misma, el RBD que interacciona con el receptor ACE2 de las células humanas y es la diana viral de los anticuerpos neutralizantes (AcN). Los AcN se unen a la proteína S en unos pocos sitios, normalmente en el RBD; al hacerlo, los AcN bloquean la unión del virus al receptor ACE2 de las células humanas.

Las variantes aparecidas contienen distintas mutaciones afectando alguna de ellas a la proteína S lo que puede aumentar la cantidad de virus excretado por las personas infectadas o incrementar la afinidad por el receptor ACE2, aumentando la transmisión del virus, aspecto clave en el contexto actual de la pandemia. Dichas mutaciones pueden, además, cambiar la forma de la proteína S y modificar los sitios de unión de los AcN y con ello, comprometer la eficacia de las vacunas. Estas “mutaciones de escape” normalmente surgen cuando el virus es sometido a una presión biológica selectiva mediada por anticuerpos que limitan, pero no eliminan totalmente la replicación viral. En estas condiciones, el virus puede encontrar una manera de escapar de dicha presión y restaurar su capacidad para reproducirse de manera más eficiente en presencia de determinadas concentraciones de anticuerpos.

Esa presión evolutiva frente al virus tiene lugar en todo el mundo. El primer cambio importante en las propiedades del SARS-CoV-2 tuvo lugar a principios de la pandemia, entre marzo y abril de 2020. Dicha variante, aumentó la eficiencia de replicación y la transmisibilidad del virus sin mayor gravedad y sin escapar al reconocimiento de los AcN y reemplazó a la cepa original en todo el mundo. Esa primera nueva variante llamada D614G supuso una advertencia de lo que podría suceder, al igual que las siguientes aparecidas desde agosto suponen la segunda advertencia<sup>(18)</sup>.

En agosto de 2020, una nueva variante empezó a extenderse en el Reino Unido (uno de los países que más proporción de virus secuencia), observando que se extendía rápidamente por el país entre noviembre de 2020 y enero de 2021. Esta variante conocida como B.1.1.7, también denominada “variante UK” (*United Kingdom*, Reino Unido), se ha detectado en muchos países, incluida España. Una de las mutaciones clave que alberga en la proteína S se llama N501Y, y parece también aumentar la transmisibilidad del SARS-CoV-2, aunque por un mecanismo distinto de la variante D614G. Sin embargo, parece que la ubicación de la mutación N501Y no afecta a la mayoría de los sitios de unión de AcN en el RBD<sup>(19)</sup>. Hay datos que muestran como el suero de personas vacunadas con vacunas de ARNm de Pfizer/BioNTech y Moderna siguen siendo efectivas para neutralizar los virus con dicha mutación<sup>(20,21)</sup>.

Recientemente ha aparecido otra variante más transmisible en el sur de California, CAL.20C, con una mutación en el RBD llamado L452Y que podría actuar de igual forma que N501Y. Entre todas las variantes recientemente aparecidas, dos preocupan especialmente. Una es la 1.351, aparecida en Sudáfrica con la mutación N501Y.V2 y otra la denominada P.1, aparecida en Brasil, en la región de Manaus en la Amazonía, en un entorno poblacional con alta prevalencia de personas que habían pasado ya la infección. Estas cepas tienen más de 18 mutaciones en distintas proteínas estructurales del virus además de la S, y ya hay estudios que afirman reducciones en los títulos de plasma y anticuerpos monoclonales específicos del 30% que bloquean al virus, y los anticuerpos generados por la vacuna de Moderna son hasta seis veces menos bloqueantes frente a la variante N501Y.V2 (sudafricana)<sup>(21)</sup>.

Todavía no está suficientemente claro si estas variantes y la disminución de la eficacia de neutralización frente a ellas, serán suficientes para anular totalmente el efecto protector de las vacunas. Una cosa son los ensayos *in vitro* con pseudovirus o coronavirus quimera o la pérdida de actividad neutralizante del

**Las variantes aparecidas contienen distintas mutaciones afectando alguna de ellas a la proteína S lo que puede aumentar la cantidad de virus excretado por las personas infectadas o incrementar la afinidad por el receptor ACE2, aumentando la transmisión del virus**

**Todavía no está suficientemente claro si estas variantes y la disminución de la eficacia de neutralización frente a ellas serán suficientes para anular totalmente el efecto protector de las vacunas**



plasma de convalecientes o de anticuerpos monoclonales, y otra la efectividad de la respuesta inmune de la vacuna en el seguimiento real de los vacunados. Otros factores como la respuesta celular de células T-helper y T citotóxicas provocada por las vacunas RNAm y la inducción de títulos muy elevados de anticuerpos pueden contribuir a que, a pesar de las reducciones descritas de neutralización, las vacunas continúen siendo eficaces frente a las variantes aparecidas. Tampoco se conoce como puede ser el comportamiento frente a las nuevas variantes de otras vacunas, que pueden generar menores títulos de anticuerpos o contra distintas proteínas del virus (internas y externas).

Será necesario prestar mucha atención a las infecciones que se produzcan entre las personas vacunadas, secuenciando con rapidez los virus detectados y aislando con diligencia a dichas personas pues será entonces cuando las mutantes de escape puedan extenderse y difundir en la población reduciendo la eficacia de las vacunas. Por otra parte, los diseños de vacunas ARNm y las vacunas de vectores de adeno-virus de replicación defectiva pueden reformularse y adaptarse a las mutaciones de escape de las nuevas variantes. Mientras hay que tener presente que nuevas y viejas variantes siguen transmitiéndose de la misma forma, las nuevas variantes no se propagan mayoritariamente por aerosolización de forma similar al virus del sarampión ni recorren grandes distancias. El uso de máscaras, el distanciamiento físico y la aplicación del sentido común pueden prevenir su propagación.

El papel que puedan jugar los niños en la siguiente fase de la pandemia está lleno de interrogantes, los niños que padecen infecciones asintomáticas y de mucha menor gravedad y a los que no se vacunará en el corto plazo pueden jugar un papel secundario pero residual y de persistencia del virus contribuyendo por otra parte a la "normalización" del virus entre la población. No se conoce con precisión cual es la consecuencia inmune y patogénica para los niños que ya han sufrido una infección por el virus en reinfecciones posteriores, tampoco la presión biológica que el virus pueda experimentar cuando una gran parte de la población esté ya vacunada. Se desconoce si la evolución futura del virus tenderá de alguna manera a "colonizar" a la población infantil con más frecuencia de la que actúa y de forma preferentemente banal o asintomática.

A medida que las primeras vacunas contra el SARS-CoV-2 se implementan en los grupos de mayor riesgo, la etapa actual de la pandemia COVID-19 está abierta a distintos escenarios. En el medio plazo, la inmunidad de grupo eficaz requerirá la vacunación pediátrica. Es probable que la vacunación de los niños tenga beneficios tanto directos, protegiendo a los niños contra casos pediátricos graves raros de COVID-19 y patologías raras post infecciosas como el síndrome inflamatorio multisistémico, como indirectos; protegiendo a sus familias y entornos, al reducir la difusión. Esos beneficios "indirectos" pueden incluir también eliminar la ansiedad familiar de los padres y facilitar la apertura de los colegios en condiciones de verdadera normalidad. Todo ello debe ser puesto en valor por los pediatras.

El camino hacia la vacunación pediátrica requerirá una expansión gradual de los grandes ensayos de adultos a los de adolescentes y posteriormente en niños más pequeños. Pfizer ha obtenido la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) para probar la vacuna en niños de hasta 12 años en EE.UU., y ha finalizado la inscripción de 2.259 adolescentes de 12 a 15 años a finales de enero y espera continuar con un ensayo pediátrico de niños de 5 a 11 años para la primavera 2021. Por su parte AstraZeneca, ya ha iniciado ensayos de vacuna en niños de 5 a 12 años en el Reino Unido. De igual forma Moderna inició a finales de diciembre de 2020, la inscripción en el estudio *Teen Cove* para adolescentes de 12 a 17 años. Por su parte la Academia de Pediatría de EE.UU. ha instado a una acción más rápida en los ensayos de vacunas pediátricas ya que los niños pueden quedarse atrás cuando los adultos estén mayoritariamente protegidos<sup>(22)</sup>.

Según Anthony Fauci, durante los próximos meses de 2021, se realizarán ensayos con una reducción de la edad, y los estudios se trasladarán gradualmente a los niños más pequeños, estimando que a medida que se llegue a finales de la primavera y el verano, habrá ya niños que podrían ser vacunados<sup>(23)</sup>. Todas estas recientes declaraciones deben alertar a los pediatras sobre el futuro próximo en el que se dispondrá de publicaciones que tendrán que valorarse por las distintas sociedades científicas.

Por ello, proteger a los niños contra la infección por SARS-CoV-2 es tanto una obligación ética como una necesidad práctica que debe tener una firme base científica. Se precisan datos de ensayos pediátricos de seguridad y los pediatras deben prepararse para campañas de desinformación que se aprovechen de los temores de los padres, suscitados por los movimientos antivacunas cada vez que aparece una nueva vacuna<sup>(24)</sup>.

El mundo de las infecciones de transmisión respiratoria, y especialmente las de etiología vírica, es complejo y se ha labrado tras siglos de convivencia e interacción virus/huésped con variados aspectos patogénicos y epidemiológicos. Hasta ahora no se ha conseguido erradicar ninguna de esas infecciones, quizás esta pueda ser una excepción, pero ello pasa en todo caso por la inmunidad de los más pequeños, sin ella el control de SARS-CoV-2 y la COVID-19 se antoja difícil.

**Será necesario prestar mucha atención a las infecciones que se produzcan entre las personas vacunadas, secuenciando con rapidez los virus detectados y aislando con diligencia a dichas personas pues será entonces cuando las mutantes de escape puedan extenderse y difundir en la población reduciendo la eficacia de las vacunas**

**El papel que puedan jugar los niños en la siguiente fase de la pandemia está lleno de interrogantes**

**El camino hacia la vacunación pediátrica requerirá una expansión gradual de los grandes ensayos de adultos a los de adolescentes y posteriormente en niños más pequeños**

**Se precisan datos de ensayos pediátricos de seguridad y los pediatras deben prepararse para campañas de desinformación que se aprovechen de los temores de los padres, suscitados por los movimientos antivacunas cada vez que aparece una nueva vacuna**



## Tablas y figuras

Tabla I. Tipos, número y porcentaje de vacunas frente a la COVID-19 en fase clínica en el mes de febrero de 2021

Tecnología vacunal	Nº vacunas candidatas	% vacunas candidatas
Subunidades proteicas	24	33%
Vector viral (no replicativo) - (VVnr)	11	15%
DNA	11	15%
Virus inactivado	10	14%
RNA	8	11%
Vector viral (replicativo) - (VVr)	3	4%
VLPs	2	23%
VVr + Célula Presentadora de Antígenos	2	3%
Virus vivo atenuado	1	1%
VVnr + Célula Presentadora de Antígenos	1	1%

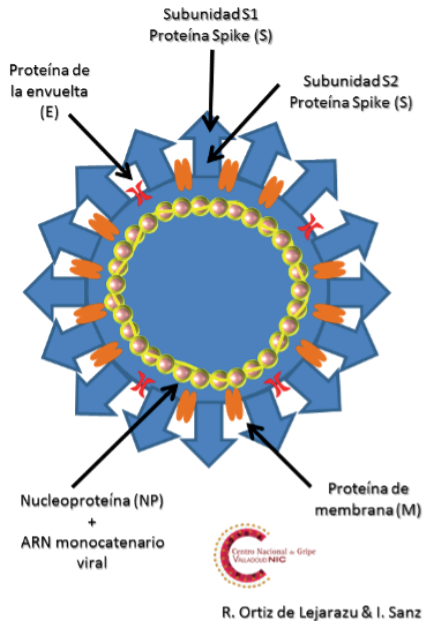
Elaboración propia

Tabla II. Principales vacunas frente al SARS-CoV-2 según el tipo de tecnología usada, pauta de vacunación y edad

Tipo Tecnología	Vacuna	Desarrolladores	Nº Dosis	Intervalo	Edad
<b>RNA</b>					
	BNT162b1	Pfizer/BioNTech	2	Días 0 + 21	≥18 años
	mRNA-1273	Moderna	2	Días 0 + 28	≥18 años
	CVnCOV	CureVac AG	2	Días 0 + 28	≥18 años
<b>Vectores</b>					
	ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)	Astra-Zeneca	1-2	Días 0 + 28	18-65 años
	Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)	Gamaleya Research Institute	2	Días 0 + 21	≥18 años
	Ad26COVS1	Janssen Pharmaceuticals	1-2	Días 0 + 56	≥18 años
	Adenovirus Type 5 Vector	Cansino Biological Inc.	1	Día 0	≥18 años
<b>Virus inactivados</b>					
	SARS-CoV-2 Vaccine	SinoVac BioTech	2	Días 0 + 14	18-60 años
	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	SinoPharm	2	Días 0 + 21	18-60 años
<b>Subunidades protéicas</b>					
	SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-Adjuvant	Novavax	2	Días 0 + 21	≥18 años

Basada en referencia (16)

Figura 1. Esquema de la estructura vírica del SARS-CoV-2



**Proteína S (spike):** Unión a los receptores celulares. Se excinde en S1 y S2 por proteasas celulares del huésped tipo furina (TMPRSS2) Restricción del rango de huéspedes

**Proteína E:** Proteína transmembranaria, canal iónico, patogénesis. Pocas unidades

**Proteína M:** la más abundante, dímero conformacional que rodea el virión, unión a la NP

**Acido Nucleico:** ARN monocatenario no segmentado de polaridad + y recubierto por la nucleoproteína NP

**RNA-polimerasa y Proteasa** (no estructural)

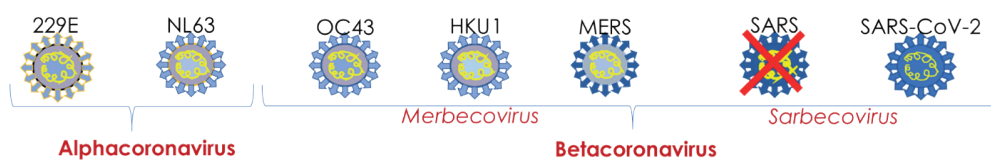
\* **Diversas proteínas no estructurales y accesorias** (nsp1-4-ExoNucleasa) Actividad bifuncional inmunidad innata, señalización intracelular, etc.

Figura 2. Clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos

## Coronavirus Humanos

7 coronavirus han infectado a los seres humanos:

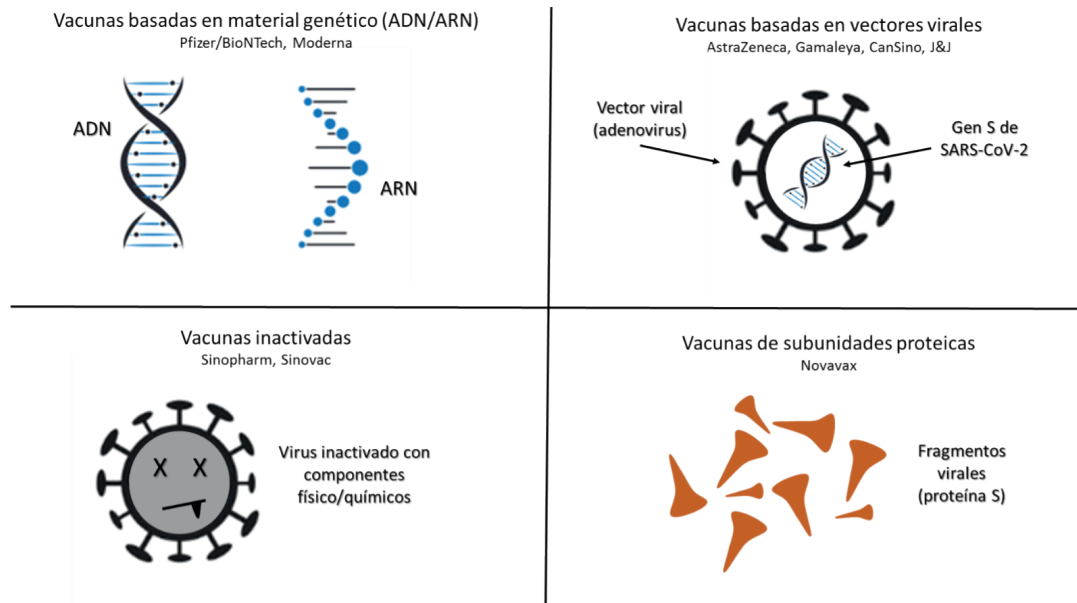
- 4 Coronavirus **endémicos** (infecciones en los humanos desde hace siglos)
- 2 Coronavirus **epidémicos** (han saltado de especie en el siglo XXI)
- 1 Coronavirus **pandémico** : ¿a la tercera va la vencida?



