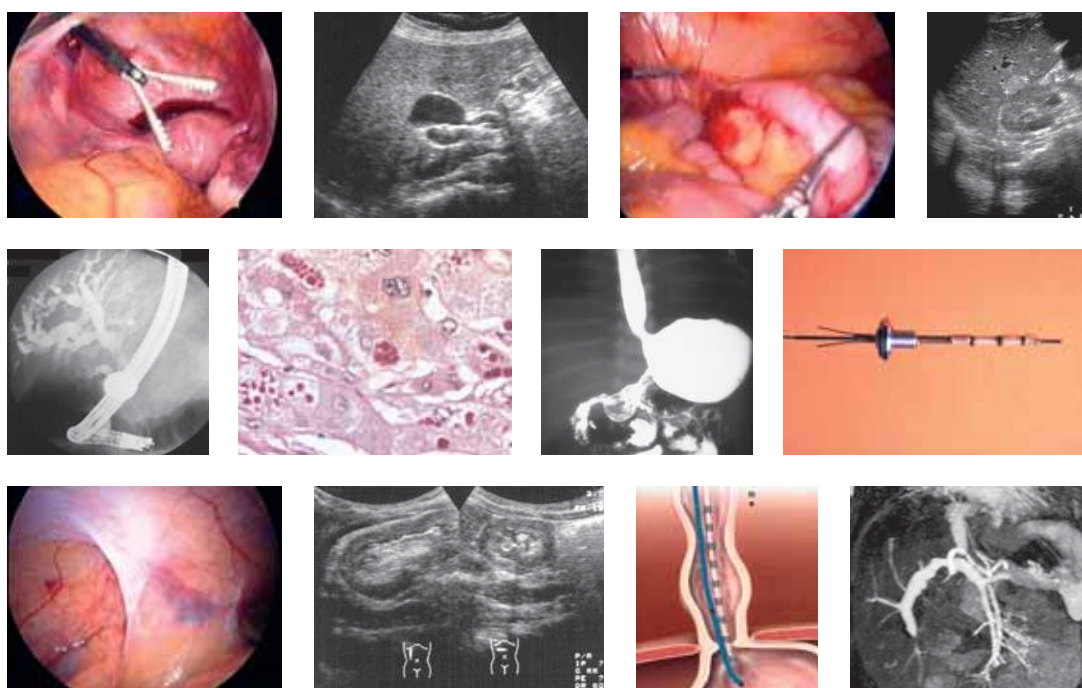


TRATADO DE gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la **SEGHNP**



EDITORES

F. Argüelles Martín • M.D. García Novo • P. Pavón Relinchón
E. Román Riechmann • G. Silva García • A. Sojo Aguirre



SEGHNP
SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

TRATADO DE
gastroenterología,
hepatología y nutrición
pediátrica aplicada
de la **SEGHNP**

EDITORES

F. Argüelles Martín • M.D. García Novo • P. Pavón Relinchón
E. Román Riechmann • G. Silva García • A. Sojo Aguirre

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2010 Ergon

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-8473-891-6

Depósito Legal: M-38767-2010

Autores

Acuña Quirós, M^a Dolores

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Aguilar Santana, Ione

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

Álvarez-Coca González, Javier

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Argüelles Arias, Ana M^a

Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Argüelles Arias, Federico

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Argüelles Martín, Federico

Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Armas Ramos, Honorio

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Arranz Sanz, Eduardo

Área de Pediatría e Inmunología e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

Aznal Sainz, Elena

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Balmaseda Serrano, Elena

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Barrena Delfa, Saturnino

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Barrio Merino, Alfonso

Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

Barrio Torres, Josefa

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Bartolomé Porro, Juan Manuel

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia.

Bautista Casasnovas, Adolfo

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Bélanger-Quintana, Amaya

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Bernardo Ordiz, David

Área de Pediatría e Inmunología e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

Blasco Alonso, Javier

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Málaga

Bodas Pinedo, Andrés

Unidad de Gastroenterología. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Bousoño García, Carlos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Bueno Recio, Javier

Unidad de Trasplante Hepático Infantil. Servicio de Cirugía Pediátrica y Gastroenterología y Hepatología Infantil. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Cabo Valdés, José Antonio

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Calabuig Sánchez, Miguel

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital General Universitario. Valencia

Calvo Morón, Cinta

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Calvo Romero, Carmen

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Calzado Agrasot, M^a Ángeles

Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia

Camarena Grande, M^a Carmen

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Camarero Salces, Cristina

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Cambil Molina, Teresa

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Carnicer de la Pardina, Jesús

Servicio de Pediatría. Hospital de la Sta. Creu i S. Pau. Barcelona

Carrasco Rangel, Manuel

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Castell Monsalve, Javier

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Castro Márquez, Cristina

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Castro Montaña, Juan

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Caunedo Álvarez, Angel

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Chaves Pecero, Francisco

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Cilleruelo Pascual, M^a Luz

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Clemente Yago, Fernando

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario. Alicante

Codoceo Alquinta, Rosa

Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Codoñer Franch, Pilar

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Dalmau Serra, Jaime

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia

De Diego, M.

Cirugía Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

De la Vega Bueno, Angela

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

De Manueles Jiménez, Julio

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

De Mingo Misena, Lucas

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Díaz Fernández, Carmen

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Díaz Martín, Juan José

Servicio de Pediatría. Hospital "San Agustín". Avilés. Asturias

Donat Aliaga, Ester

Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia

Dorado Ocaña, Manuel Eugenio

Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina de Sevilla. Instituto de Biología del Desarrollo de la Universidad. Sevilla

Eizaguirre Sexmilo, Iñaki

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Donostia. San Sebastián

Elias Pollina, Juan

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Escobar Castro, Héctor

Unidad Fibrosis Quística. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Espín Jaime, Beatriz

Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen el Rocío. Sevilla

Espinosa Góngora, Rocío

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Fernández Cebrián, Santiago Andrés

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Orense

Fernández Fernández, Sonia

Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Madrid

Fernández Sánchez, Alfonso

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Ferrer González, Juan Pablo

Servicio de Pediatría. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General de Requena. Valencia

Ferrer Lorente, Belén

Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Alaquás. Valencia

Frauca Remacha, Esteban

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fuentes Lugo, Daniel

Facultad de Ciencias de la Salud, UNACAR, México

García Burriel, José Ignacio

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario. Vigo

García Menor, Emilia

Sección de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

García Novo, María Dolores

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

García Rodríguez, Carlos

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Orense

Garrote Adrados, José Antonio

Área de Pediatría e Inmunología e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid

Gil Ortega, David

Unidad de Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Gilbert Pérez, Juan José

Sección de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Gil-Vernet, José María

Cirugía Pediátrica. Unidad de Motilidad y Fisiología digestiva. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Giménez Abadía, Marcos Antonio

Unidad de Gastroenterología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Gómez López, Lilian

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Sant Joan de Déu - Clínic. Barcelona

González Escudero, María del Rosario

Sección de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

González Fernandez, Rafael

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Granero Cendon, Rocío

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Gutiérrez Junquera, Carolina

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

Heredia González, Soledad

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Hernández Oliveros, Francisco

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Herrerías Gutiérrez, Juan Manuel

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Hierro Llanillo, Loreto

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Infante Pina, Dámaso

Unidad de Trasplante Hepático Infantil.
Servicio de Cirugía Pediátrica y
Gastroenterología y Hepatología Infantil.
Hospital Universitario Materno-Infantil
Vall d'Hebron. Barcelona

Irastorza Terradillos, Iñaki Xarles

Unidad de Gastroenterología y
Nutrición Pediátricas. Servicio de
Pediatria. Hospital de Cruces.
Barakaldo. Bilbao

Jané Santamaría, Margarita

Servicio de Gastroenterología. Hospital
de Nens. Barcelona.

Jara Vega, Paloma

Servicio de Hepatología y Trasplante
Hepático Infantil. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

Jiménez Gómez, Jesús

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición infantil.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Jiménez-Castellanos Ballesteros, Rocío

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Juste Ruiz, Mercedes

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario San
Juan. Alicante

Lama More, Rosa A.

Unidad de Nutrición Infantil y
Metabolopatías. Servicio de
Gastroenterología y Nutrición
Pediátrica. Hospital Universitario
La Paz. Madrid

Lambruschini Ferri, Nilo

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Infantil Sant Joan de Déu -
Clinic. Barcelona

Leis Trabazo, Rosaura

Unidad de Investigación en Nutrición y
Desarrollo Humano de Galicia.
Departamento de Pediatría. Hospital
Clínico Universitario. Santiago de
Compostela

Llorente de la Fuente, Ana M^a

Sección de Cuidados Intensivos
Pediátricos. Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid

López Casado, Miguel Ángel

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Materno Infantil Universitario
Virgen de las Nieves. Granada.

López Santamaría, Manuel

Departamento de Cirugía Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

López-Alonso, Manuel

Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario Virgen
del Rocío. Sevilla

Madruga Acerete, Diana

Servicio de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid

Maldonado Lozano, José

Departamento de Pediatría. Facultad
de Medicina. Universidad de Granada

Maluenda Carrillo, Carlos

Unidad de Gastroenterología. Servicio
de Pediatría, Hospital Clínico San
Carlos. Madrid

Manrique Moral, Oscar

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital General Universitario.
Alicante

Manzaneros López-Manzaneros, Javier

Sección de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica. Hospital
Universitario 12 de Octubre.
Madrid

Marco Hernández, Manrique

Servicio de Pediatría. Hospital Central
de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Martín de Carpi, Javier

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Infantil Sant Joan de Déu -
Clinic. Barcelona

Martín Orte, Emilio

Servicio de Gastroenterología. Hospital
de Nens. Barcelona.

Martín Martínez, Benjamín

Unidad de Gastroenterología y
Nutrición Infantil. Consorci Sanitari
de Terrassa. Hospital de Terrassa.
Barcelona

Martínez Costa, Cecilia

Sección de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico
de Valencia

Martínez Gómez, M^aJosé

Sección de Gastroenterología y
Nutrición. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid

Martínez-Pardo Casanova, Mercedes

Unidad de Enfermedades Metabólicas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid

Marugán de Miguelsanz, José Manuel

Sección de Gastroenterología y
Nutrición Infantil. Hospital Clínico
Universitario de Valladolid.

Mearin Manrique, María Luisa

Departamento de Pediatría. Centro
Médico Universitario de Leiden y
Universidad Libre de Ámsterdam,
Holanda

Medina Benítez, Enrique

Sección de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Méndez Bustelo, María José

Unidad de Investigación en Nutrición y
Desarrollo Humano de Galicia.
Departamento de Pediatría. Hospital
Clínico Universitario. Santiago de
Compostela.

Millán Jiménez, Antonio

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Universitario Virgen de
Valme. Sevilla

Monasterio Corral, Lydia

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario de
Santiago de Compostela

Moráis López, Ana B.

Unidad de Nutrición Infantil y
Metabolopatías. Servicio de
Gastroenterología y Nutrición
Pediátrica. Hospital Universitario La
Paz. Madrid

Moreno Villares, José Manuel

Departamento de Pediatría. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Moreno Aznar, Luis A.

Escuela Universitaria de Ciencias de la
salud. Universidad de Zaragoza

Moya Jiménez, María José

Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Universitario Virgen del
Rocío. Sevilla

Muñoz Codoceo, Rosana

Sección de Gastroenterología y
Nutrición. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid

Muñoz-Bartolo, Gemma

Servicio de Hepatología y Trasplante
Hepático Infantil. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

Nadal Ortega, José María

Unidad de Gastroenterología Infantil.
Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Navas López, Víctor

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Materno Infantil. Málaga

Ochando Perales, Gemma

Unidad de Paidopsiquiatría. Hospital
Infantil La Fe. Valencia.

