

Doctor, ¿tiene cinco minutos?

Sección a Cargo de Miriam Tonietti^a y Bettina Viola^b

Evolution of nutritional management in children with cystic fibrosis – a narrative review

Evolución del manejo nutricional en niños con fibrosis quística - una revisión narrativa

Smith C, Lowdon J, Noordhoek J, et al. *J Hum Nutr Diet.* 2024;37(3):804-814. doi: 10.1111/jhn.13298. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38664916.

La fibrosis quística (FQ) es una condición heredada en forma recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), un canal aniónico que conduce iones de cloro y bicarbonato. Aunque la enfermedad pulmonar es la causa principal de morbi-mortalidad, se asocian numerosas manifestaciones extra-pulmonares como la insuficiencia pancreática exócrina, la diabetes y la enfermedad hepática relacionada a la FQ. El manejo de esta enfermedad requiere de un enfoque multidisciplinario. Es bien reconocido el impacto del estado nutricional sobre la función pulmonar. El tratamiento sintomático ha progresado enormemente en las últimas décadas; incluye terapias de reemplazo con enzimas pancreáticas, potentes antibióticos anti-Pseudomona, fisioterapia y más recientemente la introducción de moduladores de la función del CFTR que han resultado en el cambio de paradigma en el tratamiento, desde tratar complicaciones al tratamiento de la falla genética directamente.

En relación con los efectos de los moduladores sobre el estado nutricional se observa en el corto plazo mejoría en el índice de masa corporal (IMC). En lactantes se han observado beneficios en el estado nutricional desde el inicio de su uso en niños pequeños. Los mecanismos que producen estas mejoras nutricionales no se han develado totalmente, pero parecen multifactoriales, con una reducción del gasto energético de reposo, aumento del apetito e ingesta, reducción de la malabsorción grasa y disminución de la inflamación intestinal. Estos celebrados cambios producidos por los moduladores acarrearán también nuevos desafíos; muchos pacientes están experimentando incrementos significativos del peso, algunos en categorías de obesidad.

Históricamente, la FQ se ha caracterizado por la desnutrición; sin embargo, el perfil nutricional está cambiando. El Registro Americano de Fibrosis Quística (US CF Foundation Patient Registry) ha demostrado un dramático descenso del bajo peso entre los años 2000 y 2019, con un incremento paralelo significativo en las tasas de sobrepeso y obesidad.

a. Médica pediatra especialista en nutrición. Ex Jefa de Sección Nutrición, HNRG

b. Médica pediatra. Hospital de Día Polivalente, HNRG

Por lo tanto, los principios históricos dietarios basados en dietas altas en calorías (120 a 200% de las ingestas recomendadas) y altas en grasas (35-40% del valor calórico total) deben ser revisadas e individualizadas para adaptarse a las nuevas condiciones nutricionales y tomando en cuenta la importancia de la dieta en las nuevas comorbilidades relacionadas a la mejoría de la expectativa de vida: la salud cardiovascular, cáncer gastrointestinal, entre otras.

Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial

Alirocumab en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigota: un ensayo clínico aleatorizado

Santos R, Wiegman A, Caprio S, et al. JAMA Pediatr. 2024;178(3):283-293. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.6477. PMID: 38315470; PMCID: PMC10845038.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es un desorden autosómico dominante que afecta aproximadamente 1 en 313 individuos y se caracteriza por niveles muy elevados de concentración de la fracción del colesterol del LDL (lipoproteína de baja densidad). Si los pacientes no son tratados pueden desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica temprana. Las guías de la American Heart Association y del American College of Cardiology definen como aceptables niveles de colesterol de LDL < 110 y recomiendan la iniciación del tratamiento con estatinas a partir de los 8 años. Actualmente la Sociedad Europea de Aterosclerosis Pediátrica recomienda una reducción del LDL-C a menos de 130 mg% en pacientes a partir de los 10 años o, idealmente una reducción del 50% del valor basal en los pacientes a partir de los 8 años. Además de estatinas, otros agentes hipolipemiantes se han propuesto como tratamiento adyuvante como el ezetimibe, las resinas secuestrantes de ácidos biliares, o para aquellos pacientes intolerantes a las estatinas. Sin embargo, algunos pacientes no logran alcanzar los objetivos y reducir el riesgo cardiovascular.