El nuevo SARS-CoV-2 tiene un 79% similitud genética con SARS-CoV y 50% con MERS-CoV.

R. Ortiz de Lejarazu & I. Sanz

## Figura 3. Tipos de vacunas que se están diseñando y utilizando frente al SARS-CoV-2



## Bibliografía

- Johansen TB, Astrup E, Jore S, Nilssen H, Dahlberg BB, Klingenberg C, et al. Infection prevention guidelines and considerations for paediatric risk groups when reopening primary schools during COVID-19 pandemic, Norway, April 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25.
- ECDC. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - first update [Internet]. 2020 [Citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>.
- Opel DJ, Diekema DS, Ross LF. Should We Mandate a COVID-19 Vaccine for Children? *JAMA Pediatr*. 2021;175:125-6.
- OMS. The COVID-19 candidate vaccine landscape [Internet]. 2021 [Citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- Erasmus JH, Khandhar AP, O'Connor MA, Walls AC, Hemann EA, Murapa P, et al. An Alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV-2 neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2020;12(555).
- Berglund P, Smerdou C, Fleeton MN, Tubulekas I, Liljeström P. Enhancing immune responses using suicidal DNA vaccines. *Nat Biotechnol*. 1998;16:562-5.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
- Israel Seeing Mortality Decline in Vaccinated Age Group [Internet]. *Medscape*. [Citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/945700>.
- La vacuna de Oxford/AstraZeneca contra la COVID-19: lo que debe saber [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
- Logunov DY, Dolzhevikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397:671-81.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;NEJMoa2034201(0):null.
- Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396:479-88.
- Iversen PL, Bavari S. Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *Lancet*. 2021;S1473-3099(21)00020-7.
- Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [Internet]. 2021 [Citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://ir.novavax.com/node/15506/pdf>.
- Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:1-14.
- Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. *JAMA*. 2021.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 20 de agosto de 2020;182(4):812-827.e19.

19. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Crawford KHD, Navarro MJ, Bowen JE, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *bioRxiv*. 2020.
20. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021;2021.01.07.425740.
21. Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021.
22. Michele Cohen Marill. Start Pediatric Vaccine Trials for COVID-19 Now, Experts Urge [Internet]. *Medscape*. 2020 [Citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/939521>.
23. Michele Cohen Marill. Teenagers Get in the Queue for COVID Vaccines [Internet]. *Medscape*. 2021 [Citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/945331>.
24. Klass P, Ratner AJ. Vaccinating Children against Covid-19 - The Lessons of Measles. *N Engl J Med*. 2021;384:589-91.

## PREGUNTAS TIPO TEST

### 1. En relación a los coronavirus, ¿cuál de las siguientes frases es cierta?

- a) Se estima que en conjunto son responsables de un 10-25% de los síndromes catarrales con una estacionalidad marcada en otoño/invierno
- b) A lo largo de la historia 7 coronavirus han infectado al ser humano
- c) El SARS-Cov-2 tiene un 79% de similitud genética con SARS-Cov
- d) El SARS-Cov 2 tiene un 50% de similitud con el MERS-Cov
- e) Todas son ciertas

### 2. En cuanto a la infección por COVID-19 en niños, ¿qué respuesta de las siguientes no es cierta?

- a) Los niños representan el 12,4% de todos los casos declarados en España
- b) En otros países europeos los casos declarados de COVID-19 en niños han sido más elevados que en España
- c) En Europa, los casos de COVID-19 pediátricos entre 1 y 18 años tienen tasas más bajas de hospitalización y de muerte que todos los demás grupos de edad
- d) La población infantil tiene menor densidad de receptores ACE2
- e) A día de hoy no existen ninguna vacuna COVID-19 aprobada para menores de 16 años

### 3. Respecto a las vacunas RNA, ¿cuál de las siguientes no es cierta?

- a) El objetivo es introducir material genético codificante del antígeno vírico de interés
- b) La célula receptora produce su expresión a proteína para activar tanto la respuesta humoral como la celular
- c) El RNA es una molécula mucho menos inestable y frágil que el DNA
- d) El RNA debe ser protegido por métodos moleculares para evitar su degradación por las endonucleasas celulares
- e) Por lo anterior, la vehiculación de las vacunas de RNA es más compleja que las de DNA

### 4. El diseño de las vacunas de RNAm tiene ventajas, señale la correcta:

- a) Que simula prácticamente a la perfección lo que ocurre en una célula cuando se infecta con un virus
- b) La respuesta es muy completa (celular y humoral), activando gran cantidad de células del sistema inmune
- c) Por un lado, los linfocitos T-citotóxicos eliminan las células infectadas con el virus, mientras que los anticuerpos son capaces de neutralizarlo
- d) Esta acción coordinada es más útil que las vacunas que solo producen anticuerpos
- e) Todas son ciertas

### 5. Respecto a las vacunas basadas en vectores virales, no es cierto:

- a) El material genético es transportado por un virus donador, una carcasa de otra especie vírica (diferente al SARS-CoV-2)
- b) Se utilizan virus como el sarampión, o los más frecuentes, los adenovirus
- c) El gen diana para codificar el antígeno que genere inmunidad frente al SARS-CoV-2 se inserta dentro de un virus vector
- d) El vector transporta el material genético hasta la célula diana, donde se libera y comienza a traducirse a proteína
- e) Aunque el individuo tenga inmunidad preexistente frente al vector, no se limita la efectividad de la vacuna

Respuestas en la página 112



## “TXISPI” y su médico

**E. Clavé Arruabarrena.**

Medicina Interna. Experto en Bioética. Hospital Donostia. Guipúzcoa.  
Blog: *relatoscortosej*

*...evocar el pasado no es una pérdida del tiempo presente  
sino una recuperación precisamente de  
este tiempo visto a la luz del pasado”.*  
Ignacio Carrión\*

Es tiempo de pandemia, tiempo de incertidumbre, tiempo de recogimiento. Las horas transcurren lentas. La humedad ha refrescado el ambiente y un leve estremecimiento recorre mi cuerpo. Paso un pequeño chal sobre mis hombros, arropándome. Eliminado cualquier vestigio innecesario, apenas se salvan unos minutos del día. El resto de la jornada solo ha sido tedio, monotonía.

Tras el ocaso, mis ojos se humedecen contemplando la tenue luz de las luciérnagas rompiendo la oscuridad de la noche. Pasan los minutos, me siento adormecer. Mis párpados se rebelan, no quiero dormir, tampoco soñar. Temo despertarme con un mal sueño, que me persigan los fantasmas y las sombras, que la enajenación me alcance, que me duela la vida al sentirla de nuevo. Avanzada la noche, justo antes de rayar el alba, una nube viajera desdibuja el contorno de la luna pálida, menguante, próxima a su muda semanal.

Ha amanecido. Una suave brisa recorre el porche de casa. La claridad ahuyenta los miedos que me afligían por la noche. Mi espíritu renuncia a las últimas sensaciones de mi cuerpo. Siento que un aura de paz y armonía me envuelve. Me dejo acariciar por los recuerdos y oteo el horizonte buscando algo, quizá imposible de hallar. Evoco imágenes de un pasado no muy lejano. Llamen a la puerta de la consulta. Entra un adolescente sonriendo, acompañado de sus padres. Sentado en una silla de ruedas, me mira directamente a los ojos. Observo su mirada. Luego me detengo en otros rasgos del joven y trato de corresponderle esbozando una sonrisa. El rostro del chico, imberbe, despierta en mí una ternura que creía olvidada. Inicio la inspección médica fijándome en otros detalles: un balón, dentro de una bolsa de plástico, cuelga de uno de los brazos de la silla... Entonces, le pregunto si le gusta el fútbol. Por toda respuesta, el joven paciente parece ampliar su simpática sonrisa.

La madre de Txispi, así le llaman sus padres al mozo, me hace una descripción minuciosa de los síntomas que padece. Tiene un proceso respiratorio que no acaba de sanar. Le hago algunas preguntas. Pocas. No resulta necesario. Antes, su ama\*, me ha enseñado los informes del joven. Además, la exposición de los síntomas que ella ha hecho ha sido detallada.

Me levanto de la silla y me acerco al muchacho. Este parece inquietarse un poco al percatarse de mi proximidad. Razono que mi bata blanca le atemoriza. Entra dentro de lo posible que personas con uniformes de hospital le hayan causado malestar en alguna exploración previa. Con una de mis manos le acaricio la cabeza. Luego, con suavidad, le palpo el cuello y la región submandibular buscando ganglios que puedan estar aumentados de tamaño. Extraigo el fonendoscopio del bolsillo de mi bata y le ausculto. Aprecio unos ruidos respiratorios anormales, una de las bases pulmonares no ventila bien. Compruebo las radiografías en el negatoscopio. Su visión me confirma la impresión que me había causado la exploración pulmonar. Vuelvo a la mesa del despacho y me siento frente a sus padres. Dirigiéndome a ellos, les explico los hallazgos. Les informo de diferentes posibilidades diagnósticas, entre ellas que su hijo quizá no pueda deglutir bien la comida, que se podría realizar una gastrostomía\* para colocar una sonda; así

evitaríamos que aspirase el contenido de los alimentos y perpetuase los procesos infecciosos respiratorios. Su padre, con buen criterio, me dice que comer es un verdadero placer para su vástago, que la sonda sería un padecimiento gratuito.

Entonces, me abstraigo durante un tiempo apenas perceptible para el resto del mundo. Cavilo sobre la salud y la enfermedad, sobre la vida y la muerte, sobre la suerte de nacer, de estar vivo. Sopeso el posible sufrimiento de Txispi. Discurro si una mayor conciencia de su propia dolencia sería algo bueno para el joven. Raudo, desecho algunas ideas calamitosas que circulan por mi cabeza y me fijo en la eterna sonrisa que acompaña la faz del muchacho. Considero los pequeños detalles que Txispi tiene la fortuna de disfrutar: recibir el calor del sol, dejarse acariciar por la brisa, advertir el cosquilleo del sirimiri en su cara, alegrarse con los colores, escuchar el gorjeo de los pájaros, divertirse con la música, percibir el aroma de las flores y del salitre del mar, sentir los besos y abrazos de sus padres...

Considero también la sinrazón del azar que ha permitido que nuestras vidas se crucen. Pienso si puede existir algún motivo desconocido por el que nuestros destinos, el de Txispi y el mío, se hayan unido por un periodo de tiempo que todavía no alcanzo a vislumbrar; por el que nuestro futuro, todavía incierto, ha quedado definitivamente entrelazado.

Por momentos me pregunto qué sucedería si yo pudiera comprender las señales que Txispi me envía; si él siente cómo, desde dentro de mí, le acaricio las cicatrices de su lastimado cerebro; si el tono suave de mis palabras calman la angustia que puede sentir ante lo desconocido; si la ternura que su figura me inspira logrará que yo sea mejor médico, mejor persona...

Aunque reconozco que no son comparables, reviso otras situaciones dramáticas que se suceden en el mundo. Me pregunto cuántos niños pueden percibir lo mismo que siente Txispi. Desfilan ante mí multitud de imágenes de la prensa o la televisión de niños aferrados al pecho de una madre desfallecida. Me atormenta imaginar sus llantos de hambre, de cansancio, de miedo. Cuando miro esas figuras de ojos tristes, legañosos, puedo notar mi propia oscuridad a través de las pupilas de esos desventurados...

-----

Pasaron varios años. Siempre me alegré de haber hecho caso a los padres de Txispi, de haber sido prudente. Todo ese tiempo prevaleció mi simpatía hacia aquel ser inocente, bondadoso, de rostro alegre y risueño. Cuando acudía a la consulta, su sola presencia animaba a que mi alma se hiciera más despreñada, más generosa. Nació en mi espíritu la necesidad de ser un hombre tierno, cariñoso, con las personas que más lo necesitaban. Su mirada limpia, su sonrisa inocente, la felicidad que irradiaba, eran la mejor medicina para un médico como yo, en ocasiones taciturno, triste, apesadumbrado por la atmósfera de dolor de las personas que atendía. Tardé un tiempo en comprender que muchos de mis pacientes me aportaban todo lo necesario para que surgiera en mí la ternura, la bondad, la esperanza, incluso algunas chispas de alegría. Txispi era uno de ellos. Desde que empecé a atenderlo, yo ya no fui el mismo, sino un ser mejorado, más humano. Su existencia fue un auténtico bálsamo para mí. Su definitiva ausencia, un nuevo desgarró en mi corazón afligido. Le estaré agradecido lo que me reste de vida.

Ahora, ya jubilado, no ejerzo la profesión. Escribo. Mi fin en la tierra está más próximo cada día. No quiero que se pierda la memoria de algunos de los ángeles que pasaron por mi vida sin que, en ocasiones, yo me percatara de ello. Me he convertido en un "sentidor" y, a veces, siento cierto desencanto. Pero el desaliento se aminora gracias al recuerdo de los muchos enfermos que habitan mi interior. Me hablan, me acompañan en momentos en los que la soledad me atenaza. Siento que me consuelan, que impiden que mi corazón se vaya vaciando. A algunos, como Txispi, los sigo viendo, y ellos me miran, me acarician con su sonrisa...

En verdad, es tiempo de pandemia,... pero también es tiempo de esperanza.

\*Ignacio Carrión. *Diario último*. Editorial Renacimiento.

\* *Ama: madre en euskera*.

\* *Gastrostomía: intervención quirúrgica que consiste en la apertura de un orificio en el abdomen para introducir una sonda de alimentación en el estómago*.





**L. Rodríguez Molinero.** Pediatra Acreditado en Medicina de la Adolescencia por la AEP. Hospital Campo Grande. Valladolid.

### “Mi hija siempre se está quejando de molestias...”

Con frecuencia acuden adolescentes acompañados de sus padres, en muchas ocasiones ambos padres, porque refieren cierto cansancio emocional, para interesarse por las molestias que desde “hace tiempo” (en ocasiones meses) con cierta periodicidad aparecen en su hijo o hija.

Ya sabemos por la historia clínica que ha tenido varias consultas por el mismo motivo. También que ha acudido a urgencias y en casi todas las ocasiones se le han realizado pruebas complementarias; incluso algún ingreso breve, tanto en las salas de urgencias como en planta. Nunca se ha encontrado nada de consideración, y los diagnósticos han sido superficiales.

Todos los médicos tenemos experiencias de estos casos, y ante ellos nos llenamos de prudencia y pretendemos manifestar nuestra mejor comunicación.

Se trata de un dolor recurrente, preferentemente abdominal en este caso, con múltiples consultas y exploraciones, sin haber encontrado ninguna causa.

El asunto exige una buena entrevista, y a ser posible buscar un tiempo amplio para dar opción a la expresión de quejas y emociones, tanto del adolescente como de los padres. Posteriormente a la entrevista, procede una exploración lo más exhaustiva posible, y valorar las pruebas ya realizadas para no tener que repetir ni hacer daño al paciente.

En la entrevista indagamos el tipo de dolor, las circunstancias, el momento, si es o no incapacitante, con qué lo suele relacionar, la duración, a qué lo atribuye, si cede con alguna actuación o medicación... después pasamos a la entrevista a solas con el adolescente, y observamos cómo es la descripción del adolescente acerca de sus molestias. Con frecuencia, la manera de referir y sentir las molestias por cada miembro de la familia, adolescente, madre y padre es diferente. Se trata por tanto de una somatización.

Somos muy prudentes a la hora de diagnosticar una somatización, y lo hacemos en base a los muchos datos de las consultas que se han realizado, y nuestro conocimiento previo por la historia clínica, tanto del adolescente como de la familia (no olvidemos que somos “pediatras de familia”), y sobre todo en la última y más reciente entrevista, en que nos hemos centrado en investigar y relacionar los síntomas, la personalidad, el ambiente familiar, social y escolar.

En nuestra profesión, los diagnósticos se basan en hipótesis y pruebas en los que siempre cabe otra posibilidad, aunque sea remota, y eso lo dejamos siempre claro. El principio “*primum non nocere*” debe estar siempre presente, y es muy fácil caer en la realización de numerosas pruebas (como ya se venían realizando en este caso) en lugar de afrontar con prudencia, comprensión y empatía las molestias que nuestro paciente presenta. El dolor es de los síntomas que más conmueve, y pone en marcha todos los recursos a nuestra disposición.

Causas más frecuentes de las somatizaciones:

- Factores que dependen de la personalidad del adolescente. Coinciden en personas sensibles, exigentes, perfeccionistas, responsables, ansiosos, resignados...
- Experiencias personales previas que han podido justificar las molestias actuales. Por ejemplo, una gastroenteritis que ha cursado con dolor abdominal.
- Situaciones escolares agobiantes relacionadas con los estudios, o de acoso en cualquiera de sus formas. Recientemente hemos visto una niña que consultaba por dolor abdominal recurrente, y en la entrevista descubrimos una situación de acoso escolar durante casi todo el curso.
- Situaciones familiares como separaciones, divorcio o problemas económicos.
- Escasas habilidades sociales para resolver los problemas diarios.
- Malas pautas de crianza, como estilos educativos permisivos, autoritarios o sobreprotectores.
- La herencia o el ambiente familiar, la presencia de enfermedades en parientes próximos, la personalidad de los padres en ocasiones muy cerca a la psicopatología (alcoholismo, ludopatías...).