Oliván de Cacho, María Jesús

Servicio de Pediatría. Hospital San
Jorge. Huesca.

Olivares Arnal, Pedro

Departamento de Cirugía Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Oliveros Leal, Liliana

Unidad de Nutrición Clínica. Hospital
Universitario 12 de Octubre. Madrid

Ollero Fresno, Juan Carlos

Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario Niño
Jesús. Madrid

Oltra Benavent, Manuel

Unidad Gastroenterología Pediátrica.
Hospital Francesc de Borja. Gandía.
Valencia

Ortega Páez, Eduardo

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Materno Infantil Universitario
Virgen de las Nieves. Granada.

Ortigosa del Castillo, Luis

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de
Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Ortiz Septien, Isabel

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Universitario. Elda. Alicante

Pavón Belinchón, Pilar

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Clínico Universitario de
Santiago de Compostela

Pedró Giner, Consuelo

Sección de Gastroenterología y
Nutrición. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid

Peláez Mata, David

Servicio de Cirugía Pediátrica.
Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Peña Quintana, Luis

Unidad de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital
Universitario Materno-Infantil. Las
Palmas de Gran Canaria

Pereda Pérez, Antonio

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica.
Hospital Infantil La Fe.
Valencia

Pérez Fernández, Francisco Miguel

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición infantil.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Pérez Solís, David

Servicio de Pediatría. Hospital
"San Agustín". Avilés. Asturias.

Pinillos Pison, Sergio

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Infantil Sant Joan de
Déu - Clinic. Barcelona

Polanco Allué, Isabel

Servicio de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

Polo Martín, Pedro

CP Barrio Luz. Unidad de Pediatría.
Departamento de Salud 09.
Universidad Cardenal Herrera-CEU.
Valencia

Polo Miquel, Begoña

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica. Hospital
Infantil La Fe. Valencia

Prieto Bozano, Gerardo

Servicio de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

Quero Acosta, Libia

Sección de Gastroenterología
Pediátrica. Hospital Universitario
Virgen Macarena. Sevilla

Ramos Espada, José Manuel

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Complejo Hospitalario Universitario.
Vigo

Ramos Polo, Eduardo

Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario Central de Asturias.
Oviedo

Recio Gallardo, Salvador

Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario Virgen
Macarena. Sevilla

Remacha Sevilla, Angel F.

Servicio de Pediatría. Servicio de
Hematología. Hospital de la Sta.
Creu i S. Pau. Barcelona

Ribes Koninckx, Carmen

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica.
Hospital Infantil La Fe. Valencia

Rivera Domínguez, Amparo

Servicio Radiodiagnóstico. Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla

Rodríguez de Quesada Tello, Blas

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital
Universitario Virgen Macarena.
Sevilla

Rodríguez Reynoso, María Fernanda

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición infantil.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Rodríguez Téllez, Manuel

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Román Riechmann, Enriqueta

Unidad de Gastroenterología
Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Puerta de
Hierro-Majadahonda. Madrid

Romero González, Julio

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Materno Infantil
Universitario Virgen de las Nieves.
Granada.

Rosell Camps, Antonio

Unidad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Universitario Son Dureta.
Palma de Mallorca

Ruiz Moreno, Mercedes

Servicio de Pediatría,
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Salamanca Fresno, Luis

Departamento de Cirugía Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid

Salcedo Lobato, Enrique

Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario de Getafe.
Madrid

Sánchez Ruiz, Francisco

Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición infantil.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba

Sánchez-Valverde, Félix

Sección de Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital Virgen
del Camino. Pamplona

Sebastián Planas, Mercedes

Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Madrid

Sierra Salinas, Carlos

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Málaga

Silva García, Gustavo

Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Sojo Aguirre, Amaia

Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bilbao

Solar Boga, Alfonso

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña

Suárez Cortina, Lucrecia

Unidad de Gastroenterología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Tojo Sierra, Rafael

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Tormo Carnicé, Ramón

Unidad de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Tovar Larrucea, Juan A.

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Tuduri Limousin, Iñigo

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Urruzuno Tellería, Pedro

Sección de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Varea Calderón, Vicente

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Sant Joan de Déu - Clinic. Barcelona

Venturi Monteagudo, Carla Faviola

Unidad de Trasplante Hepático Infantil. Servicio de Cirugía Pediátrica y Gastroenterología y Hepatología Infantil. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Vilar Escrigas, Pere

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Sant Joan de Déu - Clinic. Barcelona

Villanueva Jeremías, Amelia

Pediatría de Atención Primaria. Centro de Salud O Pino y Touro. Santiago de Compostela

Vinuesa Salgueiro, José Antonio

Unidad de Pruebas Digestivas. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vitoria Miñana, Isidro

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva. Valencia

Zurita Molina, Amado

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Prólogo

Es un gran motivo de orgullo y satisfacción poder prologar el *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*, promovido y coordinado, con muy buen criterio y acierto, por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2004-2008, presidida por el Dr. D. Federico Argüelles Martín junto con los Dres. D. Gustavo Silva García, Dña. Pilar Pavón Belinchón, Dña. Enriqueta Román Riechmann, Dña. Dolores García Novo y Dña. Amaia Sojo Aguirre.

El gran desarrollo de la Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en los últimos años, ha hecho necesario la publicación en castellano de este Tratado en el que se recogen los últimos conocimientos y avances de las diferentes áreas, recopilados y escritos por especialistas en las distintas materias.

El trabajo y el esfuerzo realizado por los coordinadores ha sido duro, desde la programación de los diferentes capítulos, la elección de los autores, las normas de edición y todas las vicisitudes que conlleva el poder ser realidad el presente Tratado.

El libro ha sido dividido en los tres grandes bloques de Gastroenterología, de Hepatología y de Nutrición Pediátrica de nuestra especialidad, a su vez subdivididos en seis apartados (desarrollo y fisiología del aparato digestivo, semiología de las enfermedades gastrointestinales, patología digestiva clasificada por órganos –esófago y estómago, intestino, páncreas e hígado–, tratamiento nutricional de las enfermedades gastrointestinales, tratamiento farmacológico y técnicas digestivas) y en 89 capítulos perfectamente ordenados, estructurados y entrelazados.

Los autores de los capítulos, en su mayoría miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, de reconocido prestigio profesional y con una gran experiencia en los temas asignados, han unido a la profundidad científica la lectura didáctica, acompañada de una excelente iconografía, muy de agradecer para los lectores.

La edición ha sido cuidadosamente realizada, como nos tiene acostumbrados la Editorial Ergon.

Estoy seguro que la acogida, como ha sucedido con el “Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica” también promovido por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, será muy buena no sólo en el territorio español sino en todos los países de habla hispana con los que nos sentimos profundamente unidos, que obligará a ediciones posteriores.

Sin lugar a dudas, este “Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica” cubre un espacio que desde hace tiempo se estaba demandando, siendo un libro de obligado estudio y de consulta para todos los profesionales interesados en las Áreas de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Todos los miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica nos felicitamos por esta magnífica obra, agradeciéndoles tanto a los coordinadores como a los autores el trabajo realizado. El Tratado nos será de gran utilidad en nuestra práctica clínica habitual, demostrando que los profesionales que trabajan por la salud de los pacientes pediátricos en este sector de la medicina, adquieren cada día el compromiso profesional con sus pacientes, así como la divulgación del conocimiento, objetivos primordiales de nuestra Sociedad.

Luis Peña Quintana

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

*Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas
Presidente de la Sociedad Española de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica*

Índice

SECCIÓN 1. DESARROLLO Y FISIOLÓGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

COORDINADORA: Amaia Sojo

1.1.	Desarrollo del aparato digestivo	1
	<i>M.E. Dorado Ocaña, F. Argüelles Martín</i>	
1.2.	El sistema inmune del tracto digestivo y mecanismos de inflamación	11
	<i>E. Arranz, D. Bernardo, J. Antonio Garrote</i>	
1.3.	Hormonas gastrointestinales y neurotransmisores	21
	<i>E. Donat Aliaga, M. Oltra Benavent</i>	
1.4.	Fisiología de la motilidad intestinal	33
	<i>A. Barrio Merino, M. Sebastián Planas, E. Salcedo Lobato</i>	
1.5.	Aspectos básicos de la absorción y digestión intestinal	43
	<i>M. Juste Ruiz, F. Clemente Yago, I. Ortiz Septien, O. Manrique Moral</i>	

SECCIÓN 2. SEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

COORDINADORA: Amaia Sojo

2.1.	Síndrome de vómitos cíclicos	63
	<i>E. Ramos Polo, M. Marco Hernández, J.J. Díaz Martín</i>	
2.2.	Dolor abdominal agudo y crónico: orgánico, funcional y psicossomático	75
	<i>C. Maluenda Carrillo, G. Ochando Perales, A. Pereda Pérez</i>	
2.3.	Fallo de medro	87
	<i>B. Ferrer Lorente, L. Gómez López, J. Dalmau Serra</i>	
2.4.	Diarrea aguda	93
	<i>C. Calvo Romero, J. M. Marugán de Miguelsanz, J.M. Bartolomé Porro</i>	
2.5.	Diarrea crónica	103
	<i>J.I. García Burriel, J. de Manueles Jiménez, J.M. Ramos Espada</i>	
2.6.	Estreñimiento	111
	<i>M.L. Cilleruelo Pascual, S. Fernández Fernández</i>	
2.7.	Hemorragia digestiva	123
	<i>J.M. Ramos Espada, M. Calabuig Sánchez, J.I. García Burriel, P. Polo Martín</i>	
2.8.	Enteropatía pierde-proteínas	137
	<i>C. Sierra Salinas, J. Blasco Alonso, V. Navas López</i>	
2.9.	Abdomen agudo quirúrgico	145
	<i>R. Espinosa Góngora, L. de Mingo Misena, J.C. Ollero Fresno</i>	