Recientes desarrollos terapéuticos incluyen a los inhibidores de la PCSK9 (proteína subtilisina kexina convertasa tipo 9), una proteasa que promueve la degradación del receptor del LDL, responsable del aclaramiento del exceso de LDL-C de la sangre. El Alirocumab es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe la PCSK9 circulante; este fármaco ha resultado eficaz en reducir los niveles de LDL en adultos con hiperlipidemia administrándose solo o en combinación con otros hipolipemiantes.

a. Médica pediatra especialista en nutrición. Ex Jefa de Sección Nutrición, HNRG

b. Médica pediatra. Hospital de Día Polivalente, HNRG

En este estudio se randomizaron 153 pacientes (2:1), con una media de edad de 12.9 años (8-17), 56.9% mujeres, para recibir Alirocumab subcutáneo una vez cada 2 o 4 semanas o placebo durante 24 semanas. Después de ese período doble ciego, los pacientes podían recibir Alirocumab en un período abierto por 80 semanas. El Alirocumab demostró reducciones significativas del LDL-C y otros parámetros lipídicos a las 12 y 24 semanas. Sólo dos pacientes con Alirocumab presentaron efectos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento, sin otras diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre ambas ramas de tratamiento. Los autores concluyen que el Alirocumab administrado una vez cada 2 o 4 semanas puede resultar útil para reducir los niveles de LDL-C y otros parámetros lipídicos en pacientes pediátricos con HFH e inadecuadamente controlados con estatinas.

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists—A Potential New Medication for Pediatric Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

Agonistas del receptor del péptido Glucagon like - Una potencial nueva medicación para la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática esteatósica

Choi E, Ramirez Tovar A, He Z, et al. Children (Basel). 2024;11(3):275. doi: 10.3390/children11030275. PMID: 38539310; PMCID: PMC10969291.

La disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática esteatósica (MASLD) es la enfermedad hepática más frecuente en niños y de no tratarse puede progresar a la cirrosis y falla hepática. En EE. UU., se reporta una prevalencia del 24 al 26% de esteatosis en una cohorte de adolescentes entre los 12 a 18 años participantes de la Encuesta de Nutrición y Salud (NHANES). De ellos, casi un 90% reunieron los criterios de MASLD.

Entre los niños con obesidad, la prevalencia de MASLD aumenta hasta el 29-38%, y está asociada a las características del síndrome metabólico, insulino-resistencia, diabetes 2 y enfermedad cardiovascular. La MASLD tiene un fuerte componente genético, pero interactúa con exposiciones ambientales que resultan en resistencia a la insulina y obesidad. Actualmente no se cuenta con farmacoterapia para uso en la población pediátrica con MASLD y lamentablemente, los cambios en el estilo de vida exclusivamente no alcanzan para lograr su reversión. En adultos con diabetes 2, los agonistas del receptor de GLP1 (análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón) han demostrado efectos positivos a través de la reducción del apetito y la consecuente pérdida de peso, reducción de la masa grasa subcutánea y visceral, reducción del riesgo cardiovascular a través de sus mecanismos antiinflamatorios.