## ¿Qué hacer?

No es fácil para un profesional atender estos problemas. Hay que hacer uso de la máxima confianza. Lo más fácil es poner demasiado peso en las pruebas complementarias, que como hemos visto no han conducido a ningún diagnóstico.

Pero lo correcto en estos casos es repasar la historia familiar y ayudar a la familia a crear confianza. Gestionar la incertidumbre y la duda es de las cosas más difíciles para un médico. Por lo tanto, exponer a la familia que, aunque no se pueda definir ningún diagnóstico, ello no quiere decir que no exista un proceso de fondo, y por tanto, se deben seguir los estudios que se tengan protocolizados, y explicar que los rasgos psicológicos pueden exacerbar los problemas somáticos, si los hubiera.

Y en cuanto al adolescente, si nos hemos ganado su confianza, que es todo un arte, explicarle las relaciones que hay entre la mente, el cerebro, y el cuerpo, con ejemplos simples como la taquicardia cuando tenemos un examen, o el dolor de tripa cuando estamos nerviosos. Y una vez que hayamos repasado con él todas las pruebas realizadas para comprobar que no se ha encontrado nada que justifique otro diagnóstico que el de somatizaciones, ayudarle a afrontar las cosas de cada día y dejar abierta la consulta siempre que lo desee, solo o acompañado, según la edad.

## ¿Cuándo derivar a otro especialista?

La práctica médica muchas veces es interdisciplinar. Necesitamos consultar con otros especialistas que nos ayuden a entender la situación clínica. ¿En qué situaciones sería recomendable tomar esta actitud?

- Cuando las molestias producen absentismo escolar muy marcado.
- Cuando existe una dinámica familiar muy deteriorada que obligue a otros tratamientos.
- Si no hubiera una confianza con el médico.
- En situaciones de ansiedad o depresión invalidantes.

## Bibliografía

1. *Ansiedad y trastornos psicósomáticos en niños y adolescentes.* <https://www.youtube.com/watch?v=87KvZPMdRls>.
2. *Trastorno de síntomas somáticos.* <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/somatic-symptom-disorder/symptoms-causes/syc-20377776>.
3. *Salud emocional de los adolescentes.* [http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Guia\\_Padres.pdf](http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Guia_Padres.pdf).

## Testimonio personal

por Sara  
Estudiante, 19 años  
Diciembre de 2020

Hola. Mi nombre es Sara. Tengo 19 años. Hoy vengo a contarte un caso de trastorno de la conducta alimentaria: el mío, la bulimia. Es uno entre los muchos modos de trastorno de la conducta alimentaria, y hablo en presente porque actualmente, aunque no tomo medicación ni acudo al psicólogo/psiquiatra, esta enfermedad sigue estando presente en mi vida (incluso si la tuviera superada, habría cambiado mi forma de ver el mundo, al menos desde mi punto de vista), aunque ya no me afecta de la misma forma en la que me afectaba antes.

Toda historia tiene su comienzo, y el mío tuvo lugar hace alrededor de 6 años. Pero realmente hasta hace algo más de uno yo no pedí ayuda, y hasta hace tres no empecé a cambiar mi vida radicalmente por la comida.

Los años anteriores a éstos pienso que fueron el detonante de todo. Un proceso, un cúmulo de sucesos, sentimientos y situaciones que me convirtieron en una persona con muy baja autoestima y ningún amor propio.

En la época en que empecé a ir al instituto surgieron perspectivas y ambiciones diferentes en mi vida. Cuando hasta entonces nunca me había sucedido, empezó a importarme mi imagen, y absolutamente todo lo que estuviese relacionado con la apariencia.

Esto fue creciendo con los años. Como es normal en esta etapa, cambié físicamente, y poco a poco fueron cambiando también mis hábitos. Comía más sano y hacía más deporte, por lo que se notaba que mi aspecto era muy distinto. No me pesaba, y no me miraba al espejo, porque me seguía sintiendo esa misma niña gorda que fui durante unos años, a pesar de no haber tenido sobrepeso nunca. A menudo llegaba a mi mente el insulto más original y gracioso que me han hecho respecto a mi físico: "minifaleta".

Tras mi cambio, los comentarios complacientes sobre mi aspecto, y la atención que me prestaban las personas de mi entorno por una transición física tan brusca, hasta el punto de pedirme consejos o solicitar mi dieta, hicieron que surgiera en mí el concepto de que estar delgada era ser guapa, y esto se convirtió en una prioridad por delante de cualquier otra, hasta el punto de condicionar mi vida. Psicológicamente también cambié, aunque supongo que la etapa de adolescencia está relacionada con esto. Mi actitud ya no era tan alegre y positiva, mis estudios ya no importaban tanto, y era más introvertida con mis familiares más cercanos.

Más adelante, con la entrada en mi etapa de bachillerato fueron empeorando las cosas. El primer año lo recuerdo con mucha oscuridad, dolor y pena. Me desmotivé en general, me daba asco todo, y el simple hecho de levantarme de la cama por las mañanas era un esfuerzo para mí, porque en ninguna parte veía sentido a la vida. Aparentaba estar bien, aunque en mi conducta se notaba que no lo estaba. Todos los días, en algún momento a solas, rompía a llorar porque sí. La presencia de personas me producía irritabilidad sin motivo ninguno. Odiaba al mundo, y todo lo que había en él me parecía no tener ninguna razón de ser, y así una larga lista de pensamientos pesimistas se paseaban por mi mente un día y otro día. Todo esto pienso que ayudó a que yo liberase mi frustración y mi tristeza a través de un trastorno de la conducta alimentaria, exigiéndome más y destruyéndome más.

En el segundo año de este ciclo fue realmente cuando empecé con las restricciones en las comidas, y las obsesiones sin sentido. Comer me producía placer, así que, si estaba triste, preocupada o agobiada, me daba caprichos. Pero engordar no me gustaba tanto, más bien me creaba más agobio, y me metí en un bucle.

Entonces empecé con comportamientos compensatorios insanos, dejando de comer para equilibrar esos premios que me daba. Me saltaba comidas, cenaba algo inferior a las 100 calorías, como una manzana, por ejemplo, o hacía ayunos raros. Más tarde, en momentos puntuales, como comidas con amigas, familiares, o días puntuales que a lo mejor había comido más de lo que me permitía mentalmente, me producía el vómito con mis dedos, para compensar esas grandes ingestas de calorías, o de alimentos muy procesados. También aumentaba la intensidad o duración de ejercicio diario los días posteriores.

Junto a esto, me descargué aplicaciones para contar el valor energético de todo lo que comía. Esto hizo que mi cerebro se convirtiese en una calculadora de calorías, e intentaba rebajar todas las que podía haciendo cálculos metabólicos. Incluso llegué a saber cuántas calorías gastaba mi cuerpo haciendo cualquier tipo de ejercicio, estando de pie, en reposo, o cuántas gastaba mi estómago haciendo una digestión, y así, comería, por ejemplo, una miga de pan y gastaría más calorías sin necesidad de hacer nada. Ahora suena ridículo, pero todo ello en mi mente encajaba, aunque fuera enfermizo.

Al indagar por todas estas páginas de comida y números me encontré con el chitosán. Era un producto maravilloso en forma de pastilla que tomaba antes de las comidas y absorbía todas las grasas que tuviesen los alimentos que comiese. No era difícil de encontrar, así que cogí varias cajas para tomarlas, al principio de vez en cuando, pero más adelante como una rutina antes de cada comida.

Afectó a mi vida tanto la preocupación por los alimentos, que me producía frustración salir y hacer planes con mis amigos, por si aquellos planes tenían comida de por medio. Aun así, me seguía evaluando de forma injusta y no me sentía a gusto con mi apariencia. Cada vez que tomaba algo me machacaba la cabeza, y fue así como empecé a devolver todo lo que comía, fuese verdura o un bollo. Pasaba hambre desde que me levantaba hasta que me iba a dormir. Bebía litros de agua para saciarme, aunque al rato volviese a sentir el estómago vacío. Me pesaba antes y después de cada comida, al levantarme y al acostarme. La alteración fue tal, que ya no tenía ningún control con la comida, y cada vez que comía acaba con un atracón. Por ejemplo, comía un trozo de pan de más y necesitaba vomitarlo. Evitaba a toda costa comer con gente, porque me asustaba no poder controlarme y comer demasiado, o con mucha ansiedad delante de ella. Por supuesto, no comía arroz ni pasta.

Llegué a comprarme comida como rutina, todo ello bolsas de fritos, cereales, gominolas, es decir, lo que no me permitía comer bajo ningún concepto, para darme atracones, y que no se notase en casa que faltaba mucha comida. No dejaba de comer (tenía un hueco en mi estómago que fue creciendo con los días) hasta encontrarme mal físicamente.

Era un sacrificio comer y no expulsarlo, porque sentía que había “trabajado” tanto para adelgazar, que lo estaría echando a perder. Siempre pensaba que podía verme un poco mejor, que podía adelgazar un poco más, y me sentía en lucha, simplemente por pensar qué comer, en si cenar o no cenar, en si lo que estaba haciendo estaba matándome...

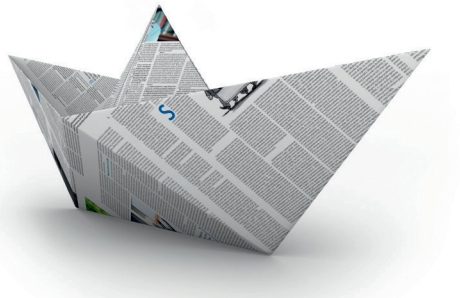
Definiría esta enfermedad como un no vivir, estar enfadado consigo mismo y con el mundo, discutir sin motivo porque te sientes mal, sentirte vacío y ver las cosas en un mundo paralelo al de los demás.

Para terminar, no solo fue una etapa de pensamientos irracionales, comilonas y vómitos. Mis horarios de sueño estaban completamente cambiados. A lo mejor dormía tres horas una noche y luego otras tres en la tarde del día siguiente. Mis manos estaban secas, y mis nudillos tenían heridas o moratones por mucha crema que me echase. Me sentía cansada continuamente, y pasaba frío a todas horas. Además, sentía que no era la misma persona, más vulnerable y frágil, porque todo me hacía sentir insegura.

Cuando todo ello me consumió hasta tener más síntomas físicos, como dolor de cabeza, mareos, dolor de tripa o de garganta, acepté que yo sola no podía continuar de esa forma.

El proceso de esto es complicado. Sientes que avanzas muy despacio, o que estás fracasando, y cuando crees que has conseguido superar a esa persona en tu cerebro que guía tus impulsos incoherentes, retrocedes otra vez.

Pero a veces hay cosas que no puedes cambiar y está bien saber cuáles son tus límites. ” ”



**F. Notario Herrero**

Pediatra. Unidad de Pediatría y Adolescencia. Clínica Ntra. Sra. del Rosario. Albacete.

### Declaración de asociaciones internacionales sobre adolescencia y COVID -19

Encabezando este documento por IAAH (*International Association for Adolescent Health*) y FP 2020 (*Family Planning 2020*), pero aprobado por otras como IPA (*International Pediatric Association*), FIGO, FIGIJ, FIP, IFMSA, IMSA. En resumen la comunidad médica y de la salud pública reconoce el papel fundamental de la adolescencia en el desarrollo humano, y sus hitos biológicos y de desarrollo claves para una maduración óptima y por tanto de alguna manera para la salud y el bienestar del adulto.

En la actualidad, las trayectorias en la vida de millones de adolescentes han quedado amenazadas por la pandemia de la COVID-19. En todo el mundo, han cerrado centros educativos, los alimentos han escaseado en muchas zonas, el poder adquisitivo ha disminuido y el desempleo ha aumentado. Las familias en muchas ocasiones estresadas, y los adolescentes nos transmiten niveles altos de ansiedad y depresión. El acceso a la atención de la salud al adolescente se ha deteriorado y las redes de apoyo social se han debilitado. Las respuestas a corto plazo a la COVID-19 deben tener en cuenta y por tanto abordar plenamente las necesidades de nuestros adolescentes, los caminos: la orientación basada en la evidencia y las consultas con profesionales multidisciplinares, incluidos aquellos con experiencia en la salud y la educación de adolescentes, defensores de los mismos. Elaborando guías para paliar riesgos y vulnerabilidad, teniendo en cuenta sus preocupaciones relacionadas con la salud, especialmente la salud mental, adaptándose al efecto evolutivo de la pandemia en familia, centros educativos, sociedad y servicios de salud. El alcance y las consecuencias de la pandemia actual no tienen precedentes, todavía se desconocen los efectos sobre la salud de la COVID-19 a medio y largo plazo. A buen seguro tendrá un profundo impacto en los adultos, pero sobretodo en los adolescentes de hoy, ya que van a experimentar nuevos riesgos si tenemos en cuenta la pérdida de factores críticos de protección, como el acceso a la información y a servicios de salud de calidad.

### Recomendaciones para reducir el consumo de alcohol en adolescentes

La nueva guía del Instituto para la Excelencia en Salud y Atención Médica el Reino Unido (NICE), se centra en la implementación de intervenciones para la reducción del consumo de alcohol en el ámbito educativo. La guía titulada "*Alcohol interventions in secondary and further education NICE guideline*". (Intervenciones orientadas al consumo de alcohol en educación secundaria y superior) establece recomendaciones sobre las intervenciones a implementar en educación secundaria y superior para prevenir y reducir el consumo de alcohol entre adolescentes de 11 a 18 años inclusive. La guía se divide en tres áreas:

1. Planificación de acciones educativas sobre el consumo de alcohol. El NICE subraya la importancia de que se considere la educación sobre los riesgos del consumo de alcohol dentro de los programas educativos que se ofrecen a los adolescentes en secundaria aportando un enfoque integral en el que se trabajen las relaciones,

la educación sexual y la educación para la salud. Asimismo, se debe prestar especial atención a los contenidos adaptados a la edad y nivel madurativo del alumno y a su conocimiento previo para minimizar cualquier riesgo no deseado en dicha intervención, con la necesidad de propiciar un clima en que el alumno pueda plantear cualquier cuestión asegurando una adecuada confidencialidad.

2. Intervenciones universales, que se dirigen a toda la población adolescente a partir de los 11 años sobre consumo de alcohol, deben aportar un enfoque positivo, y por tanto orientar a que los adolescentes tomen decisiones informadas, seguras y saludables.

3. Intervenciones específicas, las dirigidas a grupos de riesgo, dentro de este grupo de edad, el NICE señala la importancia de que la selección del grupo se realice evitando la estigmatización y se vean a sí mismos propensos al consumo e incorporen esta conducta normalizada.

La guía puede resultar de interés para educadores, pero también para profesionales sanitarios y sociales vinculados a programas educativos en la prevención del consumo de alcohol en la adolescencia. La guía está disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng135>

## Chicas y relaciones sexuales

La encuesta del Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva de la Sociedad Española de Contracepción, revela que nuestras adolescentes inician cada vez antes sus relaciones sexuales, siendo los 15,82 años la edad promedio para las que tienen ahora entre 15 y 19 años, pero las mujeres entre 45 y 49 años iniciaron sus relaciones sexuales a los 19,83 de promedio. En la encuesta de dicho Observatorio participaron 1.800 mujeres. Y ¿qué representa esto?, pues que las mujeres menores de 20 años, nuestras adolescentes, han iniciado sus relaciones sexuales coitales unos cuatro años antes de lo que lo hicieron sus madres. Se refuerza, pues, la tendencia de inicio progresivamente más precoz de las relaciones sexuales coitales. Parece que de dicho estudio se desprende algún dato interesante a tener en cuenta como la práctica de uso combinado del doble método (preservativo y otro método anticonceptivo) para la prevención conjunta de embarazo no deseado y de infecciones de transmisión sexual, y tiende a ser más habitual en adolescentes y mujeres jóvenes (15-19 años). El estudio revela también que el riesgo de embarazo no deseado es todavía muy alto.

## Barómetro de nuestros adolescentes

Aunque ya hace algunos meses la Universidad de Sevilla y UNICEF publicaron por primera vez lo que piensan los menores españoles de entre 11 y 18 años, parece que últimamente, nada ha cambiado desde entonces. Francisco Rivera de los Santos fue el investigador principal del barómetro realizado como hemos dicho por un equipo de la Facultad de Psicología de la Universidad de Sevilla.