SECCIÓN 3. PATOLOGÍA DIGESTIVA CLASIFICADA POR ÓRGANOS

COORDINADORAS: *Enriqueta Román, Dolores García*

3.1.	Esófago y estómago	
3.1.1.	Anomalías congénitas de esófago y estómago	155
	<i>J. Elías Pollina</i>	
3.1.2.	Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños	163
	<i>H. Armas Ramos, L. Ortigosa Castillo</i>	
3.1.3.	Acalasia y otros trastornos motores	178
	<i>A. Bautista Casanovas</i>	
3.1.4.	Traumatismos, infecciones y esofagitis cáustica	185
	<i>C. Maluenda Carrillo, A. Bodas Pinedo</i>	
3.1.5.	Gastritis y enfermedad ulceropéptica	191
	<i>M.J. Martínez Gómez, C. Camarero Salces</i>	
3.1.6.	Otras patologías gástricas: estenosis pilórica, gastroparesia, vólvulo, cuerpos extraños y bezoares, pólipos	199
	<i>A. Bautista Casanovas, A. Villanueva Jeremías</i>	
3.2.	Intestino	
3.2.1.	Anomalías congénitas del intestino	209
	<i>J.A. Tovar</i>	
3.2.2.	Trastornos de la digestión y absorción genéticos y adquiridos	
3.2.2.1.	Déficit de disacaridasas	216
	<i>P. Pavón Belinchón, L. Monasterio Corral</i>	
3.2.2.2.	Déficit de enteroquinasa	224
	<i>L. Monasterio Corral, P. Pavón Belinchón</i>	
3.2.2.3.	Defectos del transporte	226
	<i>S.A. Fernández Cebrián</i>	
3.2.2.4.	Otros trastornos selectivos de absorción intestinal	236
	<i>C. García Rodríguez</i>	
3.2.3.	Trastornos de la motilidad: síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica	246
	<i>G. Prieto Bozano</i>	
3.2.4.	Enfermedad de Hirschsprung y displasias intestinales	255
	<i>A. Fernández Sánchez, S. Barrena Delfa, L. Salamanca Fresno, P. Olivares Arnal</i>	
3.2.5.	Diarrea infecciosa	267
	<i>E. Román Riechmann, J. Barrio Torres</i>	
3.2.6.	Parasitosis intestinal	279
	<i>M. Jané Santamaría, E. Martín Orte</i>	
3.2.7.	Enfermedad celíaca	284
	<i>I. Polanco Allué, M.L. Mearin Manrique</i>	
3.2.8.	Manifestaciones gastrointestinales de la alergia alimentaria	292
	<i>A. Sojo Aguirre, C. Bousoño García</i>	
3.2.9.	Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios	303
	<i>J. Martín de Carpi, P. Vilar Escrigas</i>	
3.2.10.	Enterocolitis necrotizante neonatal	315
	<i>L. Quero Acosta, F. Argüelles Martín</i>	
3.2.11.	Enfermedad inflamatoria intestinal	325
	<i>D. Fuentes, E. Medina, L. Suárez</i>	

3.2.12.	Síndrome de intestino corto	341
	<i>E. Aznal Sainz, F. Sánchez-Valverde</i>	
3.2.13.	Pólipos intestinales	345
	<i>J. Elías Pollina</i>	
3.2.14.	Manifestaciones gastrointestinales de las enfermedades sistémicas	352
	<i>I. Vitoria Miñana</i>	
3.2.15.	Enteropatías de origen desconocido. Otras enteropatías dependientes de la alimentación parenteral . . .	358
	<i>I.X. Irastorza Terradillos</i>	
3.2.16.	Trasplante intestinal. Indicaciones y complicaciones	369
	<i>F. Hernández Oliveros, M. López Santamaría</i>	
3.3.	Páncreas	
3.3.1.	Anomalías congénitas	381
	<i>A. Rosell Camps</i>	
3.3.2.	Pancreatitis aguda	386
	<i>A. Solar Boga</i>	
3.3.3.	Fibrosis quística	394
	<i>H. Escobar, M.D. García Novo</i>	
3.3.4.	Otras enfermedades hereditarias del páncreas	406
	<i>D. Gil Ortega, M.A. Giménez Abadía, J.P. Ferrer González, J.M. Nadal Ortega</i>	
3.4.	Hígado	
3.4.1.	Valoración de la función hepática	419
	<i>J. Maldonado Lozano</i>	
3.4.2.	Colestasis del recién nacido y del lactante	427
	<i>G. Muñoz-Bartolo, E. Frauca</i>	
3.4.3.	Trastornos del metabolismo de la bilirrubina	445
	<i>J. Jiménez Gómez, F.M. Pérez Fernández, J.J. Gilbert Pérez</i>	
3.4.4.	Hepatopatías de etiología metabólica	454
	<i>A. Bélanger-Quintana, M. Martínez-Pardo Casanova</i>	
3.4.5.	Enfermedad de Wilson	474
	<i>A. de la Vega Bueno</i>	
3.4.6.	Hemocromatosis	480
	<i>J. Carnicer de la Pardina, A.F. Remacha Sevilla</i>	
3.4.7.	Deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina	491
	<i>C. Gutiérrez Junquera, E. Balmaseda Serrano</i>	
3.4.8.	Hepatitis autoinmune. Síndromes de solapamiento	500
	<i>P. Codoñer Franch</i>	
3.4.9.	Colangitis esclerosante primaria	509
	<i>P. Urruzuno Tellería</i>	
3.4.10.	Hepatitis aguda	515
	<i>M.C. Camarena Grande</i>	
3.4.11.	Hepatitis crónica por VHB	525
	<i>P. Jara, L. Hierro</i>	
3.4.12.	Hepatitis crónica C	534
	<i>L. Hierro, P. Jara</i>	
3.4.13.	Hepatopatías medicamentosa y tóxica	542
	<i>A. Zurita Molina</i>	

3.4.14. Fallo hepático agudo	551
<i>M.R. González Escudero, A. Llorente de la Fuente, J. Manzanares López-Manzanares</i>	
3.4.15. Hipertensión portal	570
<i>J. Bueno, C.F. Venturi, D. Infante</i>	
3.4.16. Esteatosis hepática y esteatohepatitis	577
<i>L. Peña Quintana, I. Aguiar Santana, M. Ruiz Moreno</i>	
3.4.17. Tumores hepáticos en el niño	586
<i>E. García Menor, F. Sánchez Ruiz</i>	
3.4.18. Trasplante hepático: indicaciones y complicaciones	591
<i>C. Díaz Fernández, L. Hierro Llanillo</i>	
3.4.19. Enfermedad fibroquística hepática	606
<i>A. Millán Jiménez, G. Silva García</i>	
3.4.20. Enfermedades de la vesícula. Litiasis biliar	612
<i>M.D. Acuña Quirós, J. Álvarez-Coca González</i>	
3.4.21. Técnicas de soporte hepático	621
<i>B. Polo Miquel, M.A. Calzado Agrasot, C. Ribes Koninckx</i>	

SECCIÓN 4. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

COORDINADORA: *Pilar Pavón*

4.1. Valoración nutricional	631
<i>C. Martínez Costa</i>	
4.2. Requerimientos nutricionales	641
<i>B. Martín, L.A. Moreno</i>	
4.3. Técnicas de soporte nutricional	
4.3.1. Nutrición enteral	651
<i>L. Gómez López, N. Lambruschini</i>	
4.3.2. Nutrición parenteral	666
<i>J.M. Moreno Villares</i>	
4.4. Dietoterapia. Aportes nutricionales en situaciones especiales	677
<i>L. Oliveros Leal, C. Pedrón Giner</i>	
4.5. Manejo de los pacientes quirúrgicos. Ostomías	689
<i>R.A. Lama More, A.B. Moráis López, D. Peláez Mata</i>	

SECCIÓN 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

COORDINADOR: *Gustavo Silva*

5.1. Inmunosupresión-inmunomodulación	699
<i>J. Jiménez Gómez, M.F. Rodríguez Reynoso, R. González Fernández</i>	
5.2. Probióticos, prebióticos y simbióticos en patología digestiva	711
<i>L. Peña Quintana, D. Madruga Acerete</i>	
5.3. Tratamiento farmacológico de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal	725
<i>R. Muñoz Codoceo</i>	
5.4. Inhibidores de la secreción ácida gástrica	733
<i>J.J. Díaz Martín, D. Pérez Solís, E. Ramos Polo</i>	
5.5. Terapia de la insuficiencia pancreática	739
<i>S. Heredia, M.J. Oliván</i>	
5.6. Terapia con ácidos biliares	745
<i>J. Romero González, M.A. López Casado, E. Ortega Páez</i>	

SECCIÓN 6. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

COORDINADOR: *Federico Argüelles*

6.1.	Biopsias intestinal, colónica y hepática	755
	<i>B. Espín Jaime</i>	
6.2.	Test del aliento 763	
	<i>R. Tormo Carnicé, D. Infante Pina</i>	
6.3.	Esofagogastroscofia y colonoscopia en pediatría	775
	<i>V. Varea Calderón, S. Pinillos Pison</i>	
6.4.	Cápsula endoscópica en pediatría	781
	<i>F. Argüelles Martín, F. Argüelles Arias, A. Caunedo, JM. Herrerías Gutiérrez</i>	
6.5.	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	787
	<i>B. Espín Jaime, F. Argüelles Arias, F. Argüelles Martín</i>	
6.6.	Técnicas de laboratorio para el estudio de la malbsorción y la insuficiencia pancreática	795
	<i>R. Muñoz, R. Codoceo</i>	
6.7.	Guía para la exploración radiológica del tracto gastrointestinal en pediatría	805
	<i>R. Jiménez-Castellanos Ballesteros, M. Carrasco Rangel</i>	
6.8.	Ecografías hepatobiliar y gastrointestinal en pediatría	813
	<i>A. Rivera Domínguez</i>	
6.9.	Tomografía axial computarizada de abdomen en pediatría	831
	<i>S. Recio Gallardo</i>	
6.10.	RM en gastroenterología pediátrica	843
	<i>J. Castell Monsalve, A.M^a Argüelles Arias</i>	
6.11.	Estudios con radioisótopos	863
	<i>J. Castro Montaño, T. Cambil Molina, C. Calvo Morón, B. Rodríguez de Quesada Tello, F. Argüelles Martín</i>	
6.12.	Manometría ano-rectal. Indicaciones y metodología	875
	<i>M. López-Alonso, J.L. Vinuesa Salgueiro, I. Tuduri, J.A. Cabo</i>	
6.13.	Manometría esofágica	883
	<i>M. Rodríguez Téllez, F. Argüelles Arias, C. Castro Márquez</i>	
6.14.	pHmetría intraesofágica	899
	<i>I. Eizaguirre Sexmilo</i>	
6.15.	Impedanciometría esofágica	905
	<i>M.J. Moya, R. Granero Cendón, J. Antonio Cabo, M. López-Alonso</i>	
6.16.	Técnicas de composición corporal	909
	<i>R. Leis Trabazo, R. Tojo Sierra</i>	
6.17.	Laparoscopia exploradora: indicaciones y técnica	919
	<i>F. Chaves Pecero, J. Asensio García</i>	
6.18.	Electrogastrografía	933
	<i>M. de Diego, J.M. Gil-Vernet</i>	

Desarrollo del aparato digestivo

M.E. Dorado Ocaña, F. Argüelles Martín

INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario del aparato digestivo se inicia al comienzo de la cuarta semana (Fig. 1). Durante este periodo, el extremo craneal del intestino primitivo se encuentra cerrado por la membrana bucofaríngea y su extremo caudal por la membrana cloacal. Como consecuencia del plegamiento céfalo-caudal y lateral que sufre el embrión (Fig. 2), una parte de la cavidad del saco vitelino revestida por endodermo queda incorporada al embrión y conformará el denominado intestino primitivo (Fig. 3). Las otras dos porciones de la cavidad revestida por endodermo, el saco vitelino y la alantoides, permanecen fuera del embrión. La mayoría del epitelio y de las glándulas del intestino primitivo derivan del endodermo. Por su parte el epitelio de los extremos craneal y caudal del tubo digestivo, derivará del ectodermo del estomodeo y el proctodeo respectivamente.

En los mecanismos que acontecen durante el desarrollo embrionario del aparato digestivo, intervienen una serie de factores de gran importancia. De esta forma el (FGF) o factor de crecimiento fibroblástico, participa en la conformación axial anteroposterior temprana, y parece ser que ciertas señales de FGF-4, que proceden del ectodermo y mesodermo adyacentes, estimulan el desarrollo del endodermo. En ésta misma línea las activinas, también contribuyen a la formación del endodermo y determinan la información temporal y espacial, necesaria para el posterior desarrollo del intestino⁽¹⁾.