a. Médica pediatra especialista en nutrición. Ex Jefa de Sección Nutrición, HNRG

b. Médica pediatra. Hospital de Día Polivalente, HNRG

En este trabajo los autores comunican los datos preliminares de los efectos de los análogos del receptor de GLP1 (GLP-1 RAs) sobre marcadores de MASLD en un estudio retrospectivo sobre una muestra final de nueve pacientes, entre 14 y 20 años, de la base electrónica de datos del Children's Healthcare of Atlanta con Diabetes 2, que cumplieran con los criterios de inclusión: diagnóstico de diabetes o prediabetes tratados en los 12 meses previos con GLP-1 RAs, con niveles de transaminasas elevadas por más de 2 veces el valor de referencia (>50 u/L en varones y 44 u/L en mujeres), indicando la presencia de MASLD. Se observaron los cambios promedios entre los datos basales y del seguimiento para transaminasas (ALT), hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y el índice de masa corporal (IMC). La HbA1c disminuyó 2.2 puntos, el IMC 2.4 puntos y ALT 98 puntos en promedio. Hubo una mayor reducción en ALT y la HbA1c comparado con el IMC, lo que sugiere que la mejoría en la MASLD resulta también de otros factores independientemente del peso.

Estos datos en este estudio preliminar demuestran el potencial de los GLP-1 RAs en el manejo de la disfunción metabólica asociada a la esteatosis hepática; por lo tanto, son necesarios estudios prospectivos aleatorizados y controlados para confirmar estos resultados.

Obesogens in Adolescence: Challenging Aspects and Prevention Strategies

Obesógenos en la adolescencia: aspectos desafiantes y estrategias de prevención

Nicolaou M, Toumba M, Kythreotis A, et al. *Children (Basel)*. 2024;11(5):602. doi: 10.3390/children11050602. PMID: 38790597; PMCID: PMC11120186.

La obesidad infanto-juvenil se ha convertido en una epidemia global, con incrementos significativos en su prevalencia en las últimas décadas. En 2019, la Federación Mundial de Obesidad estimó que para 2025, alrededor de 390 millones niños y adolescentes tendrán sobrepeso y 206 millones tendrán obesidad con un incremento esperado para 2030 a 254 millones.

Más allá del consumo calórico excesivo, el aumento de la inactividad física y el sedentarismo, recientes investigaciones señalan el rol de los químicos disruptores endócrinos en la patogénesis de la obesidad. La Sociedad Americana de Endocrinología los define como químicos externos que pueden remedar, bloquear o interferir con la función fisiológica de las hormonas. Un subgrupo de estos químicos, conocidos como obesógenos, tendría un importante rol en la patogenia de la obesidad, especialmente cuando la exposición tiene lugar durante las ventanas críticas del desarrollo.

a. Médica pediatra especialista en nutrición. Ex Jefa de Sección Nutrición, HNRG

b. Médica pediatra. Hospital de Día Polivalente, HNRG

Entre los más conocidos disruptores químicos obesógenos figuran el bisfenol A, los ftalatos, dioxinas, tributilina, perclorato, sustancias per y polifluorilalquílicas, etc, entre otros.

Uno de los mecanismos mejor estudiados a través del cual los obesógenos ejercen su efecto es el de la activación del receptor gamma del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), que es un receptor nuclear que unido a sus ligandos juega un rol crucial regulando funciones celulares relacionadas al metabolismo e inflamación y que se encuentra predominantemente en el tejido adiposo regulando la expresión de genes que controlan la proliferación y diferenciación adipocitaria, el almacenamiento de energía y la insulino-sensibilidad.

Recientemente se ha demostrado otro efecto de los disruptores químicos a través de disturbios en la microbiota intestinal; está bien establecida la asociación entre el microbioma intestinal y la obesidad. Además, se han descripto modificaciones epigenéticas resultantes de la exposición a disruptores obesógenos.

En conclusión, este artículo subraya la urgente necesidad de considerar un abordaje holístico para combatir la obesidad infantil considerando la naturaleza multifactorial de esta condición y el rol crítico que tienen algunos factores ambientales como son los químicos obesógenos.

a. Médica pediatra especialista en nutrición. Ex Jefa de Sección Nutrición, HNRG

b. Médica pediatra. Hospital de Día Polivalente, HNRG