El estudio muestra la especial sensibilidad de los adolescentes españoles con materias como el ámbito escolar y el medio ambiente, dos asuntos que apenas aparecen entre las 20 primeras preocupaciones en los barómetros del CIS. Según los datos aportados por el barómetro, lo que más contribuye a su bienestar son las relaciones con sus amigos y familiares, mientras se sienten menos satisfechos con el colegio o el instituto, su forma física o la organización de su tiempo libre. Más del 80% de la población encuestada afirmó que siempre o casi siempre se ha divertido con sus amigos y el 76% valora el buen trato de sus padres, menos del 44% se ha sentido bien y en forma y menos de la mitad afirma que le ha ido bien su actividad escolar. Sus aficiones y el tiempo libre también están entre las cosas que más contribuyen a su felicidad. Sería importante que algún organismo se hiciera eco de lo que van pensando nuestros adolescentes. Por cierto las profesiones mejor valoradas por los adolescentes fueron médico, policía y docente y las peores político, modelo y banquero. Todos estos datos a buen seguro se han visto modificados por el impacto de la pandemia en unos de los pilares de la vida de los adolescentes: las relaciones con sus iguales. Los expertos advierten que pueden estar siendo uno de los colectivos más olvidados a la hora de evaluar las consecuencias de la pandemia. Además, en muchas ocasiones han sido señalados injustamente como responsables de algunos brotes.





Libro **MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA. Atención integral**. 3ª edición. Ergon 2020

**Editores: M.I. Hidalgo Vicario, L. Rodríguez Molinero, M.T. Muñoz Calvo**

En estos tiempos de comunicación a través de Internet, reuniones no presenciales y utilización de plataformas virtuales para la docencia, es un placer y un privilegio poder disponer de un buen tratado impreso sobre Pediatría como es el libro "Medicina de la Adolescencia. Atención Integral", editado por María Inés Hidalgo Vicario, Luis Rodríguez Molinero y María Teresa Muñoz Calvo con el respaldo de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia (SEMA).

Esta tercera edición, que actualiza, amplía y mejora las anteriores de 2004 y 2012, contiene 158 capítulos estructurados en XXII secciones que abarcan todo el amplio espectro de problemas relacionados con el adolescente incluyendo enfermedades orgánicas, relaciones sociales, salud mental y trastornos psicológicos, sexualidad, atención en urgencias, toxicología, etc. El libro incorpora además 17 anexos sobre historia clínica, cuestionarios y escalas, técnicas diagnósticas, dismorfología, material educativo y recursos de internet, todos ellos de evidente utilidad para la práctica diaria asistencial.

El libro está magníficamente publicado por la Editorial Ergon con inclusión de tablas de fácil comprensión, esquemas, figuras e ilustraciones en blanco y negro y en color, un índice apropiado y un número razonable de referencias por capítulo. Un gran número de autores de múltiples instituciones españolas con experiencia en los distintos campos, así como algunos colaboradores extranjeros de prestigio, han contribuido a la elaboración y redacción de los capítulos que ofrecen de este modo una visión multidisciplinar de la patología de la adolescencia.

Se trata de una excelente aportación a la literatura pediátrica por la que hay que felicitar a los tres editores que han llevado a cabo un exitoso trabajo de diseño y coordinación.

En Oviedo a 10 de octubre de 2020.

**F. Santos Rodríguez**

Catedrático de Pediatría, Universidad de Oviedo.

Director del Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias.

Libro **DIÁLOGO DE CONFINADOS. Gastronomía para adolescentes**

**Prof. Manuel Cruz Hernández**

Hace unas semanas y casi como regalo de Navidad, nos llegaron a la SEMA, unas "delicatessen", término reconocido por la RAE, y muy apropiado por su contenido, recopiladas en una deliciosa obra titulada "DIÁLOGOS DE CONFINADOS, Gastronomía para adolescentes", de la que es autor nuestro querido Profesor Manuel Cruz. Ya nos tiene acostumbrados, además de sus grandes obras, como su Tratado de Pediatría, (ya por la 11ª edición), El Manual de Pediatría (4ª edición), etc., de referencia mundial en la Pediatría de habla hispana, a que de vez en cuando nos deleite con obras íntimas, personales y que llegan especialmente a su círculo más cercano, a los que hemos tenido la inmensa fortuna de ser sus discípulos, con gran alegría, así "Pequeños maestros" o "Ser pediatra en el siglo XXI. Abecedario del pediatra ideal", son ejemplos recientes de ello.

En esta ocasión son los "Diálogos de confinados -Gastronomía para adolescentes". En ella nos narra como "... casi sin darse cuenta, la familia se vio confinada, y antes de saber que significaba el novedoso término lo estaban practicando: fue una realidad el lema de las autoridades "yo me quedo en casa"...". El padre, la madre y 2 adolescentes de 12 y 15 años al que se agregó un nonagenario de alto riesgo, como el mismo se define y al que todos apreciamos, recorrieron las páginas y las semanas confinados, enseñándonos muchas cosas.

La amena lectura nos iba llevando codeándonos (de tú a tú), con diferentes aspectos de la alimentación y la nutrición enfocados a la adolescencia. Esta estrecha convivencia con los más jóvenes se convierte en oportunidad de oro, recogiendo sus palabras para hablar de alimentación de nutrición, de temas tan actuales y que interesan tanto al pediatra, como: medio ambiente, contaminantes alimentarios, cáncer y alimentación, síndrome metabólico, nutrigenómica, requerimientos nutricionales específicos en la adolescencia, nutrición y actitud ante la comida, exceso de peso y distribución de la grasa corporal, perder peso y no pasar hambre, menús ricos en calorías y proteínas, carencias, anorexia y bulimia, diarreas, prebióticos y probióticos, estreñimiento, errores alimentarios, confinamiento y psicología y tantos y tantos temas en tan pocas páginas... o por lo menos se nos ha hecho muy corto.

Además como contenido novedoso y ameno las técnicas y las recetas de cocina, no solo al alcance de nuestros adolescentes, con sus trucos, sino a la altura de "master chef". La verdad es que se disfruta leyendo este DIÁLOGO DE CONFINADOS... que nos recuerda a los que nos dedicamos a la adolescencia, cosas tan evidentes como respetar la capacidad de los mismos para tomar decisiones y a admitir su derecho a equivocarse. Cuantos problemas de la adolescencia en su prevención y en su tratamiento se podrían resolver simplemente comiendo o cenando con ellos sentados en la misma mesa, con tiempo para hablar, para escuchar.

El profesor Cruz nos vuelve a dar una lección más, no solo de pediatría, no solo de adolescencia, sino de humanismo, de vida... como en la última frase del libro: "Nada es tan necesario como el amor, siempre que no falte el pan nuestro de cada día". Esperamos que le queden muchas y muchas lecciones por darnos. Como el mismo dice "Los profesores estamos acostumbrados a ser oídos, pero no escuchados..." Descuide profesor los pediatras, los padres y madres, los abuelos y los adolescentes, le escuchan, le escuchamos, como siempre cuando habla o escribe un gran maestro. Gracias Profesor.

**F. Notario Herrero**

Pediatra. Unidad de Pediatría y Adolescencia. Clínica Ntra. Sra. del Rosario. Albacete.

**Problemas digestivos y nutrición: 1e)** El requesón es un lácteo y contiene lactosa. El resto de alimentos indicados no contienen lactosa. **2c)** Las bebidas vegetales tienen una biodisponibilidad del calcio menor al de la leche de vaca por la presencia de fitatos y fibra insoluble. Por otra parte, hay una serie de quesos con muy bajo contenido en lactosa y ricos en calcio que deben aprovecharse como son Emmental, Gruyere, Tilsiter, Jarlsberg, parmesano maduro, queso Cheddar maduro y manchego curado. El yogur también es interesante ya que contiene beta-galactosidasa que favorece la absorción de lactosa sin necesidad de lactasa. Los quesos veganos obtenidos a partir de aceite de coco no son nada saludables por contener mayoritariamente ácidos grasos saturados. **3b)** La malabsorción de fructosa no es lo mismo que la fructosemia, enfermedad hereditaria de herencia autosómica recesiva, con repercusiones hepáticas e hipoglucemia, entre otros. En la malabsorción de fructosa no se toleran la mayoría de frutas. La fructosa se absorbe por medio del transportador GLUT-5.

**4a)** Los zumos de frutas con mayor equilibrio en glucosa y fructosa son los zumos de naranja, uva y piña. Sin embargo, los zumos de pera y de manzana contienen doble concentración de fructosa que de glucosa y mayor contenido en sorbitol, por lo que pueden asociarse a malabsorción de fructosa si se toman en grandes cantidades. **5b)** En relación con la alimentación en el estreñimiento funcional se aconseja habitualmente aumentar el consumo de fibra alimentaria. Esta recomendación de aumento en el consumo de fibra junto con una mayor ingesta de líquidos en la dieta es una medida común, aunque sin suficiente evidencia científica. La recomendación actual es realizar una dieta balanceada que incluya fruta, vegetales, legumbres y cereales de manera que la cantidad de fibra ingerida diaria sea la adecuada, es decir, una cantidad equivalente a la edad del niño más 5 como mínimo. Por tanto, en la pregunta con el caso de un chico de 15 años la respuesta sería 20 g diarios de fibra como mínimo. Las otras respuestas son algunas de las estrategias indicadas en el texto para aumentar el consumo de fibra en los adolescentes que no toman suficiente cantidad.

**Reflujo gastroesofágico, esofagitis, gastritis y úlcera: 1b), 2e), 3a), 4d), 5b. Dolor abdominal crónico y recurrente: 1b)** Los trastornos psicológicos (ansiedad, depresión), el estrés y los eventos traumáticos de la vida (la separación conyugal conflictiva, muerte o enfermedad de alguno de los progenitores o familiar cercano, cambios de residencia o de centro escolar, rasgos de personalidad neuróticos en los progenitores, exceso de exigencia y/o perfeccionismo en el menor, incordio escolar, ansiedad ante el rendimiento académico por dificultades de aprendizaje o retrasos madurativos, nacimiento reciente de un hermano) pueden aumentar la prevalencia del dolor abdominal, mientras que la edad y el nivel socioeconómico no están relacionados.

**2c)** El diagnóstico de dolor abdominal funcional es clínico de acuerdo con los criterios de Roma IV, por tanto, tras una evaluación médica apropiada, se puede establecer dicho diagnóstico sin precisar pruebas complementarias. Solo el 5-15% de los casos de dolor abdominal tienen un origen orgánico, 85-95% un origen funcional. La respuesta d es falsa, ya que el dolor abdominal que despierta por la noche, no forma parte de los signos de alarma, solo debemos descartar origen orgánico cuando el paciente presente alguno de estos signos. Finalmente, el *Blastocystis Hominis* es un parásito comensal que puede producir dolor abdominal en contexto de un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, no se suele acompañar de diarrea, a diferencia de la *Giardia Lamblia*. **3b)** El cuadro clínico que se nos plantea cumple criterios según ROMA IV de dolor abdominal funcional no especificado: - Al menos los 2 meses previos al diagnóstico deben haber tenido 4 o más episodios por mes de todos los siguientes: 1. Dolor abdominal episódico o continuo que no solamente ocurre con eventos fisiológicos (comida/menstruación). 2. Criterios insuficientes para etiquetarlo de síndrome del intestino irritable, dispepsia o migraña abdominal. Los síntomas no se pueden atribuir a otra enfermedad, después de una evaluación médica adecuada. Tras la anamnesis podemos establecer dicho diagnóstico. No presenta ningún signo de alarma sospechoso de organicidad.

**4e)** Solo los probióticos (*Lactobacillus GG*) han demostrado evidencia científica de su eficacia en el dolor abdominal funcional, aunque queda pendiente por aclarar la eficacia relativa de las diferentes cepas y dosis. La restricción de azúcares, la suplementación con fibra o la dieta FODMAPs no ha demostrado ser eficaz en el control del dolor en estos pacientes. La amitriptilina no ha demostrado los efectos beneficiosos de forma tan evidente como en los adultos. En los estudios realizados los resultados obtenidos son similares al placebo. **5e)** El tratamiento cognitivo conductual por internet: es un sistema de tratamiento a distancia, monitorizado por el especialista. Existen pocos estudios, con resultados preliminares favorables en la mejoría de la calidad de vida, la disminución de la ansiedad relacionada con los síntomas y la mejoría de la respuesta parental; sin embargo, no parece obtener resultados beneficiosos sobre la intensidad de dolor, la incapacidad post-tratamiento, la depresión o la ansiedad a medio plazo.

**Enfermedad celíaca: 1c)** El diagnóstico actual se basa en el estudio serológico. El paciente puede ser asintomático, como ocurre con frecuencia en familiares de primer grado y enfermedades asociadas. El estudio genético no es coste-efectivo por ser siempre positivo. La biopsia intestinal se realizará en segunda línea en pacientes que no cumplen los criterios serológicos de diagnóstico sin biopsia. El nivel de anticuerpos es importante, asimismo, en segundo término, cuando se va a decidir si el diagnóstico se efectúa con o sin biopsia intestinal. **2e)** Las últimas guías ESPGHAN 2020 recomiendan el estudio genético para el cribado de grupos de riesgo exclusivamente. Pero también reconocen que, en el caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no es coste-efectivo, puesto que la mayoría son portadores de los haplotipos de riesgo de la EC. El otro cambio significativo de estas guías es que puede realizarse el diagnóstico sin biopsia en asintomáticos, aunque siempre considerando que la precisión diagnóstica puede ser algo inferior. Siempre debe realizarse el diagnóstico con biopsia en casos con déficit de IgA, puesto que no se ha estudiado la relación de los títulos de los anticuerpos isotipo IgG con el grado de lesión intestinal. **3d)** La dieta sin gluten, según estudios recientes, parece similar, incluidos los defectos, a la dieta de los niños de la población general. La modificación de los productos manufacturados sin gluten aumenta su precio. La palatabilidad es peor en algunos casos, ya que el gluten da la consistencia esponjosa al pan y, además, se usa como saborizante. Cualquier enfermedad que conlleve una dieta hace