Los componentes muscular, conjuntivo y otras capas de las paredes del aparato digestivo, derivan del tejido mesenquimal esplácnico que se encuentra rodeando al intestino primitivo. Existen factores mesenquimales, como las proteínas FoxF, que se encargan de la modulación en el desarrollo proliferativo del epitelio endodérmico del tubo digestivo.

En el intestino primitivo podemos distinguir tres porciones: intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. Parece ser, según recientes estudios moleculares, que la participación de los genes Hox y ParaHox, así como las señales SHH, intervienen de forma esencial en el proceso que regula la diferenciación de las distintas porciones del intestino primitivo⁽²⁾.

REGULACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO DEL APARATO DIGESTIVO

Durante el desarrollo del aparato digestivo, se establece una diferenciación regional del primitivo tubo digestivo. Esta diferenciación está mediada por factores de transcripción que se expresan en diferentes regiones del tubo digestivo. De esta forma el factor SOX2 diferencia al esófago y al estómago; el factor PDX1 diferencia al duodeno; el factor CDXC diferencia al intestino delgado y el factor CDXA diferencia al intestino grueso y al recto.

Todo el patrón establecido inicialmente, es estabilizado por las interacciones recíprocas entre el endodermo y el mesodermo esplácnico adyacente al primitivo tubo digestivo.

Las interacciones epiteliomesenquimatosas, se inician por la expresión de SHH o Sonic Hedgehog, a lo largo de la totalidad del primitivo tubo digestivo. Es la expresión de SHH, la que induce una regulación positiva a otros factores mesodérmicos y que determinará el tipo de estructura que se va a formar, ya sea el estómago, el duodeno, el intestino delgado, el intestino grueso y así sucesivamente. De esta forma, en las regiones del límite caudal del intestino medio y en todo el intestino posterior, la expresión de SHH, dará como consecuencia una expresión compleja de los genes HOX en el mesodermo, el cual a su vez inducirá al endodermo a conformar diversos componentes de las regiones del intestino medio y del intestino posterior, como serán las porciones correspondientes al: intestino delgado, ciego, colon y la cloaca.

DERIVADOS DEL INTESTINO ANTERIOR

Del intestino anterior primitivo derivarán: la faringe primitiva y sus derivados, las vías respiratorias inferiores, el esófago y el estómago, la porción duodenal que se encuentra distal a la abertura del colédoco, el hígado y las vías biliares (conductos hepáticos, vesícula biliar y conducto colédoco) y el páncreas.

Desarrollo del esófago

El esófago surge a partir de la porción de intestino anterior que se encuentra situado caudalmente con respecto a la faringe primitiva. Una vez que las estructuras unidas por el

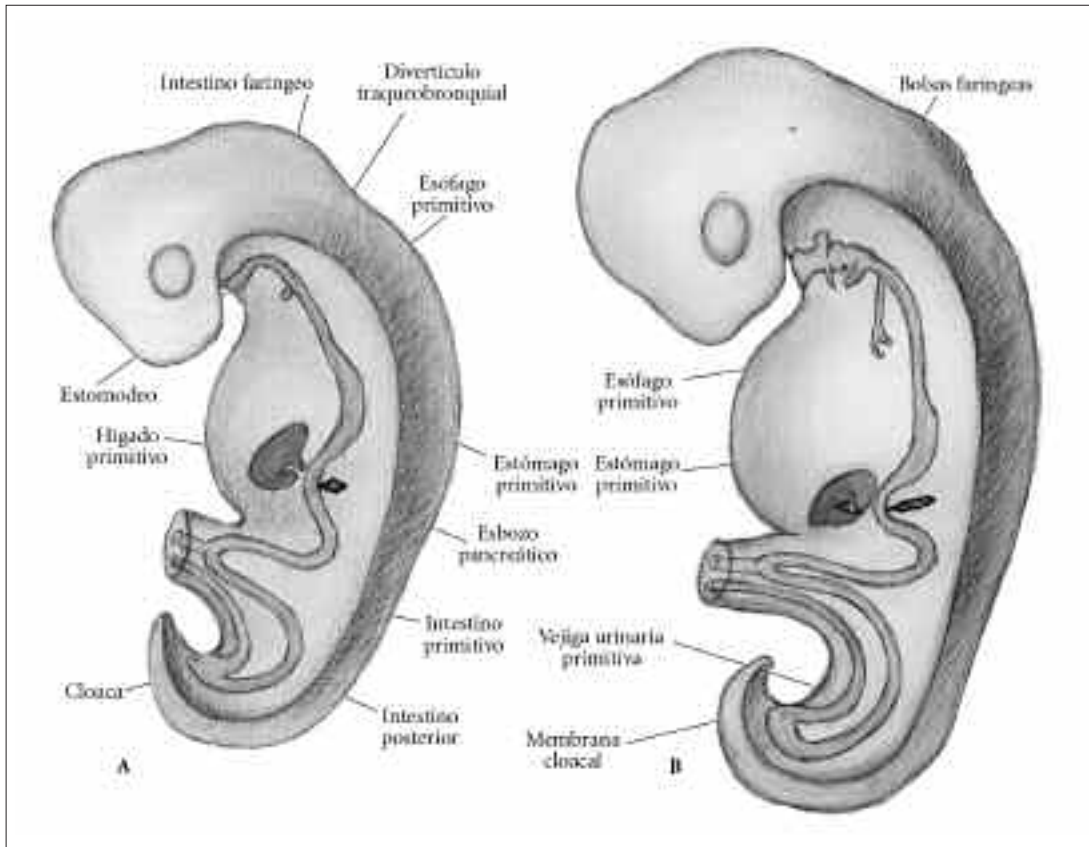


FIGURA 1. Desarrollo embrionario a la 4ª (A) y a la 5ª semana (B). Se observa el proceso de desarrollo del aparato gastrointestinal y sus derivados principales originados de la hoja germinativa endodérmica. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

tabique traqueo-esofágico se separan, podemos apreciar como el primitivo esófago, que es muy corto al principio, se alarga muy rápidamente, como consecuencia del crecimiento y cambio de posición del corazón y de los pulmones⁽³⁾.

Hacia la séptima semana del desarrollo, el esófago alcanza su longitud relativa final. Las estructuras glandulares y su constitución epitelial derivan del endodermo. Durante la proliferación epitelial del esófago primitivo, se puede llegar a obliterar, total o parcialmente la luz del mismo, la cual se volverá a recanalizar de forma definitiva hacia el final de la octava semana del desarrollo.

La constitución muscular estriada del tercio superior del esófago, deriva del mesénquima de los últimos arcos faríngeos. Por su parte, el músculo liso ubicado en el tercio inferior del esófago, deriva del mesénquima esplácnico circundante⁽⁴⁾.

Desarrollo del estómago

Al inicio de la cuarta semana, la porción más distal del intestino anterior presenta una morfología tubular. Hacia la mitad de ésta cuarta semana, aparece una pequeña dilatación en esta estructura tubular que nos indica la ubicación de lo que será el estómago primitivo.

Al principio esta dilatación con forma fusiforme, situada en la porción caudal del intestino anterior, se encuentra orientada en el plano medio, progresivamente el estómago primitivo se va dilatando y ensanchando ventralmente. Durante la quinta y sexta semana, el borde dorsal del primitivo estómago crece más rápidamente que su borde ven-

tral, lo que dará lugar a la aparición de la denominada curvatura mayor del estómago adulto⁽⁵⁾.

Durante el desarrollo del estómago, asistimos a un proceso de dilatación y rotación hasta que adquiere su forma definitiva. El estómago primitivo, sufre una rotación lenta de 90° grados en el sentido de las agujas del reloj sobre su propio eje longitudinal. Posteriormente sufrirá una nueva rotación en el sentido antero-posterior (Fig. 4).

Como consecuencia de estos procesos de rotación, asistimos a los siguientes acontecimientos de importancia en la formación del estómago definitivo:

- Por una parte, el borde que hasta ese momento estaba en disposición ventral, se desplaza hacia la derecha, surgiendo lo que será la curvatura menor del estómago adulto. Asimismo, el borde que estaba en posición dorsal queda desplazado hacia la izquierda, surgiendo lo que será la curvatura mayor del estómago adulto.
- La superficie izquierda del estómago primitivo, se convertirá en la superficie ventral y la superficie derecha se convertirá en la superficie dorsal.
- Previa a la rotación, los extremos craneal y caudal del estómago primitivo, se ubican en el plano medio. Durante los mecanismos de rotación y crecimiento del estómago primitivo, sus porciones craneales se desplazan hacia la izquierda y ligeramente hacia abajo, mientras que sus porciones caudales, se desplazan hacia la derecha y hacia arriba.
- Por último, tras los acontecimientos de rotación, el estómago adquiere ya su posición definitiva, con su eje lon-

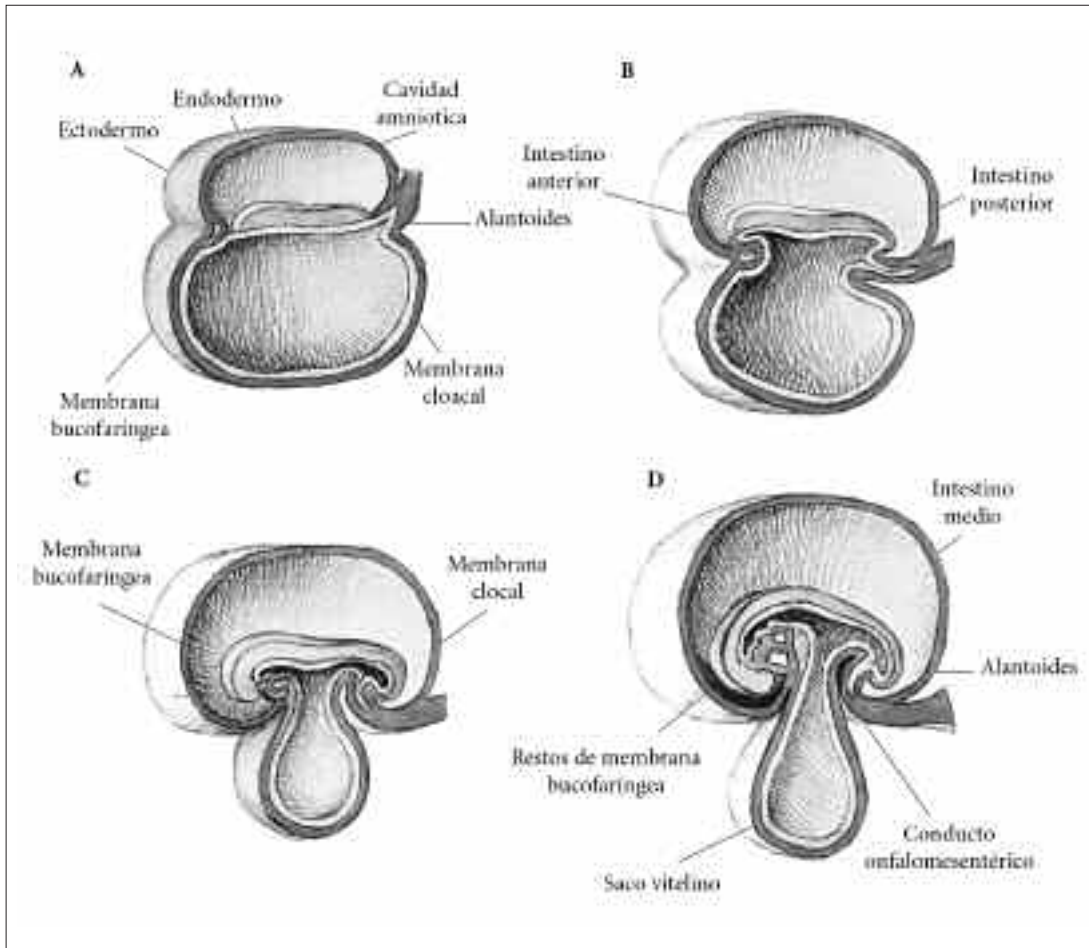


FIGURA 2. Representación de cortes sagitales de embriones en diferentes etapas del desarrollo para mostrar los plegamientos cefalocaudal y lateral, observando la formación del intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. A. Embrión durante el periodo presomítico. B. Embrión durante el periodo de 7 somitas. C. Embrión durante el periodo de 14 somitas. D. Embrión hacia el final del 1º mes. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