difícil la vida social e induce cambios en la familia en relación a una actividad tan cotidiana como es la comida. De hecho, muchas familias terminan consumiendo una dieta baja en gluten. **4e)** La dieta sin gluten, según estudios recientes, parece similar, incluidos los defectos, a la dieta de los niños de la población general. La modificación de los productos manufacturados sin gluten aumenta su precio. La palatabilidad es peor en algunos casos, ya que el gluten da la consistencia esponjosa al pan y, además, se usa como saborizante. Cualquier enfermedad que conlleve una dieta hace difícil la vida social e induce cambios en la familia en relación a una actividad tan cotidiana como es la comida. De hecho, muchas familias terminan consumiendo una dieta baja en gluten. **5a)** Todos los estudios reflejan un porcentaje alto de abandono del seguimiento y la dieta en adolescentes. El adolescente tiene que vivir el aumento de su libertad con una dieta que lo que más le limita es su vida social, que es la que se desarrolla con mayor fuerza a esta edad. Si durante el proceso de transición el adolescente no consigue tener un buen conocimiento de su enfermedad y las complicaciones del abandono del tratamiento, puede caer en el abandono de la dieta de forma progresiva, ya que, a esta edad las transgresiones raramente van a desencadenar síntomas. Es evidente que hay una importante diferencia entre compartir visitas médicas entre ambos gastroenterólogos con el paciente y la familia, que un mero trámite de efectuar un parte interconsulta a la consulta de adultos. En el momento actual hay importantes diferencias en el modo de diagnóstico de la EC entre pediatras y gastroenterólogos de adultos, por lo que debe quedar completamente claro en un informe como se hizo el diagnóstico y como ha evolucionado el seguimiento. **Enfermedad inflamatoria intestinal: 1a)** La respuesta correcta es la a, ya que se trata de enfermedades de origen multifactorial (fruto de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos del individuo), con carácter crónico y caracterizadas por la existencia de fenómenos inflamatorios a lo largo del tubo digestivo. No responden a un modelo de enfermedad monogénica salvo formas muy concretas de presentación similar a la EII en fases iniciales de la vida, no tienen relación exclusiva con los hábitos dietéticos y si bien pueden asociar antecedentes personales o familiares de otras enfermedades de origen inmunológico, esto no es una condición necesaria. **2c)** La respuesta acertada es la c, ya que lamentablemente, el retraso en el diagnóstico sigue siendo un fenómeno frecuente en nuestro medio, dada su baja frecuencia global, el desconocimiento por parte de muchos profesionales de las diferentes formas de presentación y los síntomas muchas veces larvados y subagudos en su presentación. Una orientación inicial y una serie de exploraciones sencillas pueden contribuir de manera importante a la derivación precoz de los pacientes. **3d)** La respuesta correcta es la d. Si bien es obvio que hay que individualizar en cada caso, la presencia de episodios de diarreas de repetición (con moco y sangre) en un adolescente previamente sano asociado a pérdida de peso y disminución del apetito, podrían ser los síntomas iniciales de una posible EII. En cuanto a las otras respuestas, no es habitual que un adolescente presente gastroenteritis infecciosas de repetición, la presencia de moco y sangre parecen incompatibles con una TCA, y las alergias IgE mediadas raramente debutarían (y en esta presentación) a estas edades. **4b)** La respuesta correcta es la b, ya que hay que tener en cuenta diferentes factores a la hora de instaurar el tratamiento más adecuado en cada paciente. El arsenal terapéutico se basa en los mismos fármacos que los que se utilizan en la edad adulta, adaptándolos a la situación del niño, en aras de lograr una respuesta precoz y mantenida, limitando a su vez los efectos adversos derivados de su uso. Desde atención primaria se debería facilitar el seguimiento de la eficacia, toxicidad y fracaso de los tratamientos instaurados. **5d)** La respuesta correcta es la d, pues desde Atención Primaria se puede contribuir de manera importante en el seguimiento del paciente durante la adolescencia, al tratarse de una fase crítica en la que se ha demostrado empeora la adherencia al tratamiento, se instauran determinados hábitos con efectos nocivos sobre la evolución de la enfermedad, como es el tabaquismo en la enfermedad de Crohn, y debutan trastornos psico-sociales relacionados con la enfermedad crónica. Así mismo, se deben potenciar los hábitos dietéticos saludables, promover el ejercicio físico y los consejos de educación sexual saludables, con el fin de que vivan su enfermedad con normalidad, evitando la sobreprotección y la estigmatización. **Probióticos en adolescentes: indicaciones clínicas y evidencia actual: 1b)** La opción es falsa porque lo que inducen es una respuesta proinflamatoria (Th1) ante la presencia de patógenos y no tolerogénica o Th2. **2e)** La opción es falsa, porque la vitamina C se absorbe directamente a nivel intestinal y es hidrosoluble. Su deficiencia produce el escorbuto. **3e)** Es la opción más completa que incluye a todas las anteriores y las pone en cuarentena. **4e)** Es la opción más completa que incluye a todas las anteriores. **5c)** Es lo contrario de lo que se recomienda y se explica en el texto. **Guía clínica del dolor abdominal funcional: 1a, 2e, 3c, 4b, 5d. Aborto en una adolescente de 12 años. Cómo abordarlo desde un Centro de Atención Primaria: 1e)** Todas son ciertas. Según los distintos estudios revisados, todas las causas expuestas pueden provocar el inicio precoz de las relaciones sexuales en adolescentes. **2e)** Todas son ciertas. Según los distintos estudios revisados, todos los factores expuestos se consideran de riesgo para la adopción de conductas sexuales inseguras. **3c)** La paciente y sus representantes legales. Según la Ley 2/2010 modificada por la Ley 11/2015 "Para la interrupción voluntaria del embarazo de menores de edad, o personas con capacidad modificada judicialmente, será preciso, además de manifestación de su voluntad, el consentimiento expreso de sus representantes legales. En este caso, los conflictos que surjan en cuanto a prestación del consentimiento por parte de los representantes legales, se resolverán de conformidad con lo dispuesto en el Código Civil". **Estado actual de las vacunas frente a la COVID-19: 1e, 2b, 3c, 4e, 5e)** Una de las principales limitaciones de este tipo de vacunas es que el sujeto vacunado puede tener algún tipo de inmunidad pre-existente frente al vector, y por lo tanto limitar la efectividad de la misma al neutralizar al vector antes de penetrar en las células diana. Para solventar esto, frente a la COVID-19 se han utilizado vectores como adenovirus de chimpancé. También se utilizan dos vectores diferentes para las vacunas que requieren doble dosis (evitar el efecto de posibles anticuerpos generados contra el vector en la primera dosis que puedan bloquear ese mismo vector en la segunda dosis).





**Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 4, 6 meses de edad.**

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=1.149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:5. \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3. **Tabla 3. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad después de la primovacunación administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de recuerdo.**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	antes de la dosis de recuerdo*	N=81	N=426
	% seropositivo** (IC 95%)	58% (47-69)	82% (78-85)
	GMT hSBA*** (IC 95%)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
fHbp	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=83	N=422
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	135 (108-170)	128 (118-139)
fHbp	12 meses después de la dosis de recuerdo	N=299	N=299
	% seropositivo (IC 95%)	-	62% (56-67)
	GMT hSBA (IC 95%)	-	6,5 (5,63-7,5)
NadA	antes de la dosis de recuerdo	N=79	N=423
	% seropositivo (IC 95%)	97% (91-100)	99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	63 (49-83)	81 (74-89)
NadA	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=84	N=421
	% seropositivo (IC 95%)	100% (96-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	1.558 (1.262-1.923)	1.465 (1.350-1.590)
NadA	12 meses después de la dosis de recuerdo	N=298	N=298
	% seropositivo (IC 95%)	-	97% (95-99)
	GMT hSBA (IC 95%)	-	81 (71-94)
PorA P1.4	antes de la dosis de recuerdo	N=83	N=426
	% seropositivo (IC 95%)	19% (11-29)	22% (18-26)
	GMT hSBA (IC 95%)	1,61 (1,32-1,96)	2,14 (1,94-2,36)
PorA P1.4	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=86	N=424
	% seropositivo (IC 95%)	97% (90-99)	95% (93-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	47 (36-62)	35 (31-39)
PorA P1.4	12 meses después de la dosis de recuerdo	N=300	N=300
	% seropositivo (IC 95%)	-	17% (13-22)
	GMT hSBA (IC 95%)	-	1,91 (1,7-2,15)
NHBA	antes de la dosis de recuerdo	N=69	N=100
	% seropositivo (IC 95%)	25% (15-36)	61% (51-71)
	GMT hSBA (IC 95%)	2,36 (1,75-3,18)	8,4 (6,4-11)
NHBA	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=67	N=100
	% seropositivo (IC 95%)	76% (64-86)	98% (93-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	12 (8,52-17)	42 (36-50)
NHBA	12 meses después de la dosis de recuerdo	N=291	N=291
	% seropositivo (IC 95%)	-	36% (31-42)
	GMT hSBA (IC 95%)	-	3,35 (2,88-3,9)

\*El momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses. \*\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:5. \*\*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En un estudio adicional en niños de 4 años de edad que recibieron la pauta completa de primovacunación y de recuerdo mientras eran lactantes, se observó un descenso en los títulos de anticuerpos frente a los antígenos PorA P1.4 y fHbp (que alcanzaron el 9%-10% y el 12%-20% de los sujetos con hSBA  $\geq$  1:5, respectivamente). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional fue indicativa de memoria inmunológica, ya que el 81%-95% de los sujetos alcanzaron un hSBA  $\geq$  1:5 para el antígeno PorA P1.4 y el 97%-100% lo alcanzaron para el antígeno fHbp tras la vacunación adicional. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación ni la necesidad de dosis de recuerdo adicionales para mantener la inmunidad protectora a largo plazo. **Primovacunación con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo** En un estudio clínico adicional de fase 3 se evaluó la inmunogenicidad tras dos dosis de vacunación primaria (a los 3 meses y medio y a los 5 meses de edad) o tres dosis de vacunación primaria (a los 2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de Bexsero seguidas de una dosis de recuerdo en lactantes que empezaron la vacunación entre los 2 y 5 meses de edad. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) oscilaron entre el 44% y el 100% un mes después de la segunda dosis, y entre el 55% y el 100% un mes después de la tercera dosis. Un mes tras la dosis de recuerdo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron entre el 87% y el 100% para la pauta de dos dosis, y entre el 83% y el 100% para la pauta de tres dosis. Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2-3 años después de haber sido previamente vacunados con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero (oscilando entre el 35% y el 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo (oscilando entre el 36% y el 84%). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional administrada de 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunológica, tal y como lo demuestra una respuesta robusta de anticuerpos frente a todos los antígenos de Bexsero, que oscila entre el 81% y el 100% y entre el 97% y el 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con una adecuada respuesta de primovacunación de 2 dosis o de 3 dosis en la primera infancia seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero. **Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses y en niños de 12 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de seroposidad y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de

anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4. **Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad o a los 13 y 15 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.**

Antígeno	Intervalo de edad	Intervalo de edad	
		6 a 11 meses de edad	12 a 23 meses de edad
		Edad de vacunación	
fHbp	1 mes después de la 2ª dosis	N=23	N=163
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (85-100)	100% (98-100)
fHbp	12 meses después de la 2ª dosis	N=23	N=68
	% seropositivo (IC 95%)	-	74% (61-83)
NadA	1 mes después de la 2ª dosis	N=23	N=164
	% seropositivo (IC 95%)	100% (85-100)	100% (98-100)
NadA	12 meses después de la 2ª dosis	N=23	N=68
	% seropositivo (IC 95%)	-	97% (90-100)
PorA P1.4	1 mes después de la 2ª dosis	N=22	N=164
	% seropositivo (IC 95%)	95% (77-100)	100% (98-100)
PorA P1.4	12 meses después de la 2ª dosis	N=22	N=68
	% seropositivo (IC 95%)	-	18% (9-29)
NHBA	1 mes después de la 2ª dosis	N=46	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	-	63% (48-77)
NHBA	12 meses después de la 2ª dosis	N=65	N=65
	% seropositivo (IC 95%)	-	38% (27-51)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA  $\geq$  1:5 (en el intervalo de 12 a 23 meses de edad). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad** Se ha evaluado en un ensayo clínico de fase 3 inicial y en su extensión la inmunogenicidad tras dos dosis de Bexsero administradas con un intervalo de uno o dos meses en niños de 2 a 10 años de edad. En el ensayo clínico inicial, cuyos resultados se resumen en la Tabla 5, los participantes recibieron dos dosis de Bexsero con un intervalo de dos meses entre las dosis. Las tasas de serorrespuesta y las GMTs de hSBA frente a cada uno de los antígenos de la vacuna fueron altas tras el esquema de dos dosis en niños (Tabla 5). **Tabla 5. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 2 meses.**

Antígeno		2 a 5 años de edad	6 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=99	N=287
	GMT hSBA** (IC 95%)	140	112
NadA	% seropositivo (IC 95%)	99% (95-100)	100% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	584	457
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	98% (93-100)	99% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	42	40
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	91% (83-96)	95% (92-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	23	35

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA  $\geq$  1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el ensayo clínico de extensión, en el que se administraron dos dosis de Bexsero con un mes de diferencia en niños no vacunados, un porcentaje alto de sujetos fueron seropositivos un mes después de la segunda dosis. Además, se evaluó una respuesta inmune temprana tras la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) para las cepas oscilaron entre el 46% y el 95% un mes después de la primera dosis, y entre el 69% y el 100% un mes después de la segunda dosis (Tabla 6). **Tabla 6. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 1 mes.**

Antígeno		35 a 47 meses de edad	4 a 7 años de edad	8 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=98	N=54	N=34
	GMT hSBA** (IC 95%)	107	76,62	52,32
NadA	% seropositivo (IC 95%)	100% (96,3-100)	100% (93,4-100)	100% (89,7-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	631	370,41	350,49
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	100% (96,3-100)	100% (93,4-100)	100% (89,4-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	34	30,99	30,75
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	75% (64,5-83,3)	69% (54,9-81,3)	76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (IC 95%)	12	9,33	12,35

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq$  1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA  $\geq$  1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el mismo ensayo clínico de extensión también se evaluó la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de recuerdo en niños que recibieron la serie primaria de dos dosis a los 2 y a los 5 o a los 6 y a los 10 años de edad. Después de 24-36 meses, los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de al menos 1:4) disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 21% al 74% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 47% al 86% en niños de 8 a 12 años de edad. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 24-36 meses después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos seropositivos variaron en función de las cepas desde el 93% al 100% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 96% al 100% en niños de 8 a 12 años de edad. **Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos** Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 7 y 8. En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 9). Las pautas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.



**Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis y persistencia de anticuerpos bactericidas entre 18 y 23 meses después de la segunda dosis.**

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	1 mes después de la segunda dosis	N=638	N=319	N=86
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
NHBA	1 mes después de la segunda dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (IC 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . \*\*GMT = media geométrica del título. En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de seropositividad en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 8. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación. **Tabla 8. Porcentaje de adolescentes con seropositividad y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según distintos esquemas de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación.**

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	% seropositivo* después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación <1:4 N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . Los datos de persistencia de anticuerpos para el ensayo clínico en adolescentes se obtuvieron mediante un ensayo clínico de extensión de fase 3. Aproximadamente, a los 7,5 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:4$  disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 29% al 84%. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 7,5 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un hSBA  $\geq 1:4$  en función de las cepas variaron desde el 93% al 100%. En el mismo ensayo clínico también se evaluaron los datos de persistencia de anticuerpos de un ensayo clínico inicial de fase 3 adicional en adolescentes. Aproximadamente 4 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  generalmente disminuyeron del 68% - 100% después de la segunda dosis al 9% - 84%, en función de las cepas. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 4 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  variaron en función de las cepas desde el 92% al 100%. **Tabla 9. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adultos después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis.**

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses
fHbp	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	GMT hSBA (IC 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA. **Inmunogenicidad en poblaciones especiales Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica** En el ensayo clínico de fase 3, niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad con deficiencias del complemento (40), asplenia o disfunción esplénica (107) y sujetos sanos de la misma edad (85) recibieron dos dosis de Bexsero con dos meses de diferencia. Un mes después de la serie de vacunación de 2 dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  en sujetos con deficiencias del complemento y con

asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA  $\geq 1:5$  fueron 98% para el antígeno fHbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA. **Impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad** En septiembre de 2015 se introdujo Bexsero en el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Reino Unido, con una pauta de dos dosis en lactantes (a los 2 y a los 4 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo (a los 12 meses de edad). En este contexto, Salud Pública de Inglaterra (PHE, por sus siglas en inglés) llevó a cabo un estudio observacional de 3 años a nivel nacional cubriendo a toda la cohorte de nacimiento. Tres años después del programa, se observó una reducción estadísticamente significativa del 75% [ratio de tasas de incidencia de 0,25 (IC 95%: 0,19 - 0,36)] en casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B en lactantes elegibles para la vacunación, independientemente del estado de vacunación de los lactantes o de la predicción de cobertura frente a la cepa de meningococo del grupo B. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio, Histidina, Sacarosa, Agua para preparaciones inyectables, Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar-Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001 EU/1/12/812/002 EU/1/12/812/003 EU/1/12/812/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/07/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud en Oficina de Farmacia. Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P. IVA 106,15€.

### Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.<sup>1,2</sup>

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B que incluyen como grupos de riesgo los siguientes:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema del complemento.
- Tratamiento con *eculizumab*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

Según la ORDEN SAN/386/2019 de 15 de abril, por la que se modifica el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León, se aprobó la introducción de la vacunación frente a meningitis B en los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2019 que no hayan sido vacunados con anterioridad.<sup>3</sup>

Según la ORDEN (BOC-A-2019-126-3325) de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias, se dispuso la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B, iniciándose a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Orden, a la cohorte de niños y niñas nacidos a partir del 1 de julio de 2019.<sup>4</sup>

**Referencias:** 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) 2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica por Serogrupo B. Acceso marzo 2021. Disponible en: [http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Vacunacion-Meningococo\\_PoblacionGeneral.pdf](http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Vacunacion-Meningococo_PoblacionGeneral.pdf) 3. Boletín Oficial de Castilla y León. Nº78. 25 de Abril de 2019. 20762-20765. Acceso marzo 2021. Disponible en: <http://boyl.cjcy.l.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> 4. Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso marzo 2021. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html>





después de la vacunación, estimada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA  $\geq 1:8$  y GMTs, fue no inferior en comparación con ACWY-PS. Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P7) en niños de 12 a 59 meses de edad en Finlandia y Polonia. Un total de 199 sujetos de 2 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de la población de inmunogenicidad de Menveo por protocolo y 81 sujetos de 3 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de ACWY-PS. Un mes después de la primera vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  fueron consistentemente superiores en el grupo de Menveo para los cuatro serogrupos (63% frente al 39%, 46% frente al 39%, 78% frente al 59%, y 65% frente al 57% para Menveo en comparación con ACWY-PS para los serogrupos A, C, W-135, e Y, respectivamente). En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59\_57), realizado en Estados Unidos, se comparó la inmunogenicidad de una serie de 2 dosis y una dosis única en niños de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad (N=715). Al inicio del estudio, el porcentaje de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  en los dos estratos de edad era del 1%-5% para el serogrupo A, del 13%-28% para el serogrupo C, del 42%-64% para el serogrupo W-135 y del 6%-19% para el serogrupo Y. Un mes después de la última vacunación, el porcentaje de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  en el grupo con 2 dosis y el grupo con una dosis única en los dos estratos de edad era el siguiente: 90%-95% frente a 76%-80% para el serogrupo A, 98%-99% frente a 76%-87% para el serogrupo C, 99% frente a 93%-96% para el serogrupo W-135 y 96% frente a 65%-69% para el serogrupo Y. Las GMTs fueron más elevadas en el grupo con 2 dosis que el grupo con una dosis única 1 mes después de la vacunación en ambos estratos de edad; no obstante, esta diferencia fue menos pronunciada en el estrato de mayor edad. Un año después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  tras la serie de 2 dosis y la dosis única fueron más bajos que 1 mes después de la vacunación (30% después de la serie de 2 dosis, 11%-20% después de la dosis única para el serogrupo A; 61%-81% y 41%-55% para el serogrupo C; 92%-94% y 90%-91% para el serogrupo W-135; 67%-75% y 57%-65% para el serogrupo Y). Las diferencias entre las GMTs de hSBA del grupo con 2 dosis y las del grupo con una dosis única 1 año después de la vacunación fueron inferiores a las observadas 1 mes después de la vacunación. Se desconoce el beneficio clínico de una serie de vacunación de 2 dosis en los niños de 2 a 10 años de edad. **Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en niños de 2 a 10 años de edad** La persistencia de anticuerpos a los 5 años de la vacunación primaria se evaluó en el estudio V59P20E1, que fue una ampliación del estudio V59P20. Se observó persistencia de anticuerpos frente a los serogrupos C, W-135 e Y; los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  fueron del 32% y el 56% frente al serogrupo C en los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, del 74% y el 80% frente al serogrupo W-135 y del 48% y el 53% frente al serogrupo Y. Las GMTs fueron, respectivamente, de 6,5 y 12 para el serogrupo C, de 19 y 26 para el serogrupo W-135 y de 8,13 y 10 para el serogrupo Y. En lo que respecta al serogrupo A, el 14% y el 22% de los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, presentaron un hSBA  $\geq 1:8$  (GMTs de 2,95 y 3,73). Los niños también recibieron una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con una dosis única. Todos los sujetos de ambos grupos de edades presentaron un hSBA  $\geq 1:8$  en todos los serogrupos, con títulos de anticuerpos varias veces superiores a los observados tras la vacunación primaria (Tabla 3). **Tabla 3: Persistencia de respuestas inmunitarias 5 años después de la vacunación primaria con Menveo y de respuestas inmunitarias 1 mes después de una dosis de refuerzo entre sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad en el momento de la vacunación primaria.**

Serogrupo	2-5 años				6-10 años			
	Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo		Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo	
	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14% (7, 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100% (96, 100)	361 (299, 436)	22% (13, 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100% (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32% (23, 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100% (96, 100)	498 (406, 610)	56% (43, 69)	12 (7,72; 19)	100% (94, 100)	712 (490, 1.036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74% (64, 82)	19 (14, 25)	100% (96, 100)	1.534 (1.255, 1.873)	80% (68, 89)	26 (18, 38)	100% (94, 100)	1.556 (1.083, 2.237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48% (38, 58)	8,13 (6,11; 11)	100% (96, 100)	1.693 (1.360, 2.107)	53% (40, 66)	10 (6,51; 16)	100% (94, 100)	1.442 (1.050, 1.979)

**Inmunogenicidad en sujetos de 11 años de edad y mayores** Durante el estudio fundamental (V59P13), se administró a los adolescentes o adultos una dosis de Menveo (N=2.649) o la vacuna ACWY-D para la comparación (N=875). Se obtuvieron sueros tanto antes como 1 mes después de la vacunación. En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de la vacuna ACWY-PS. **Inmunogenicidad en adolescentes** En la población de 11 a 18 años del estudio fundamental, V59P13, se realizó una comparación de la inmunogenicidad de una sola dosis de Menveo un mes después de la vacunación con ACWY-D. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de inmunogenicidad tras un mes desde la aplicación de Menveo. **Tabla 4: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en sujetos de 11-18 años.**

Serogrupo	N	GMT (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)
A	1.075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1.396	50 (39, 65)	85% (83, 87)
W-135	1.024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1.036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 que se mostraron seronegativos al inicio del estudio (hSBA  $< 1:4$ ), la proporción de personas que alcanzaron un hSBA  $\geq 1:8$  después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 75% (780/1.039); serogrupo C 80% (735/923); serogrupo W-135 94% (570/609); serogrupo Y 81% (510/630). En el estudio de no inferioridad, V59P6, se analizó la inmunogenicidad en un grupo de adolescentes de entre 11 y 17 años, que habían sido aleatorizados para recibir Menveo o ACWY-PS. Se demostró que Menveo no era inferior a la vacuna ACWY-PS para los cuatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) de acuerdo con la respuesta al suero, las proporciones que consiguieron hSBA  $\geq 1:8$  y (GMT). **Tabla 5: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adolescentes según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

Serogrupo	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)		GMTs de hSBA (95% IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	81% (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7,31 (5,64; 9,47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	84% (77, 90)	61% (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W-135	N=138	N=141	N=138	N=141
	91% (84, 95)	84% (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147
	95% (90, 98)	82% (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Trascurrido un año tras la vacunación en estos mismos sujetos, comparados con la ACWY-PS, una proporción más alta de

vacunados con Menveo presentó hSBA  $\geq 1:8$  para los serogrupos C, W-135, e Y, con resultados comparables en el caso del serogrupo A. Se observaron hallazgos similares en la comparación de las GMTs de hSBA **Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en adolescentes** En el estudio V59P13E1 se evaluó la persistencia de respuestas inmunitarias frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y a los 21 meses, 3 años y 5 años de la vacunación primaria entre sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 años en el momento de la vacunación. El porcentaje de sujetos con un hSBA  $\geq 1:8$  se mantuvo constante frente a los serogrupos C, W-135 e Y entre los 21 meses y los 5 años siguientes a la vacunación en el grupo con Menveo, y disminuyó ligeramente con el tiempo frente al serogrupo A (Tabla 6). A los 5 años de la vacunación primaria, el porcentaje de sujetos con un hSBA  $\geq 1:8$  era significativamente más alto en el grupo con Menveo que en el grupo de referencia sin vacunación previa frente a los cuatro serogrupos. **Tabla 6: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 21 meses, 3 años y 5 años después de la vacunación con Menveo (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

Serogrupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA $\geq 1:8$		GMTs de hSBA
		Menveo	Menveo	Menveo
A	21 meses	N=100	N=100	N=100
		45 (35, 55)	6,57 (4,77-9,05)	6,57 (4,77-9,05)
		38 (28, 48)	5,63 (3,97-7,99)	5,63 (3,97-7,99)
C	21 meses	N=100	N=100	N=100
		61 (51, 71)	11 (8,12-15)	11 (8,12-15)
		68 (58, 77)	16 (11-25)	16 (11-25)
W-135	21 meses	N=99	N=99	N=99
		86 (77, 92)	18 (14-25)	18 (14-25)
		85 (76, 91)	31 (21-46)	31 (21-46)
Y	21 meses	N=100	N=100	N=100
		71 (61, 80)	14 (10-19)	14 (10-19)
		67 (57, 76)	13 (8,8-20)	13 (8,8-20)

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 3 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-D. Ambos grupos mostraron una respuesta consistente a la dosis de refuerzo de Menveo un mes después de la vacunación (el 100% de los sujetos presentó un hSBA  $\geq 1:8$  en todos los serogrupos) y dicha respuesta persistió en gran medida durante los 2 años siguientes a la dosis de refuerzo en el caso de los serogrupos C, W-135 e Y (entre un 87% y un 100% de los sujetos presentó un hSBA  $\geq 1:8$  en todos los serogrupos). Se observó un pequeño descenso en los porcentajes de sujetos con un hSBA  $\geq 1:8$  frente al serogrupo A, aunque dichos porcentajes siguieron siendo elevados (entre un 77% y un 79%). Las GMTs disminuyeron con el tiempo conforme a lo esperado, pero siguieron siendo entre 2 y 8 veces mayores que los valores anteriores a la dosis de refuerzo (Tabla 8). En el estudio V59P6E1, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA  $\geq 1:8$  un año después de la vacunación siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS frente a los serogrupos C, W-135 e Y, y similar entre los dos grupos del estudio frente al serogrupo A. Las GMTs de hSBA para los serogrupos W-135 e Y fueron más elevadas entre los receptores de Menveo. A los 5 años de la vacunación, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA  $\geq 1:8$  siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS para los serogrupos C e Y. En el caso de los serogrupos W-135 e Y, se observaron GMTs de hSBA más elevadas (Tabla 7). **Tabla 7: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 12 meses y 5 años después de la vacunación con Menveo y ACWY-PS (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

Serogrupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA $\geq 1:8$			GMTs de hSBA		
		Menveo	ACWY-PS	Valor de p Menveo frente a ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Valor de p Menveo frente a ACWY-PS
A	12 meses	N=50	N=50	0,73	N=50	N=50	0,54
	5 años	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,15	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,24
C	12 meses	N=50	N=50	< 0,001	N=50	N=50	0,22
	5 años	82% (68, 91)	52% (37, 68)	0,042	29 (15, 57)	17 (8,55; 33)	0,92
W-135	12 meses	N=50	N=50	< 0,001	N=50	N=50	< 0,001
	5 años	92% (80, 98)	52% (37, 68)	0,093	41 (26, 64)	10 (6,41; 16)	0,012
Y	12 meses	N=50	N=50	0,001	N=50	N=50	< 0,001
	5 años	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,002	34 (20, 57)	9,28 (5,5; 16)	< 0,001

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS. Siete días después de la dosis de refuerzo, entre el 98% y el 100% de los sujetos que habían recibido Menveo anteriormente y entre el 73% y el 84% de los sujetos que habían recibido ACWY-PS alcanzaron un hSBA  $\geq 1:8$  frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con un hSBA  $\geq 1:8$  eran de entre el 98% y el 100% y de entre el 84% y el 96%, respectivamente. También se observó un aumento significativo de las GMTs de hSBA frente a los cuatro serogrupos a los 7 y a los 28 días de la dosis de refuerzo (Tabla 8). **Tabla 8: Respuesta a la dosis de refuerzo: respuestas de anticuerpos bactericidas a la dosis de refuerzo de Menveo administrada a los 3 o 5 años de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS en sujetos**



con edades comprendidas entre los 11 y los 17 años.

Sero-grupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA $\geq 1:8$			GMTs de hSBA		
		V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)	V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	21% (10, 37)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68; 4,31)	5,16 (3,46; 7,7)	7,31 (4,94; 11)
	7 días	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	1,059 (585, 1.917)	45 (25, 80)
	28 días	100% (92, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1.305)	147 (94, 232)
	2 años	79% (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	55% (39, 70)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66; 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 días	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	1,603 (893, 2.877)	36 (20, 64)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1.014)	1,217 (717, 2.066)	51 (30, 86)
	2 años	95% (84, 99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	88% (74, 96)	73% (59, 85)	56% (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02; 19)
	7 días	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	1,685 (1,042, 2.725)	34 (21, 54)
	28 días	100% (91, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1.137)	1,644 (1,090, 2.481)	47 (32, 71)
	2 años	100% (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	74% (58, 86)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15; 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91; 12)
	7 días	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	2,561 (1,526, 4.298)	21 (13, 35)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	2,092 (1.340, 3.268)	61 (41, 98)
	2 años	95% (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

**Inmunogenicidad en adultos** En el ensayo fundamental de inmunogenicidad, V59P13, se evaluaron las respuestas inmunitarias de adultos con edades comprendidas entre los 19 y los 55 años. En la Tabla 9 se presentan los resultados. En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 19 y los 55, que se mostraron seronegativos al inicio del estudio, la proporción de personas que alcanzó un hSBA  $\geq 1:8$  después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 67% (582/875); serogrupo C 71% (401/563); serogrupo W-135 82% (131/160); y serogrupo Y 66% (173/263). **Tabla 9: Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero tras un mes desde la vacunación con Menveo en sujetos de 19 a 55 años.**

Serogrupo	n	GMT (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80% (77, 83)
W-135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

La aparición de la respuesta inmunitaria tras la vacunación primaria con Menveo en sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 22 años se evaluó en el estudio V59P6E1. Siete días después de la vacunación, el 64% de los sujetos alcanzaron un hSBA  $\geq 1:8$  frente al serogrupo A y entre el 88% y el 90% de los sujetos presentaron anticuerpos bactericidas frente a los serogrupos C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, entre el 92% y el 98% de los sujetos presentaron un hSBA  $\geq 1:8$  frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. También se observó una respuesta inmunitaria consistente, medida por las GMTs de hSBA, frente a todos los serogrupos a los 7 días (GMTs entre 34 y 70) y a los 28 días (GMTs entre 79 y 127) de la vacunación con una dosis única. **Inmunogenicidad en adultos de más edad** La inmunogenicidad comparativa de Menveo frente a ACWY-PS fue evaluada en sujetos con edades de entre 56 y 65 años en el estudio V59P17. La proporción de sujetos con hSBA  $\geq 1:8$  no fue inferior a la vacuna ACWY-PS para todos los serogrupos, y fue estadísticamente superior para los grupos A e Y (Tabla 10). **Tabla 10: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adultos de 56 a 65 años según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

Serogrupo	Menveo hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)	ACWY-PS hSBA $\geq 1:8$ (95% IC)
A	N=83	N=41
	87% (78, 93)	63% (47, 78)
C	N=84	N=41
	90% (82, 96)	83% (68, 93)
W-135	N=82	N=39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N=84	N=41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

**Datos disponibles en niños de 2 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad de Menveo en niños de 2 a 23 meses de edad fue evaluada en varios estudios. Aunque un alto porcentaje de sujetos alcanzaron títulos de hSBA por encima de 1:8 tras series de 4 dosis de Menveo, con porcentajes inferiores en estudios de series de dos dosis y de una sola dosis, Menveo

se comparó con otra vacuna meningocócica en solo un estudio pivotal, donde no se pudo proporcionar una respuesta al menos equivalente a una vacuna conjugada monovalente del serotipo C (después de una sola dosis a la edad de 12 meses). Los datos disponibles actualmente no son suficientes para establecer la eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En las pruebas realizadas en animales de laboratorio, no se observaron reacciones adversas en conejos que acababan de dar a luz o en su descendencia hasta el día 29 después del parto. No se apreciaron efectos en la fertilidad de conejos hembras que recibieron Menveo antes del apareamiento y durante la gestación. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo Sacarosa Potasio dihidrógeno fosfato **Solución inyectable** Sodio dihidrógeno fosfato monohidrato Fosfato disódico dihidrato Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 **6.3. Periodo de validez.** 3 años. Tras la reconstitución, el medicamento debe ser usado de forma inmediata. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25°C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje original con el fin de protegerlos de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3 **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo con superficie recubierta de fluoropolímero) y solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho butilo). Tamaño de envase de una dosis (2 viales) o cinco dosis (10 viales). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Menveo ha de ser preparado para la administración mediante la reconstitución del polvo del vial con la solución del otro vial. **El contenido de los dos diferentes viales (MenA polvo y MenCWY solución) se debe mezclar antes de la vacunación, con lo que se obtiene 1 dosis de 0,5 ml.** Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes y después de la reconstitución. Extraer todo el contenido del vial con la solución usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 40 mm de longitud o 21G, 1 1/2 pulgadas de longitud) e inyectarlo en el vial con el polvo para reconstituir el componente de conjugado MenA. Invertir y agitar el vial energicamente y a continuación extraer 0,5 ml del producto reconstituido. Es necesario tener en cuenta que es normal que una pequeña cantidad de líquido permanezca en el vial después de la extracción de la dosis. Tras la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas extrañas visibles. En caso de que se observe alguna partícula extraña y/o una variación del aspecto físico, hay que desechar la vacuna. Antes de la inyección, cambiar la aguja por una adecuada para la administración. Es necesario asegurarse de que no hay burbujas de aire en la jeringuilla antes de inyectar la vacuna. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L. Via Fiorentina 1 53100 Siena, Italia **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/614/002 EU/1/10/614/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15 de marzo de 2010. Fecha de la última renovación: 4 de diciembre de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 23/01/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Sin cupón precinto. Menveo 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de disolvente P.V.P. 52,54€ P.V.P. IVA 54,64€.

#### Recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.<sup>1,2</sup>

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B y meningococo de serogrupos A, C, W e Y (con vacuna tetravalente) a los siguientes grupos de riesgo:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema de complemento.
- Tratamiento con eculizumab.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

En las personas con infección por el VIH se recomienda la utilización de vacuna tetravalente (frente a serogrupos A, C, W e Y).