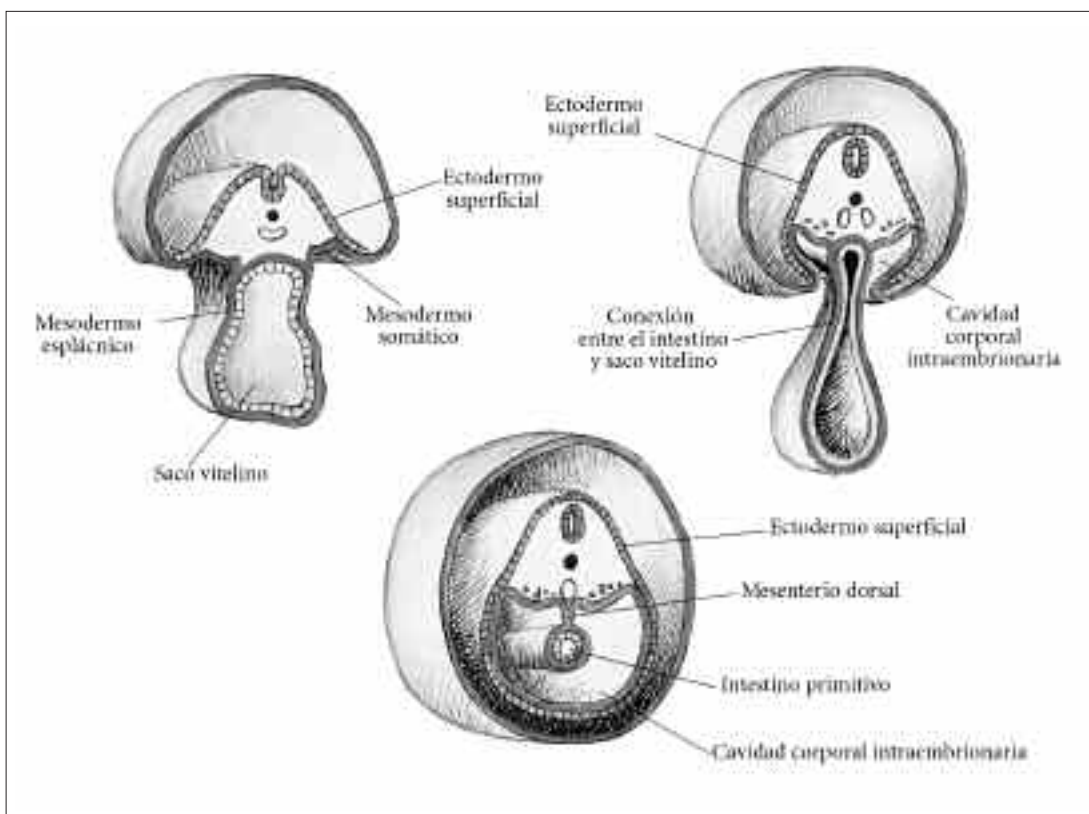


FIGURA 3. Representación de cortes transversales de embriones en distintas fases del desarrollo para observar la conformación del tubo digestivo. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

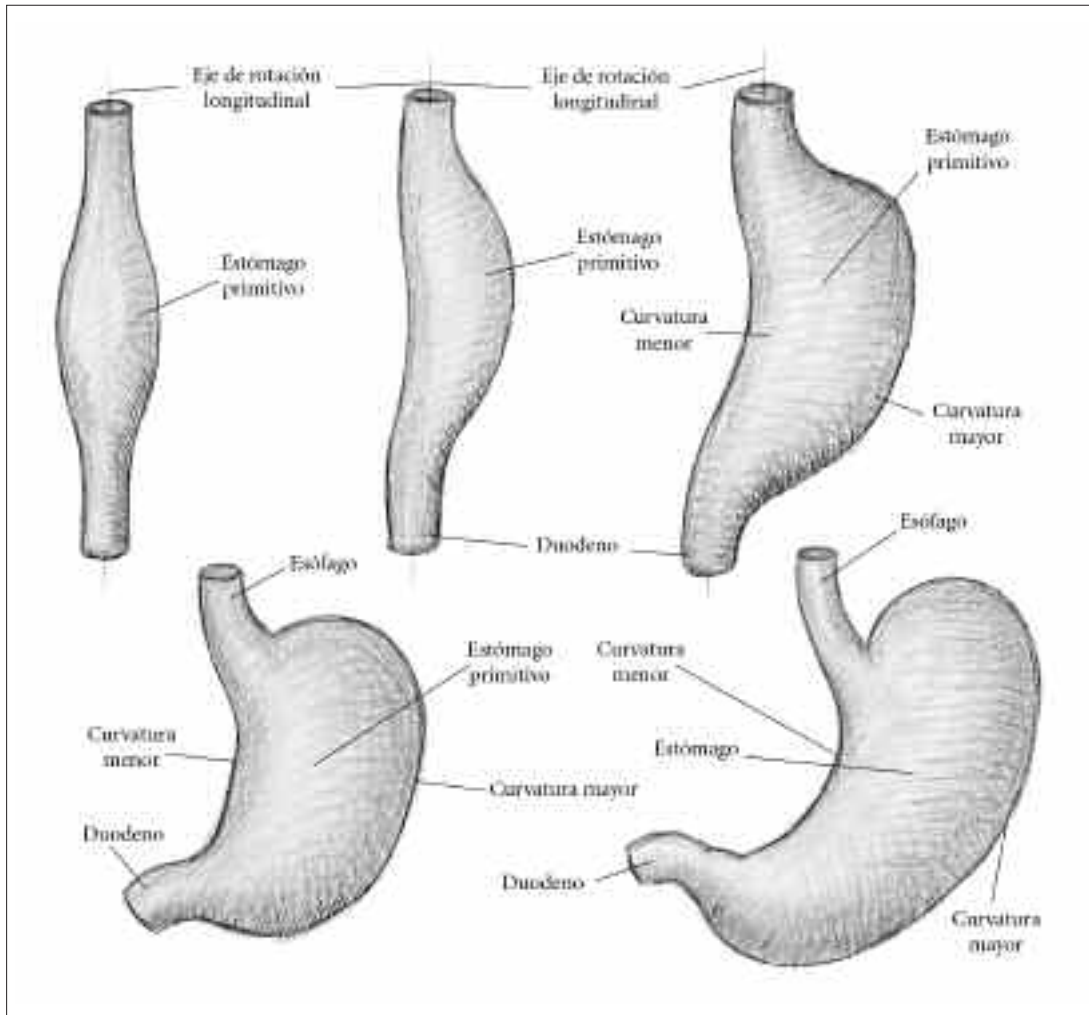


FIGURA 4. Proceso de desarrollo del estómago. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

gitudinal en posición casi transversal en relación al eje longitudinal del cuerpo. Estos procesos de rotación y crecimiento del estómago, contribuyen a explicar porque el nervio vago izquierdo se encarga de inervar a la pared anterior del estómago, mientras que el nervio vago derecho inerva a la pared posterior del estómago del adulto.

El estómago primitivo, se encuentra dentro de la cavidad abdominal, suspendido sobre la pared dorsal de dicha cavidad abdominal por el denominado mesogastrio dorsal primitivo. En un principio este mesenterio se localiza en el plano medio, pero durante los mecanismos de rotación del estómago y la formación de la bolsa epiploica o saco peritoneal menor, se desplaza hacia la izquierda. El mesogastrio ventral primitivo, se encargará también de sujetar al estómago. Asimismo, este mesogastrio ventral primitivo, se encargará de unir al duodeno con el hígado y fijarlos a la pared abdominal anterior.

Desarrollo del duodeno

El duodeno comienza su desarrollo al inicio de la cuarta semana, a partir de: la porción caudal o distal del intestino anterior, la porción craneal o proximal del intestino medio y el mesénquima esplácnico que se encuentra asociado a estas porciones endodérmicas del intestino primitivo. La unión

de las porciones del intestino anterior e intestino medio del duodeno primitivo, es distal al origen de las vías biliares.

El duodeno crece muy rápidamente durante su desarrollo, conformándose en un asa en forma de C que se dispone ventralmente. Durante el mecanismo de rotación del estómago, el asa duodenal girará hacia la derecha, adquiriendo por tanto una disposición retro-peritoneal.

Durante la quinta y sexta semana del desarrollo, la luz del duodeno sufrirá una acentuada estrechez e incluso llegará a obliterarse, como consecuencia de la importantísima proliferación de sus células epiteliales. Posteriormente asistiremos a un proceso de vacuolización en la luz duodenal, determinada por la degeneración de las propias células epiteliales, y que darán lugar a la recanalización de la luz duodenal, la cual será definitivamente permeable, hacia el final del periodo embrionario.

Desarrollo del hígado y vías biliares

Al comienzo de la cuarta semana del desarrollo, en la porción distal o caudal del intestino anterior, aparece una excrecencia ventral, el denominado divertículo hepático, del cual se desarrollará el hígado, la vesícula biliar y las vías biliares⁽⁶⁾.

Según estudios recientes, parece ser que el desarrollo del divertículo hepático así como el desarrollo del brote ven-

tral del páncreas, lo hacen a partir de dos poblaciones celulares del endodermo embrionario.

Durante su desarrollo, el divertículo hepático se expande muy rápidamente y se divide en dos porciones cuando crece entre las capas del mesogastrio ventral:

Porción Craneal

Es la más larga del divertículo hepático, y se denomina primordio del hígado. En éste primordio del hígado, asistimos a una proliferación de células endodérmicas, que van a dar lugar a cordones entrecruzados de hepatocitos y al epitelio que revestirá a las porciones intrahepáticas del sistema biliar. Los cordones hepáticos se unirán alrededor de los espacios revestidos por endotelio, dando origen al primordio de los denominados sinusoides hepáticos. Del mesénquima del tabique transversal, surgirán los tejidos fibrosos y hematopoyéticos, así como las células de Kupffer del hígado adulto.

Durante el desarrollo del hígado, este crece muy rápidamente y de ésta forma, entre la quinta y décima semana del desarrollo, el hígado ocupará una gran parte de la cavidad abdominal superior.

Al principio los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo tienen un tamaño muy similar, pero muy pronto el lóbulo hepático derecho comienza a aumentar su tamaño.

La función hematopoyética del hígado comienza hacia la sexta semana, dándole al hígado un aspecto rojizo brillante muy característico. Hacia la novena semana, el hígado representa el 10% del peso corporal del feto. Durante la duodécima semana, las células hepáticas comienzan la formación de bilis.

Porción Caudal

Es la porción más pequeña del divertículo hepático y se desarrollará para convertirse en la vesícula biliar. El tallo del divertículo hepático se convertirá posteriormente en el conducto cístico.