La Comisión de Salud Pública reunida a fecha de 14 de marzo de 2019, acordó introducir la vacuna tetravalente frente a meningococo de forma sistemática en población adolescente. Se sustituirá a la vacunación actual a los 12 años de edad con vacuna frente a meningococo C por vacuna tetravalente frente a meningococo por serogrupos A, C, W e Y. Esta sustitución se llevará a cabo de forma gradual debiendo estar implementada en todo el territorio a lo largo de 2020. Además de la captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes durante 2-3 años para cubrir la población hasta los 18 años de edad.<sup>3</sup>

**Referencias:** 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) 2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas\\_respuestas\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf) 3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Acuerdo alcanzado en la comisión de salud pública en relación a la Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo\\_CSP\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo_CSP_Vacunacion_frente_meningitis.pdf)

# CERVARIX

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada. Cervarix suspensión inyectable en vial. Cervarix suspensión inyectable en envase multidosis. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano (Tipos 16, 18) (Recombinante, adyuvada, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5ml) contiene: Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup> tipo 16<sup>2,3,4</sup> 20 microgramos. Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup> tipo 18<sup>2,3,4</sup> 20 microgramos. Virus del Papiloma Humano = VPH<sup>2</sup> adyuvada con AS04 que contiene: 3-*O*-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)<sup>3</sup> 50 microgramos <sup>2</sup>adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)<sub>3</sub>) en total 0,5 miligramos de Al<sup>3+</sup>. La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión blanca turbia. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Cervarix es una vacuna indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver secciones 4.4 y 5.1 para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación). La utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración. Posología** El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y esquema
De 9 a 14 años (inclusive)*	Dos dosis, cada una de 0,5ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis
A partir de 15 años	Tres dosis, cada una de 0,5ml, a los 0, 1, 6 meses**

\*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis. \*\*Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo (ver sección 5.1). Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix (ver sección 4.4). **Población pediátrica (niños < 9 años de edad)** Cervarix no está recomendada para su uso en niños menores de 9 años de edad debido a que los datos de seguridad e inmunogenicidad son limitados en este grupo de edad. **Forma de administración** Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones 4.4 y 4.5). Cervarix no se debe administrar por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos acerca de la administración subcutánea de Cervarix (ver sección 4.4). En caso de que Cervarix se administre al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Se debe posponer la administración de Cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no es una contraindicación para la vacunación. La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix. Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, Cervarix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. Cervarix solo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual. La vacuna es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. La vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix o de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1). "Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio". La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que Cervarix no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales. La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de recuerdo. Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para los que se dispone de datos de inmunogenicidad (ver sección 5.1), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos. No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Cervarix con otras vacunas de VPH. **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna. **Uso con otras vacunas** Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), o con un poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna. La administración secuencial de la vacuna combinada dTpa-IPV seguida de la administración de Cervarix un mes después, tiende a producir GMT menores frente a VPH-16 y VPH-18 comparadas con las producidas cuando se administra Cervarix sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. Cervarix también se puede administrar concomitantemente con una vacuna conjugada con toxoide tetánico frente a los serogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y (MenACWY-TT), con una vacuna combinada antihpatitis A (inactivada) y antihpatitis B (ADNr) (Twinnix) o con una vacuna antihpatitis B (ADnr) (Engerix-B). La administración de Cervarix al mismo tiempo que Twinnix ha demostrado que no existe una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de VPH y hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue significativamente más baja con la coadministración, pero no se conoce la importancia clínica de esta observación, puesto que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La proporción de sujetos que alcanzaron anticuerpos frente a HBs  $\geq 10$  mIU/ml fue del 98,3% con la vacunación concomitante y del 100% con Twinnix cuando se administra sola. Se observaron resultados similares cuando se administró Cervarix concomitantemente con Engerix-B en comparación con la administración de Engerix-B sola (el 97,9% de sujetos vs el 100% alcanzaron anticuerpos anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml, respectivamente). En caso de que se administre

Cervarix simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección. **Uso con anticonceptivos hormonales** Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix. **Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos** Ver sección 4.4 **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo** No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Los datos en mujeres embarazadas, recogidos como parte de los registros de embarazos, los estudios epidemiológicos y la exposición inadvertida durante los ensayos clínicos, no son suficientes para concluir si la vacunación con Cervarix afecta o no al riesgo de desenlaces adversos de la gestación, incluyendo el aborto espontáneo. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido Cervarix. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cervarix durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo. **Lactancia** En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix a las madres. Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales. **Fertilidad** No se dispone de datos de fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), Cervarix se administró a 16.142 mujeres mientras que 13.811 mujeres recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del estudio. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix=8.130 versus control=5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. En dos ensayos clínicos en los que se incluyeron varones de 10 a 18 años, 2.617 varones recibieron Cervarix y fueron seguidos mediante vigilancia activa de seguridad. La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias: Las frecuencias se definen como sigue: Muy Frecuentes ( $\geq 1/100$ ) Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Picor/prurito, erupción, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy Frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio
	Frecuentes	Fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local
<b>Experiencia postcomercialización</b>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Desconocida*	Linfadenopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Desconocida*	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Desconocida*	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

\*Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia. En los ensayos clínicos se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobre dosis.** No se han notificado casos de sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra el papilomavirus, código ATC: J07BM02 **Mecanismo de acción** Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápsida L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Puesto que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse o causar enfermedad. Los estudios en animales han mostrado que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada fundamentalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral. Se estima que VPH-16 y VPH-18 son responsables de, aproximadamente, el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH y el 78% de los casos de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado (AIN 2/3) relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH también pueden causar cánceres ano-genitales (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos de VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cérvix escamoso (12,1%) y en el adenocarcinoma (8,5%). El término "lesiones ano-genitales premalignas" que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN2/3), a la neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN2/3), a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (ValN2/3) y a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 2/3). **Ensayos clínicos Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años de edad** La eficacia de

Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad. En el ensayo clínico de fase II (estudio HPV-001/007) se incluyeron sólo mujeres que: - Eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 - Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y - Presentaban citología normal. La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18. Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración. En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-008) se incluyeron mujeres no cribadas previamente para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal, el estatus serológico para VPH y el estatus de ADN para VPH. La variable primaria de eficacia fue CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18). La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluían infección persistente a 6 y 12 meses. La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix en mujeres de 15 a 25 años de edad. **Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve a tipos oncogénicos de VPH** En las mujeres vacunadas en el estudio HPV-001 (N=1.113) la eficacia fue evaluada hasta el mes 27. En el estudio HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001 (N=776) de hasta 6,4 años (aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En el grupo control del estudio HPV-001 se produjeron cinco casos de infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 (4 por VPH-16 y 1 por VPH-18) y un caso por VPH-16 en el grupo que recibió la vacuna. En el estudio HPV-007 la eficacia de Cervarix frente a la infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC del 95%: 80,5-100). Se produjeron 16 casos de infección persistente por VPH-16 y 5 casos de infección persistente por VPH-18, todos en el grupo control. En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasileña (N=437) del estudio HPV-001/007 hasta una media de 8,9 años (con una desviación estándar de 0,4 años) después de la primera dosis. Al término del estudio HPV-023, no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH-16 o VPH-18 en el grupo vacunal. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar la diferencia entre el grupo vacunal y el grupo placebo para dichas variables. **Eficacia profiláctica frente a VPH-16/18 en mujeres naïve a VPH-16 y/o VPH-18** En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte por protocolo (cohorte PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). Esta cohorte incluyó a mujeres con citología normal o de bajo grado basalmente y sólo excluyó a mujeres con citología de alto grado (0,5% del total de la población). El recuento de los casos en la cohorte PP comenzó el día 1 tras la tercera dosis de vacuna. En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naïve tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio). En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al cierre del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio para la variable primaria CIN2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de Cervarix frente a CIN3+ relacionadas con VPH-16/18. **Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP).**

Variable VPH-16/18	Cohorte PP <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=7.338)	Control (N=7.305)	% Eficacia (IC del 95%)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 - 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 - 99,1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos <sup>(1)</sup>PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18) <sup>(2)</sup>incluye 4 casos de CIN2+ y 2 casos de CIN3+ en los que se identificó otro tipo oncogénico de VPH en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver a continuación de la tabla) <sup>(3)</sup>seguimiento medio de 40 meses post dosis 3.

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92,9% (IC del 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC del 96,1%: 0,3;98,1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual para cada tipo. La investigación posterior de los casos con múltiples tipos de VPH tuvo en cuenta qué tipos de VPH detectados mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) estaban en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de en la lesión, para determinar los tipos de VPH que tenían más probabilidad de producirla (asignación de tipo de VPH). Este análisis *post-hoc* excluyó los casos (en el grupo vacunal y en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente a las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio. Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, en el análisis al cierre del estudio, hubo 1 caso CIN2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98,9% (IC del 95%: 93,8 - 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC del 95%: 81,8 - 100)). En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a CIN1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 94,1% (IC del 96,1%: 83,4 - 98,5). La eficacia de la vacuna frente a CIN1+ asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 91,7% (IC del 96,1%: 82,4 - 96,7). En el análisis al cierre del estudio, la eficacia de la vacuna, observada en la cohorte PP, frente a CIN1 asociada a VPH-16/18 fue del 92,8% (IC del 95%: 87,1 - 96,4). En el análisis al cierre del estudio, se observaron 2 casos de VIN2+ o ValN2+ en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo control en la cohorte PP asociados a VPH-16 o VPH-18. El estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo control para dichas variables. En la Tabla 2 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociadas a VPH-16/18 observadas en la cohorte PP, al cierre del estudio. **Tabla 2: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (cohorte PP).**

Variable VPH-16/18	Cohorte PP <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=7.338)	Control (N=7.305)	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0 - 96,1)
Infección persistente a 12 meses	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4 - 95,4)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos <sup>(1)</sup>PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18) <sup>(2)</sup>seguimiento medio de 40 meses post dosis 3.

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94,3% (IC del 96,1%: 91,5 - 96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC del 96,1%: 89,4 - 95,4) frente a la infección persistente a 12 meses. **Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio** No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal. **Eficacia frente a los tipos 16 y 18 de VPH en mujeres con o sin infección o enfermedad previa** La cohorte total de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH. El recuento de los casos en la CTV comenzó el día 1 tras la primera dosis. Las estimaciones de eficacia son más bajas en la CTV debido a que esta cohorte incluye mujeres con infecciones/lesiones preexistentes en las que no se espera que Cervarix tenga ningún impacto. La CTV puede aproximarse a la población general de mujeres en el rango de edad de 15-25 años. En la Tabla 3 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 observadas en la CTV. **Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 (CTV).**

Variable VPH-16/18	CTV <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix (N=8.694)	Control (N=8.708)	% Eficacia (IC del 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 - 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 - 62,2)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos <sup>(1)</sup>CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes <sup>(2)</sup>seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociada a VPH-16/18 en la CTV. **Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (CTV).**

Variable VPH-16/18	CTV <sup>(1)</sup>		
	Análisis al cierre del estudio <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC del 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6 - 64,8)
Infección persistente a 12 meses	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7 - 62,8)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos <sup>(1)</sup>CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes <sup>(2)</sup>seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

**Impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad cervical por VPH** En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5). La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativas para VPH-16 y VPH-18. **Tabla 5: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión.**

	Análisis al cierre del estudio <sup>(3)</sup>				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC del 95%)
	N	Casos	N	Casos	
<b>CIN2+</b>					
CTV-naïve <sup>(1)</sup>	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7 - 74,2)
CTV <sup>(2)</sup>	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2 - 42,6)
<b>CIN3+</b>					
CTV-naïve <sup>(1)</sup>	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9 - 98,7)
CTV <sup>(2)</sup>	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8 - 58,7)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo <sup>(1)</sup>CTV naïve: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna) que basalmente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18 <sup>(2)</sup>CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) independientemente del estatus de ADN de VPH, citología y estatus serológico basal <sup>(3)</sup>seguimiento medio de 44 meses post dosis 1.

En el análisis al cierre del estudio, Cervarix redujo los procedimientos terapéuticos cervicales definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC del 95%: 57,8 - 79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC del 95%: 20,8 - 43,7) en la CTV. **Eficacia protectora cruzada** En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de Cervarix frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. El estudio no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. El análisis de la variable primaria quedó distorsionado por las co-infecciones múltiples encontradas en las lesiones CIN2+. A diferencia de las variables histopatológicas, con las variables virológicas disminuye la posibilidad de confusión debida a las infecciones múltiples que pueden encontrarse en la lesión. Se demostró protección cruzada consistente frente a VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio. La eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a la infección persistente a 6 meses y frente a CIN2+ asociadas a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte PP).



**Tabla 6: Eficacia de la vacuna frente a tipos oncogénicos no vacunales de VPH.**

Tipo VPH	PP <sup>(1)</sup>			CIN2+		
	Infección persistente a 6 meses		% Eficacia (IC del 95%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC del 95%)
	n	n		n	n	
<b>Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)</b>						
VPH-31	58	247	76,8% (69,0 - 82,9)	5	40	87,5% (68,3 - 96,1)
VPH-33	65	117	44,8% (24,6 - 59,9)	13	41	68,3% (39,7 - 84,4)
VPH-35	67	56	-19,8% (<0,0 - 17,2)	3	8	62,5% (<0,0 - 93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (<0,0 - 21,0)	24	33	27,6% (<0,0 - 59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (<0,0 - 7,7)	15	21	28,5% (<0,0 - 65,7)
<b>Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)</b>						
VPH-39	175	184	4,8% (<0,0 - 23,1)	4	16	74,9% (22,3 - 93,9)
VPH-45	24	90	73,6% (58,1 - 83,9)	2	11	81,9% (17,0 - 98,1)
VPH-59	73	68	-7,5% (<0,0 - 23,8)	1	5	80,0% (<0,0 - 99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (<0,0 - 21,9)	11	15	26,8% (<0,0 - 69,6)
<b>Otros tipos</b>						
VPH-51	349	416	16,6% (3,6 - 27,9)	21	46	54,4% (22,0 - 74,2)
VPH-56	226	215	-5,3% (<0,0 - 13,1)	7	13	46,1% (<0,0 - 81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (<0,0 - 19,6)	7	16	56,4% (<0,0 - 84,8)

n = número de casos <sup>(1)</sup>PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas en el mes 0 y en el mes 6 para el tipo de VPH considerado. Se calcularon los límites del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna. Cuando se incluye el valor cero, es decir, cuando el límite inferior del IC es <0, la eficacia no se considera estadísticamente significativa. Solo se demostró eficacia frente a CIN3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.

**Eficacia clínica en mujeres a partir de 26 años de edad** La eficacia de Cervarix fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio HPV-015), que incluyó un total de 5.778 mujeres de 26 a 72 años de edad (mediana: 37,0 años). El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa. El análisis final se realizó a la conclusión del estudio, 7 años después de la primera vacunación. La variable principal fue una combinación de una variable virológica y de una histopatológica: infección persistente a 6 meses y/o CIN1+ asociadas a VPH-16/18. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV, que incluyó a un subgrupo de hasta el 15% de mujeres con antecedentes de enfermedad o infección asociada a VPH (definida como dos o más citologías anormales consecutivas, colposcopia anormal o biopsia o tratamiento del cérvix tras citología anormal o alteraciones encontradas en la colposcopia). La inclusión de este subgrupo permitió la evaluación de la eficacia profiláctica en una población que puede reflejar un escenario real, dado que las mujeres adultas son el grupo de edad a las que normalmente va dirigido el cribado del cáncer de cérvix. En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio. No hay evidencia de si la prevención de la infección persistente que dura al menos 6 meses es un marcador subgrupo significativo para la prevención del cáncer de cérvix en mujeres a partir de los 26 años de edad. **Tabla 7: Eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio en el estudio HPV-015.**

Variable	PP <sup>(1)</sup>			CTV <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC del 96,2%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC del 96,2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
<b>VPH-16/18</b>						
IP a 6M y/o CIN1+	7/1.852	71/1.818	90,5% (78,6 - 96,5)	93/2.768	209/2.778	56,8% (43,8 - 67,0)
IP a 6M	6/1.815	67/1.786	91,4% (79,4 - 97,1)	74/2.762	180/2.775	60% (46,4 - 70,4)
CIN2+	1/1.852	6/1.818	83,7% (<0,0 - 99,7)	33/2.733	51/2.735	35,8% (<0,0 - 61,0)
ASC-US+	3/1.852	47/1.818	93,8% (79,9 - 98,9)	38/2.727	114/2.732	67,3% (51,4 - 78,5)
IP a 6M en sujetos seropositivos solo al inicio	3/851	13/837	78% (15,0 - 96,4)	42/1.211	65/1.192	38,7% (6,3 - 60,4)
<b>Eficacia protectora cruzada</b>						
IP a 6M por VPH-31	10/2.073	29/2.090	65,8% (24,9 - 85,8)	51/2.762	71/2.775	29% (<0,0 - 52,5)
IP a 6M por VPH-45	9/2.106	30/2.088	70,7% (34,2 - 88,4)	22/2.762	60/2.775	63,9% (38,6 - 79,6)
VPH-31 ASC-US+	5/2.117	23/2.127	78,4% (39,1 - 94,1)	34/2.727	55/2.732	38,7% (2,0 - 62,3)
VPH-45 ASC-US+	5/2.150	23/2.125	78,7% (40,1 - 94,1)	13/2.727	38/2.732	66,1% (32,7 - 84,1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de sujetos que notificaron al menos un acontecimiento en cada grupo IP a 6M = infección persistente a 6 meses IC = intervalo de confianza ASC-US = células atípicas de significado indeterminado (citología anormal) <sup>(1)</sup>3 dosis de vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 (a no ser que se especifique) y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 y/o VPH-18) <sup>(2)</sup>al menos una dosis de vacuna, con independencia de su estado de ADN para VPH y estado serológico en el mes 0 (a no ser que se especifique). Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH.

La eficacia frente a ≥ ASC-US (citología anormal) asociada a tipos oncogénicos no vacunales fue del 37,2% (IC del 96,2% [21,3; 50,1]) (PP). La eficacia frente a CIN1+ con independencia del tipo de VPH detectado en la lesión fue del 22,9% (IC del 96,2% [4,8; 37,7]) (CTV). No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad por VPH en sujetos a partir de los 25 años de edad que fueron ADN positivos y/o con citología anormal en el momento de ser incluidas en el estudio. **Inmunogenicidad Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacunación** Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado a la protección frente a CIN 2 o 3 o frente a infección persistente asociada a los tipos de VPH de la vacuna. La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA directo tipo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA). La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad y en más de 800 varones de 10 a 18 años de edad. En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos de IgG (GMT) que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya habían aclarado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación. **Persistencia de la respuesta inmune a Cervarix** En el estudio HPV-001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 76 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna. En el estudio HPV-023 (un subgrupo del estudio HPV-001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes 113. En el grupo vacunal, se obtuvieron datos de inmunogenicidad en 92 sujetos en el intervalo [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de 8,9 años. De estos sujetos, el 100% (IC del 95%: 96,1 - 100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. La GMT de IgG inducida por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzó un máximo en el mes 7 y después disminuyó hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo [M107-M113] con una GMT medida por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permaneció al menos 10 veces mayor que la GMT medida por ELISA observada en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH. En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la observada en el estudio HPV-001. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes. En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH-16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, las GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. En el estudio de extensión HPV-060 se realizó el seguimiento durante un período de 10 años, de 470 sujetos (142 con edades entre 15-25 años, 172 con edades entre 26-45 años y 156 con edades entre 46-55 años) que completaron el estudio HPV-014 y recibieron la pauta de 3 dosis. Diez años después de la administración de la primera dosis, el 100% de los sujetos del grupo de 15-25 años, el 99,2% del grupo de 26-45 años y el 96,3% del grupo de 46-55 años continuaron siendo seropositivos para VPH-16 y el 99,2%, el 93,7% y el 83,8% continuaron siendo seropositivos para VPH-18, respectivamente. En todos los grupos de edad, las GMTs se mantuvieron al menos 5-32 veces para VPH-16 y 3-14 veces para VPH-18 por encima de las inducidas en mujeres que habían aclarado una infección natural para ambos antígenos. **Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)** En el estudio HPV-024 (un subgrupo del estudio HPV-001/007) se administró una dosis de exposición de Cervarix a 65 sujetos con un intervalo medio de 6,8 años después de la administración de la primera dosis de vacuna. Una semana y un mes después de la dosis de exposición se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, la GMT superó a la observada un mes después de las 3 dosis de primovacunación. **Extrapolación de la eficacia de Cervarix de mujeres adultas jóvenes a adolescentes** En un análisis combinado (estudios HPV-029, HPV-030 y HPV-048), el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron para los tipos de VPH 16 y 18, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 1,4 y 2,4 veces más elevada en comparación con mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente. En dos ensayos clínicos (estudios HPV-012 y HPV-013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 2 veces más elevada en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En los ensayos clínicos (estudios HPV-070 y HPV-048) realizados en niñas de 9 a 14 años que reciben una pauta de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses) y en mujeres adultas jóvenes de 15 a 25 años que reciben Cervarix según la pauta estándar de 0, 1, 6 meses, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH-16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en niñas de 9 a 14 años de edad. **Duración de la respuesta inmune en mujeres a partir de 26 años de edad** En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-015) realizado en mujeres a partir de 26 años de edad todos los sujetos seroconvirtieron un mes después de la tercera dosis. En el mes 84, es decir, 78 meses después de completar el esquema vacunal, el 99,3% y el 95,9% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga hasta el mes 84. **Inmunogenicidad en varones de 10 a 18 años de edad** La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos: HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos demostraron una inmunogenicidad comparable entre varones y mujeres. En el estudio HPV-011, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad en el estudio HPV-012. **Extrapolación de la eficacia clínica frente a las lesiones y cánceres anales** No se ha realizado ningún estudio para evaluar la eficacia de Cervarix frente a las lesiones anales premalignas. Sin embargo, los estudios realizados en niñas de 9 a 14 años (estudio HPV-071) y en mujeres de 18 a 45 años (estudio HPV-010) han demostrado, de forma consistente, que la respuesta inmune obtenida con Cervarix es superior a la obtenida con el comparador, para el que los datos de eficacia frente a las lesiones anales premalignas han demostrado protección de forma concluyente. **Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH** Dos ensayos clínicos evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de Cervarix: 1. En el estudio HPV-020, realizado en Sudáfrica, se administró Cervarix a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estudio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). 2. El estudio HPV-019, un estudio comparativo de Cervarix con la vacuna VPH tetravalente, se llevó a cabo en 289 mujeres no infectadas por el VIH (cohorte PP=157) y en 257 mujeres infectadas por el VIH (cohorte PP=166) de entre 15 y 25 años de edad, en Brasil, Estonia, India y Tailandia. Al inicio del estudio, los sujetos infectados por el VIH en ambos estudios debían: ser asintomáticos independientemente de su estado clínico previo; tener carga viral indetectable (es decir, carga viral <400 copias/ml) durante al menos seis meses si estaban sometidos a terapia antirretroviral (TAR) (HPV-020) o durante al menos un año si estaban sometidos a terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (HPV-019); no estar diagnosticados de tuberculosis activa (TB) o en tratamiento frente a TB. Exclusivamente para el estudio HPV-019: tener un recuento de células CD4 >350 células/mm<sup>3</sup>. En ambos estudios, la seroconversión al mes 7 en los sujetos infectados por el VIH que recibieron Cervarix fue del 100% para ambos antígenos en la cohorte PP. En el HPV-019, la seropositividad al mes 24 tras la vacunación con Cervarix fue del 100% para los anticuerpos anti-VPH-16 y > 96% para los anticuerpos anti-VPH-18, con una media geométrica de la concentración (GMC) más de 12 veces superior a la respuesta tras la infección natural por el VPH. En ambos estudios, las GMCs de anticuerpos en los sujetos infectados por el VIH fueron inferiores a las de los sujetos VIH negativos (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). En el HPV-019, se demostró la superioridad de las respuestas inmunes (ratios de las GMT de anticuerpos neutralizantes) de Cervarix, en comparación con la vacuna VPH tetravalente, para ambos antígenos VPH-16 y VPH-18 al mes 7 en sujetos infectados por el VIH. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se dispone de datos de eficacia clínica sobre la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH. El perfil de reactividad y seguridad de Cervarix observado en las mujeres infectadas por el VIH fue acorde con el perfil de seguridad conocido en los sujetos sanos (ver sección 4.8). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No aplica. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos



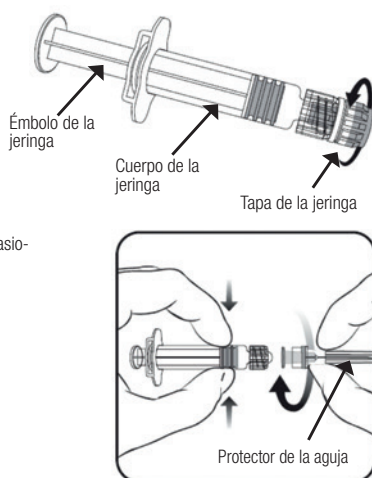
especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia). Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio (NaCl) Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ) Agua para preparaciones inyectables. Para adyuvantes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad cuando se almacena fuera de la nevera hasta 3 días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta 1 día a una temperatura de entre 25°C y 37°C. Si no se ha utilizado transcurrido este periodo, desechar la vacuna. **Vial multidosis** Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **Vial multidosis** Para las condiciones de conservación de la vacuna después de la primera apertura, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** **Jeringa precargada** 0,5ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas. Tamaños de envase de 1 y 10 jeringas precargadas con o sin agujas. **Vial** 0,5ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 1 dosis con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales. **Vial multidosis** 1ml de suspensión en un vial (vidrio de tipo I) de 2 dosis con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envase de 1, 10 y 100 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Jeringa precargada** Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. **Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada.**

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuero** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).

2. Inserte la aguja en la jeringa y, a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.

3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.

4. Administrar la vacuna.



**Vial** Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. **Vial multidosis** Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro. Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada dosis de 0,5ml usando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la contaminación del contenido. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** **Jeringa precargada** EU/1/07/419/004 EU/1/07/419/005 EU/1/07/419/006 EU/1/07/419/007 EU/1/07/419/008 EU/1/07/419/009 **Vial** EU/1/07/419/001 EU/1/07/419/002 EU/1/07/419/003 **Vial multidosis** EU/1/07/419/010 EU/1/07/419/011 EU/1/07/419/012 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007 Fecha de la última renovación: 17 Septiembre 2012 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 14/05/2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** **Cervarix 1 jeringa precargada.** Con receta ordinaria. Financiada con fondos públicos en el ámbito del SNS en las siguientes condiciones: su prescripción y uso se restringirá a lo dispuesto en los calendarios oficiales de vacunación infantil aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS y su dispensación se realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos autorizados por el SNS, para su administración en los centros sanitarios autorizados del SNS. P.V.P. 117,13€ P.V.P. IVA 121,81€

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ESPAÑA. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.<sup>1</sup>

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible al final del documento.

Se recomienda la vacunación frente a VPH a la población de riesgo:<sup>1</sup>

- Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por VIH, hasta los 26 años.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución, hasta los 26 años.
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix (cualquier edad).

Se administrarán 3 dosis tanto a hombres como a mujeres.<sup>1</sup>

**1.** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)



Consejo Interterritorial  
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

# CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA<sup>1</sup>

## Calendario recomendado año 2021

VACUNACIÓN	EDAD													
	Prenatal	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VPI <sup>(a)</sup>					
Difteria-Tétanos-Tosferina	dTpa <sup>(a)</sup>		DTPa	DTPa	DTPa				dTpa/ DTPa <sup>(a)</sup>		Td	Td <sup>(b)</sup>		Td <sup>(b)</sup>
<i>Haemophilus influenzae b</i>			Hib	Hib	Hib									
Sarampión-Rubéola-Parotiditis						TV		TV		TV <sup>(c)</sup>				
Hepatitis B <sup>(d)</sup>		HB <sup>(d)</sup>	HB	HB	HB				HB <sup>(d)</sup>					
Enfermedad meningocócica				MenC <sup>(e)</sup>		MenC				MenACWY <sup>(e)</sup>	MenACWY <sup>(e)</sup>			
Varicela							VVZ	VVZ	VVZ <sup>(f)</sup>					
Virus del Papiloma Humano									VPH <sup>(g)</sup>	VPH <sup>(g)</sup>				
Enfermedad neumocócica			VCN	VCN	VCN									VN <sup>(h)</sup>
Gripe	gripe <sup>(i)</sup>													gripe anual <sup>(i)</sup>

Calendario aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS el 14 de noviembre de 2019

Para más información consulte el calendario de vacunación en las Comunidades Autónomas.<sup>2</sup>

Administración sistemática

Administración en personas susceptibles o no vacunadas con anterioridad

### a. Poliomiélitis (VPI)

**Vacunación a los 6 años:** Se administrará vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados a los 2, 4 y 11 meses cuando alcancen la edad de 6 años. Los que recibieron la vacunación a los 2, 4, 6 y 18 meses (4 dosis en total) recibirán dTpa sin VPI a los 6 años de edad.

### b. Difteria, tétanos, tosferina (dTpa, Td)

**Prenatal (dTpa):** Una dosis de dTpa en cada embarazo a partir de la 27 semana de gestación, pero preferentemente en la semana 27 o 28.

**Vacunación sistemática a los 6 años:** Se administrará vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados a los 2, 4 y 11 meses cuando alcancen la edad de 6 años. Los vacunados a los 2, 4, 6 y 18 meses (4 dosis en total) recibirán una dosis de dTpa.

**Vacunación en personas adultas (Td):** Verificar el estado de vacunación previo antes de iniciar o completar una pauta de primovacuna con Td en personas adultas. El contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, se utilizará para revisar el estado de vacunación y, en caso necesario, se vacunará con Td hasta completar 5 dosis. Se administrará una dosis de Td en torno a los 65 años a las personas que recibieron 5 dosis durante la infancia y la adolescencia.

### c. Sarampión, rubéola y parotiditis (triple vírica, TV)

Se aprovechará el contacto con los servicios sanitarios, incluyendo los de prevención de riesgos laborales, para revisar el estado de vacunación. Se recomienda la vacunación en personas sin historia documentada de vacunación nacidas en España a partir de 1970. En caso necesario, se administrarán 2 dosis de TV con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis. En caso de haber recibido una dosis con anterioridad se administrará solo una dosis de TV.

Está contraindicada la vacunación de embarazadas y personas inmunodeprimidas.

### d. Hepatitis B (HB)

**Vacunación en la infancia:** Se vacunará a los 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada. Se vacunará con pauta 0, 2, 4 y 11 meses a los hijos/as de madres con AgHBs positivo. Se administrará la primera dosis en las primeras 24 horas de vida junto con la administración de inmunoglobulina anti-HB.

**Vacunación en adolescentes y jóvenes:** En personas no vacunadas con anterioridad, hasta los 18 años de edad, se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

### e. Enfermedad meningocócica

**Vacunación a los 4 meses (MenC):** Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con 1 dosis (4 meses) o 2 dosis (2 y 4 meses de edad).

**Vacunación a los 12 años (MenACWY):** Se administrará 1 dosis a los adolescentes de 12 años de edad que no hayan recibido una dosis de MenACWY después de los 10 años de edad.

**Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años (MenACWY):** La captación y vacunación de los adolescentes hasta los 18 años de edad se realizará de manera progresiva.

#### Más información en:

• <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/adolescentes-meningo/home.htm>

### f. Varicela (VVZ)

**Vacunación en la adolescencia:** En adolescentes que no refieran antecedentes de haber pasado la enfermedad y no se hayan vacunado, se administrarán 2 dosis de VVZ separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis (preferiblemente 8 semanas) o se completará la pauta si se ha recibido una sola dosis con anterioridad.

**Vacunación en personas adultas:** En personas sin evidencia de inmunidad a la varicela en la

población adulta\* se realizará determinación serológica (IgG). En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas (preferiblemente 8 semanas). La recepción previa de 2 dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad. \*criterios de evidencia de inmunidad a la varicela en la población adulta: documentación de vacunación con dos dosis, antecedentes de varicela, historia de herpes zóster o confirmación serológica (IgG positiva).

#### Más información en:

• [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)

Está contraindicada la vacunación en embarazadas y personas inmunodeprimidas.

### g. Virus del Papiloma Humano (VPH)

**Vacunación a los 12 años:** Solo a las niñas. Se administrarán 2 dosis con una separación de al menos 5-6 meses (según vacuna utilizada).

**Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años:** Vacunar solo a las mujeres no vacunadas, o vacunadas parcialmente, con anterioridad. Si se inicia la vacunación a partir de los 15 años se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1-2, 6 meses (según vacuna utilizada). Se completará la pauta en función de la edad de la primera dosis.

### h. Enfermedad meningocócica

**Vacunación en mayores (VN):** Se recomienda la vacunación frente a neumococo a partir de los 65 años de edad.

#### Más información en:

• [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)

### i. Gripe

**Prenatal:** En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

#### Más información en:

• [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)

**Vacunación en mayores:** Se recomienda la vacunación con una dosis durante la campaña anual a las personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años de edad.

#### Más información en:

• [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)  
• <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>

#### Más información sobre vacunación infantil en:

• <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/documentos-tecnicos.htm>

#### Más información sobre vacunación en población adulta en:

• [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)

#### Referencias:

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario de Vacunación a lo largo de toda la vida. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion\\_Todalavida.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf)  
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendarios de Vacunación en las Comunidades Autónomas. Acceso marzo 2021. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario\\_CCAA.htm](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario_CCAA.htm)

# adolescere

Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia



**sema**

Sociedad Española de Medicina  
de la Adolescencia