Al principio, el sistema biliar extrahepático, se encuentra ocluido por la proliferación de sus propias células epiteliales, posteriormente se recanalizará, cuando la degeneración de éstas células epiteliales den lugar a mecanismos de vacuolización.

El tallo que conecta a los conductos hepático y cístico con el duodeno, se convertirá después en el conducto colédoco.

El conducto colédoco se encuentra al principio unido a la cara ventral del asa duodenal. Más adelante el duodeno crecerá y girará, por lo que la entrada del conducto colédoco se desplazará hasta la cara dorsal del duodeno. A partir de la decimotercera semana, la bilis entra al duodeno a través del conducto colédoco, haciendo que el meconio tenga por tanto una coloración verde oscura.

Por su parte de la fina membrana de dos capas que conforma el mesenterio ventral surgirán:

- El epiplón menor, que va desde el hígado a la curvatura menor del estómago (ligamento hepatogástrico) y desde el hígado al duodeno (ligamento hepatoduodenal).
- El ligamento falciforme, que va desde el hígado hasta la pared abdominal ventral.

- La vena umbilical discurrirá por el borde libre del ligamento falciforme, desde el cordón umbilical hasta el hígado.
- El mesenterio ventral, derivado del mesogastrio, contribuye a la formación del peritoneo visceral del hígado, el cual cubre a éste excepto a la denominada área desnuda, que se encuentra en contacto directo con el diafragma.

Desarrollo del páncreas

El páncreas surge a partir de la porción caudal o dorsal del intestino anterior, de los denominados brotes pancreáticos dorsal y ventral^(7,8) (Fig. 5).

La mayor porción del páncreas parece surgir del brote pancreático dorsal, el cual aparece primero, es más grande y crece muy rápidamente, desarrollándose ligeramente craneal con respecto al brote ventral.

El brote pancreático ventral, se desarrolla muy cerca de la entrada del conducto colédoco al duodeno y crece entre las capas del mesenterio ventral.

Durante el mecanismo de rotación, en el que el duodeno gira hacia la derecha y adopta su definitiva forma de C, el brote pancreático ventral es desplazado dorsalmente junto con el conducto colédoco. Posteriormente, el brote pancreático ventral se situará dorsalmente al brote pancreático dorsal y se fusionará con él.

El brote pancreático ventral conformará al denominado proceso uncinado y a parte de la cabeza del páncreas. Los procesos de rotación, que sufren en su desarrollo el estómago, duodeno y mesenterio ventral, dan lugar a que el páncreas se sitúe a lo largo de la pared abdominal dorsal. Una vez que los brotes pancreáticos se fusionan, sus conductos correspondientes se uniran. De esta forma el conducto pancreático surge por tanto, de la fusión del conducto del brote pancreático ventral y de la parte distal del conducto del brote pancreático dorsal. La porción proximal del conducto del brote pancreático dorsal, suele persistir como el denominado conducto pancreático accesorio, el cual se abre en la papila duodenal menor, localizada a unos 2 cm cranealmente con respecto al conducto principal.

Los dos conductos pancreáticos pueden comunicarse entre sí. En el 90% de la población, los conductos pancreáticos principal y accesorio, no llegan a fusionarse.

DERIVADOS DEL INTESTINO MEDIO

Las estructuras que derivan del intestino medio son: el intestino delgado, que incluye el duodeno distal, hasta la abertura del conducto colédoco, el ciego, el apéndice vermiforme, el colon ascendente y la mitad derecha o dos tercios del colon transversal.

Todas las estructuras que derivan del intestino medio se encuentran irrigadas por la arteria mesentérica superior.

Desarrollo del intestino delgado

Cuando el intestino medio se prolonga conforma un asa intestinal ventral en forma de U denominada asa intestinal del intestino medio, la cual se proyecta hacia los restos del celoma extraembrionario en la porción proximal del cordón

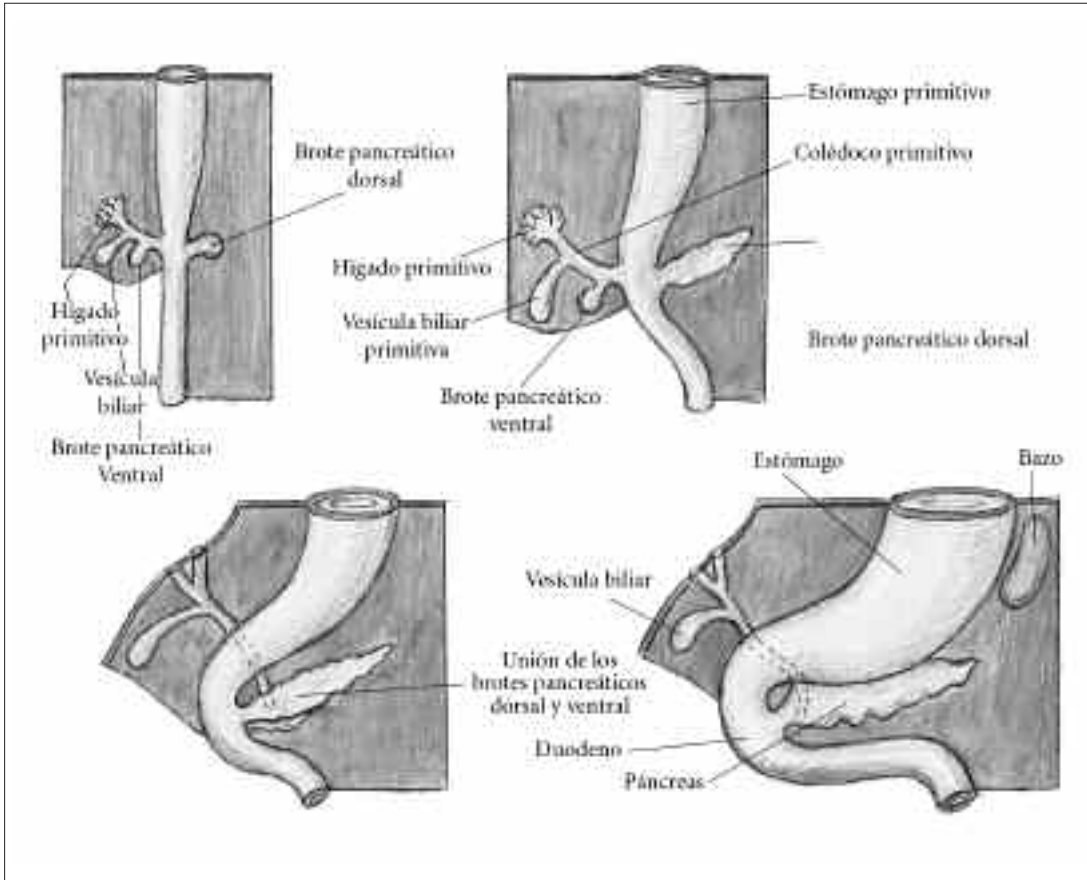


FIGURA 5. Representación del desarrollo del páncreas a partir de los brotes pancreáticos ventral y dorsal y ubicación definitiva del conducto colédoco. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

umbilical. En esta fase, los celomas intraembrionario y extraembrionario se comunican a nivel del ombligo⁽⁹⁾.

Al principio de la sexta semana del desarrollo, el asa intestinal del intestino medio es una hernia umbilical fisiológica. Esta asa se comunica con la vesícula umbilical a través del denominado conducto onfaloentérico, que es un estrecho tallo vitelino, el cual persiste hasta la décima semana del desarrollo.

La hernia umbilical fisiológica se produce porque no hay suficiente espacio en la cavidad abdominal, en la cual está sucediendo por una parte el rápido crecimiento del intestino medio y por otra el aumento relativo del tamaño del hígado y de los riñones, lo cual compromete la capacidad de dicha cavidad abdominal en desarrollo.

El asa intestinal del intestino medio, tiene un extremo craneal o proximal y un extremo caudal o distal y se encuentra suspendida de la pared dorsal del abdomen por un mesenterio alargado. El denominado tallo vitelino, se encuentra unido a la porción apical del intestino medio donde se fusionaran los dos extremos.

El extremo craneal del intestino medio, crece muy rápidamente y conformará las asas del intestino delgado. Por su parte el extremo caudal del intestino medio, sufrirá muy pocas modificaciones a excepción del desarrollo de la denominada protuberancia cecal, que será el primordio del ciego y el apéndice vermiforme.

A lo largo del desarrollo del intestino medio, asistimos a su rotación de 90°, en sentido opuesto a las agujas de reloj,

mientras dicho intestino medio se encuentra en el cordón umbilical. Esta rotación lo hace sobre el eje de la arteria mesentérica superior. Este acontecimiento posibilita, que el extremo craneal del asa intestino medio, lo que posteriormente será el intestino delgado, se desplace hacia la derecha y el extremo caudal del asa del intestino medio, lo que posteriormente será el intestino grueso se desplace hacia la izquierda. Durante este proceso de rotación, el extremo craneal del intestino medio, se prolongará y formará las asas intestinales delgadas, de lo que posteriormente será el yeyuno e íleon.

Durante la décima semana del desarrollo, el intestino vuelve a su ubicación abdominal y se reduce por tanto la hernia fisiológica del intestino medio. Aunque no se tiene una certeza plena de cuáles son las causas que contribuyen a que el intestino vuelva al abdomen parece ser que el aumento de la cavidad abdominal, así como la disminución relativa del tamaño del hígado y riñones puede jugar un papel importante en este acontecimiento. El primero en volver será el intestino delgado, posteriormente lo hará la arteria mesentérica superior, que ocupará una posición central en el abdomen y por último retornará el intestino grueso, sufriendo una rotación de 180° en sentido opuesto a las agujas del reloj.

El intestino delgado, se encuentra fijado a la pared posterior del abdomen a través del mesenterio, en una línea de unión que va desde la unión duodenoyeyunal hasta la unión ileocecal.

Desarrollo del ciego y apéndice vermiforme

En la sexta semana del desarrollo aparece sobre el borde anti mesentérico del extremo caudal del asa de intestino medio un divertículo denominado protuberancia cecal, y que será el primordio del ciego y el apéndice vermiforme. Durante su desarrollo, la porción apical de la protuberancia cecal, no crece tan deprisa como el resto, por lo que al inicio el apéndice vermiforme aparece como un divertículo pequeño del ciego. Posteriormente, el apéndice vermiforme crecerá rápidamente en longitud, hasta alcanzar una cierta dimensión en el momento del nacimiento.

DERIVADOS DEL INTESTINO POSTERIOR

Del intestino posterior derivan: de un tercio a la mitad izquierda del colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoideo, el recto, la porción superior del conducto anal y el epitelio de la vejiga urinaria y la mayor parte de la uretra.

Todas las estructuras que derivan del intestino posterior están irrigadas por la arteria mesentérica inferior.

Desarrollo de la cloaca

La porción terminal distendida del intestino posterior, es una cámara recubierta de endodermo, llamada cloaca la cual se encuentra en contacto con el ectodermo de la superficie en la membrana cloacal⁽¹⁰⁾.

La membrana cloacal, está formada por endodermo de la cloaca y ectodermo del proctodeo o fóvea anal. La cloaca recibe ventralmente al alantoides, que es un divertículo en forma de dedo.

La cloaca se divide en las porciones dorsal y ventral, por una cuña de tejido mesenquimal que recibe el nombre de tabique uorrectal, el cual se desarrolla entre el alantoides y el intestino posterior (Fig. 6).

En el mecanismo de crecimiento del tabique uorrectal hacia la membrana cloacal, se producen extensiones en forma de dientes de tenedor, que inducen pliegues hacia dentro de las paredes laterales de la cloaca. Durante el crecimiento de los pliegues, unos hacia otros, estos terminan fusionándose y conforman una separación que divide a la cloaca en dos porciones:

- *Porción Dorsal.* El recto y la porción craneal del conducto anal.
- *Porción Ventral.* El seno urogenital.

Durante la séptima semana del desarrollo, el tabique uorrectal se fusiona con la membrana cloacal y divide a ésta en dos porciones: una porción ventral más grande, o membrana urogenital y una porción dorsal o membrana anal. El área donde se fusionan el tabique uorrectal y la membrana cloacal se encuentra representada en el adulto, por el denominado centro tendinoso del perineo. Asimismo, el tabique uorrectal también divide al esfínter cloacal en una porción anterior, que dará lugar a los músculos perineal transversal, superficial, bulboesponjoso e isquiocavernoso y a una porción posterior que se convertirá en el esfínter anal externo.

La membrana anal se localiza en el extremo inferior de una depresión ectodérmica, el proctodeo o fóvea anal. Normalmente la membrana anal se rompe hacia el final de la

octava semana del desarrollo, posibilitando que la porción distal del tubo digestivo, o conducto anal, se comunique con la cavidad amniótica.

Desarrollo del conducto anal

El conducto anal adulto, deriva en sus dos tercios superiores del endodermo del intestino posterior, mientras que su tercio inferior deriva del ectodermo del proctodeo. La unión de estos dos orígenes queda reflejada en la línea pectinada irregular la cual se localiza en el límite inferior de las válvulas anales y nos indica el lugar aproximado donde se formó la membrana anal⁽¹¹⁾.

Ya que los dos tercios superiores del conducto anal derivan del intestino posterior, su irrigación principal depende de la arteria rectal superior, continuación de la arteria mesentérica inferior. El drenaje venoso se realiza a través de la vena rectal superior, tributaria de la vena mesentérica inferior y el drenaje linfático de esta porción, se dirige a los ganglios mesentéricos inferiores. La inervación corre a cargo del sistema nervioso autónomo.

Por su parte, dado que el tercio inferior del conducto anal deriva del proctodeo, su irrigación corre a cargo de las arterias rectales inferiores, ramas de la arteria pudenda interna. El drenaje venoso se realiza a través de la vena rectal inferior, tributaria de la vena pudenda interna, que drena a la vena iliaca interna y el drenaje linfático, se dirige a los ganglios linfáticos inguinales superficiales. La inervación corre a cargo del nervio rectal inferior, el cual posee mucha sensibilidad al dolor, temperatura, tacto y presión.

DESARROLLO DE LOS MESENTERIOS

Las diferentes porciones del aparato digestivo y sus derivados, se encuentran suspendidos de las paredes dorsal y ventral de la cavidad abdominal, por los denominados mesenterios, los cuales son capas dobles de peritoneo que envuelven a un órgano y lo fija a la pared abdominal.

Los ligamentos peritoneales se encuentran constituidos por dos capas de peritoneo o mesenterios, que van de un órgano a otro o desde un órgano a las paredes abdominales. Es a través de los mesenterios y los ligamentos por donde transcurren los vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos hacia las vísceras abdominales o desde las vísceras abdominales.

Al comienzo del desarrollo del aparato digestivo el intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior se encuentran en amplia comunicación con el mesenquima de la pared dorsal del abdomen. Hacia la quinta semana del desarrollo la conexión que los une se estrecha y la porción caudal del intestino anterior, el intestino medio y una porción muy importante del intestino posterior se encuentran suspendidos de la pared abdominal por el mesenterio dorsal el cual va desde el extremo inferior del esófago hasta la región cloacal del intestino posterior. En la región del estómago, se forma el mesogastrio dorsal o epiplón mayor. Por su parte, en la región del duodeno, se forma el mesodermo dorsal y en la del colon se forma el mesocolon dorsal. El mesenterio dorsal de las asas yeyunales e ileales constituye el mesenterio propiamente dicho.

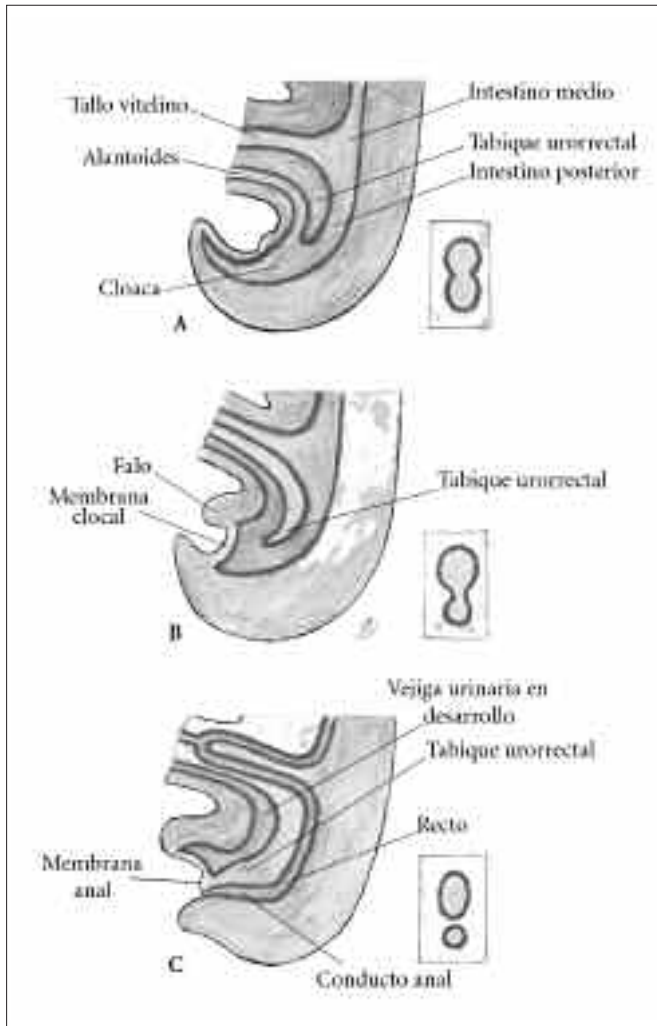


FIGURA 6. Proceso de formación de la cloaca en el recto y el seno urogenital por el tabique uorrectal. A. Durante la 4ª semana del desarrollo. B. Durante la 6ª semana del desarrollo. C. Durante la 7ª semana del desarrollo. (Ilustración realizada por Antonio Bautista Durán).

El mesenterio ventral solamente existe en el segmento terminal del esófago, el estómago y en la porción superior del duodeno y todos derivan del denominado septum transversum. El aumento en el crecimiento del hígado en el mesenquima del septum transversum es el que condiciona la división del mesenterio ventral en:

- Epiplón menor, el cual se extiende desde la porción inferior del esófago, el estómago y la porción superior del duodeno hasta el hígado.
- Ligamento falciforme, el cual va desde el hígado hasta la pared anterior de la cavidad abdominal.

PRINCIPALES MALFORMACIONES DEL APARATO DIGESTIVO

Las malformaciones del aparato digestivo, pueden presentarse de forma aisladas o bien formar parte de síndromes multimalformativos.

Malformaciones del esófago

Entre las principales malformaciones del esófago podemos destacar:

- **Atresia esofágica:** la cual es consecuencia de una desviación alterada del tabique traqueoesofágico, que da como consecuencia una separación incompleta del esófago a partir del tubo laringotraqueal. Pueden existir también algunos tipos de atresias esofágicas, como consecuencias de recanalizaciones esofágicas defectuosas durante la octava semana del desarrollo. Las atresias esofágicas suelen asociarse con fístulas traqueoesofágicas⁽¹²⁾.
- **Estenosis esofágica:** es la consecuencia directa y clara de un defecto en la recanalización de la luz esofágica durante la octava semana del desarrollo. Suelen ser más frecuentes en los tercios distales del esófago.
- **Esófago corto:** se producen como consecuencia de un defecto en los mecanismos de elongación del esófago. Esta circunstancia condiciona la existencia de una hernia de hiato congénita.

Malformaciones del estómago

Es de destacar que las malformaciones del estómago no son muy frecuente, entre ellas podemos destacar:

- **Estenosis pilórica hipertrófica congénita:** su origen no está del todo claro, pero parece ser que puede existir una cierta predisposición genética⁽¹³⁾. El hecho en sí es que existe un engrosamiento desmesurado del esfínter pilórico.

Malformaciones del duodeno

Entre las malformaciones duodenales podemos destacar:

- **Estenosis duodenal primaria:** consecuencia inequívoca de un fallo en los mecanismos de recanalización de la luz duodenal, durante la octava semana del desarrollo.
- **Estenosis duodenal secundaria:** en este caso, los mecanismos de recanalización de la luz duodenal si ha funcionado correctamente, pero existen elementos externos que condicionan un estrechamiento u obliteración de la luz duodenal, como es el caso del páncreas anular.
- **Atresia duodenal:** es muy rara como malformación aislada y cuando aparece suele localizarse en las porciones duodenales descendente y horizontal. El mecanismo es muy similar al que ocurre en el caso de las estenosis duodenales primarias, es decir defectos en los procesos de recanalización e la luz duodenal. Las atresias duodenales si pueden presentarse asociadas a otras malformaciones congénitas más graves como es el caso de la asociada con el Síndrome de Down.

Malformaciones del hígado y vías biliares

Entre las malformaciones del hígado y de las vías biliares podemos hacer mención a:

- **Variaciones en la lobulación hepática:** son muy raras y consiste en alteraciones en la forma y en algunos casos en el número de lóbulos hepáticos.
- **Existencia de conductos hepáticos accesorios:** los cuales pueden ser variables en cuanto a número y distribu-

ción. Es muy importante, en la medida de lo posible diagnosticarlos con cierta rapidez a fin de poder establecer los mecanismos de corrección de la anomalía.

- **Atresia biliar extrahepática:** es una malformación muy importante del sistema biliar extrahepático. Parece ser que su posible origen, radique más en alteraciones de la conformación del hilio hepático, que en defectos de recanalización de las vías biliares.

Malformaciones del páncreas

Entre las posibles malformaciones del páncreas podemos destacar:

- **Páncreas anular:** consiste en la existencia de tejido pancreático que en forma de anillo rodea a la segunda porción del duodeno, pudiendo en ocasiones producir la obstrucción del mismo (estenosis duodenal secundaria). Aunque su incidencia no es muy alta, suele afectar más a los individuos del sexo masculino que a los del sexo femenino. Su origen embriológico parece radicar en que durante el desarrollo del brote pancreático ventral, éste adquiere una conformación bífida que rodea al duodeno.
- **Páncreas accesorios:** esta malformación consiste en la existencia de tejido pancreático en localizaciones diferentes a las habituales. Pueden existir localizaciones ectópicas de tejido pancreático a nivel de las paredes gástrica o duodenal, así como en la porción ileal del intestino delgado, donde en ocasiones se manifiesta en forma de divertículo.

Malformaciones del intestino delgado

Las malformaciones de intestino delgado son muy variables y entre ellas podemos destacar:

- **Onfalocele congénito:** consiste en la persistencia de la hernia umbilical fisiológica.
- **Hernia umbilical:** en éste caso la hernia umbilical fisiológica se ha reducido durante la decima semana del desarrollo pero como consecuencia de alteraciones morfológicas en la constitución del ombligo se produce una hernia umbilical. En éste tipo de herniación, las estructuras que suelen prolapsarse habitualmente son una pequeña porción del intestino delgado acompañado de una porción del epiplón mayor⁽¹³⁾.
- **Gastroquisis:** esta malformación es poco frecuente y consiste en un defecto en el cierre ventral de la pared abdominal. Esta circunstancia condiciona la extrusión de vísceras abdominales. Suele ser mas frecuente en el lado derecho de la pared abdominal y también es más frecuente en personas del sexo masculino que femenino.
- **Malrotaciones intestinales:** se producen por alteraciones en los mecanismos de rotación del intestino, en el momento de su reintroducción en la cavidad abdominal. En este caso no se produce la rotación habitual en sentido contrario de las agujas del reloj de 270° y por ello las asas intestinales, tanto del intestino delgado como del grueso permanecen malposicionadas, quedando el intestino delgado desplazado hacia el lado derecho de la cavidad abdominal y el intestino grueso desplazado hacia el

lado izquierdo. Estas alteraciones condicionan la aparición de bridas y vólvulos en las asas intestinales.

- **Obstrucción intestinal:** esta se produce habitualmente como consecuencia de la existencia de bridas o vólvulos, que se han derivado en las malrotaciones intestinales.
- **Vólvulos intestinales:** como consecuencia de las malrotaciones intestinales se producen malposiciones de determinadas porciones del intestino las cuales pueden retorcerse y dar origen a los vólvulos. En casos muy acentuados de vólvulos se pueden producir obstrucción de ramas de la arteria mesentérica superior y dar como consecuencia gangrenas de parte del intestino delgado. Es indicativo que los recién nacidos con malrotaciones intestinales presentan con frecuencia vólvulos que debutan habitualmente con vómitos biliosos.
- **Rotación invertida:** esta malformación consiste en una alteración de la rotación de las asas intestinales por lo que en vez de rotar en sentido contrario a las agujas del reloj lo hacen en el sentido de las agujas del reloj. Esta circunstancia produce ciertas alteraciones como que el duodeno se coloca ventralmente respecto a la arteria mesentérica superior, el colon transversal se ubica en una posición más dorsal en vez de ventral o el intestino delgado se dispone en el lado izquierdo de la cavidad abdominal.
- **Hernia interna:** esta malformación no es muy frecuente y consiste en una alteración en los mecanismos de retorno del intestino delgado al interior de la cavidad abdominal, por la cual parte del intestino delgado se introduce en el propio mesenterio, formándose una estructura parecida a un saco herniario.
- **Estenosis y atresia del intestino:** estas malformaciones, la estenosis u obstrucción parcial y la atresia u obstrucción total de la luz intestinal, son consecuencia principalmente, de fallos en los mecanismos de recanalización de dicha luz intestinal. También pueden existir alteraciones de la permeabilidad de la luz intestinal, como consecuencia de trastornos vasculares que produzcan necrosis o por defectos en los medios de fijación de las asas intestinales, que posibiliten vólvulos o estrangulaciones de las mismas.
- **Divertículos del ileon:** es una de las malformaciones más frecuentes del aparato digestivo. Suele tener una mayor incidencia en el hombre que en la mujer. Está alteración se produce como consecuencia de alteraciones en la recanalización de la luz del ileon. La recanalización defectuosa posibilita la existencia de dos o más luces intestinales⁽¹³⁾. Divertículo de Meckel: es la persistencia del conducto onfalomesentérico

Malformaciones del intestino grueso

Las malformaciones del intestino grueso más destacadas son:

- **Ciego y apéndice vermiforme subhepático:** en este caso el ciego y el apéndice vermiforme se mantienen en la posición subhepática, tras la vuelta del intestino al interior de la cavidad abdominal. Suele ser más frecuente en el sexo masculino que en el sexo femenino.

- **Ciego móvil:** existe aproximadamente un 10% de la población que presenta una movilidad muy acentuada del ciego. Esta circunstancia es el resultado de una alteración en los mecanismos de fijación del colon ascendente.
- **Megacolon congénito o Enfermedad de Hirschprung:** esta malformación es una alteración multifactorial congénita en la que se produce una ausencia de células ganglionares en el colon. Como consecuencia del hecho, se produce una dilatación del colon o megacolon. La dilatación desmesurada del colon es el resultado de una excesiva relajación del segmento aganglionar. Esto impide que se realice el movimiento del contenido del colon normalmente, por lo que se produce una acentuada dilatación del mismo. Principalmente suele afectar con mayor frecuencia al colon sigmoide y al recto, aunque se pueden dar casos, más infrecuentes, en otras partes del colon⁽¹⁴⁾.

Malformaciones anorrectales

Las malformaciones anorrectales suelen ser relativamente frecuentes y entre ellas podemos destacar principalmente^(15,16):

- **Ano imperforado:** es la consecuencia de un desarrollo defectuoso del tabique uorrectal.
- **Agenesia anal:** en éste caso el conducto anal termina en un fondo de saco ciego sin comunicación exterior. En un alto porcentaje, esta anomalía se asocia a una fístula que puede conectar el ano con la vagina en el caso de la mujer o con la uretra en el caso del hombre.
- **Estenosis anal:** en esta alteración nos encontramos un ano que se encuentra en posición absolutamente normal, pero sin embargo es muy estrecho. Parece ser que ésta anomalía es como consecuencia de desviaciones alteradas del tabique uorrectal, cuando crece caudalmente para fusionarse con la membrana cloacal.
- **Atresia membranosa del ano:** el ano se encuentra en posición normal, no está estrechado, pero posee una fina membrana que separa la luz del exterior. Esta malformación, es consecuencia de la persistencia de la membrana anal después de la octava semana del desarrollo, por falta de perforación de la misma.
- **Agenesia anorrectal:** en este caso asistimos a la ausencia de ano y el recto finaliza en un fondo de saco ciego. Habitualmente aparecen fístulas rectovesicales o rectouretrales en el hombre y fístulas rectovaginal o rectovestibular en la mujer.
- **Atresia rectal:** en esta malformación apreciamos, como ano y el recto están presentes pero se encuentran separados uno del otro. Como causa de esta anomalía parecen

estar implicados los defectos en los mecanismos de recanalización del colon, así como alteraciones en la vascularización arterial de estas estructuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 11:211-242. 8ª edición. Elsevier Saunders; 2008.
2. Gordon JI, Heermiston ML. Differentiation and self-renewal in the mouse gastrointestinal epithelium. *Curr Opin Cell Biol.* 1994; 6: 795-803.
3. Yokouchi Y, Sakiyama JI, Kuroiwa A. Coordinated expression of Abd-B subfamily genes of the HoxA cluster in the developing digestive tract of chick embryo. *Dev Biol.* 1995; 169: 76-89.
4. Jirásek JE. Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics. Anatomy and Staging, London and New York, Taylor & Francis; 2004.
5. Moore KL, Dalley AF. Clinical Oriented Anatomy, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006.
6. Bates MD, Balistreri WF. Development and function of the liver and biliary system. In Behrman, RF; Kliegman, RM; Jenson, HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
7. Slack JMW. Developmental biology of the pancreas. *Development.* 121: 1569-1580; 1995.
8. Kumar M, Melton D. Pancreas specification: A building question. *Curr Opin Gene Dev.* 2003;13:401.
9. Yasugi S, Mizuno T. Mesenchymal-epithelial interactions in the organogenesis of the digestive tract. *Zool Sci.* 1990; 7: 159-170.
10. Carlson B. Patten's foundations of embryology, 6ª ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
11. Hollinshead WH. Embryology and anatomy of the anal canal and rectum. *Dis Colon Rectum.* 1962; 5: 18-22.
12. Brunner HG, Van Bokhoven H. Genetic players in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Curr Opin Genet Dev.* 2005; 15: 341.
13. Wyllie R. Pyloric stenosis and other congenital anomalies of the stomach; intestinal atresia, stenosis and malformations; intestinal duplication, Meckel diverticulum, and other remnants of the omphalomesenteric duct. En: Behrman RE, Kliegman RM; Jenson HB, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB. Sanders; 2004.
14. Naik-Mathuria B, Olutoye OO. Foregut abnormalities. *Surg Clin North Am.* 2006; 85: 261.
15. Lau ST, Cary MG. Hindgut abnormalities. *Surg Clin North Am.* 2006; 86: 285.
16. Magnuson DK, Parry RL, Chwals WJ. Selected abdominal gastrointestinal anomalies. In Martin, RJ; Fanaroff, AA; Walsh, MC (eds): Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006.

El sistema inmune del tracto digestivo y mecanismos de inflamación

E. Arranz, D. Bernardo, J. Antonio Garrote

INTRODUCCIÓN A LA INMUNIDAD DEL TRACTO DIGESTIVO

Las membranas mucosas que recubren el tracto digestivo, las vías aéreas, las vías urinaria y genital, y la conjuntiva ocular, separan el organismo del medio ambiente. La mucosa del tracto digestivo es la más vulnerable y extensa debido a su enorme superficie, 200 veces mayor que la de la superficie cutánea, y al pequeño grosor de la misma consistente en una capa única de enterocitos. Además, se encuentra sometida a una estimulación constante durante toda la vida, por antígenos de la dieta, la flora bacteriana normal, y microorganismos patógenos, entre otros factores. El sistema inmune del tracto digestivo, desarrollado en los mamíferos superiores, constituye la primera línea de defensa del organismo frente al medio externo, y contiene la mayor colección de células inmunocompetentes del organismo. Sus principales funciones son proteger al organismo de la colonización de patógenos, impedir la absorción de antígenos intactos, y prevenir el desarrollo de respuestas inmunológicas potencialmente dañinas frente a los antígenos que cruzan la barrera epitelial^(1,2).

La inmunidad mucosa ha evolucionado para mantener la absorción selectiva y la función barrera intestinal a pesar del continuo estímulo antigénico, siendo capaz de discriminar entre agentes patógenos y las proteínas de la dieta (inofensivas). Las respuestas de la inmunidad adaptativa que se desarrollan en el tracto digestivo son el resultado de un proceso de selección evolutiva bajo el influjo constante de todos los antígenos que llegan a la luz intestinal, y se caracterizan por la hiperactividad de los mecanismos de inmunorregulación, que promueven la exclusión no agresiva (no inflamatoria) de patógenos mediante anticuerpos protectores locales (IgA secretora), y la supresión activa tanto de las respuestas sistémicas específicas frente a antígenos inertes (tolerancia oral), como de la amplificación de los mecanismos efectoros de la inmunidad innata. A diferencia de ésta, la inmunidad sistémica se caracteriza por favorecer las reacciones agresivas frente a los antígenos extraños, por reacciones de citotoxicidad mediadas por linfocitos o anticuerpos, o la activación del complemento, entre otros mecanismos.

SISTEMA INMUNE DE LA MUCOSA DEL TRACTO DIGESTIVO

Los distintos compartimentos tisulares que integran el sistema inmune de la mucosa del tracto digestivo pueden separarse de acuerdo a su función principal: a) **lugares de inducción**, donde se realiza la captación de los antígenos de la superficie mucosa, que estimulan las células linfoides que hay debajo y están constituidos por tejido linfoide organizado, como las placas de Peyer (PP) del intestino delgado (además del apéndice y algunos folículos linfoides aislados), y los nódulos linfáticos mesentéricos de drenaje; b) **lugares efectoros**, donde actúan las células efectoras tras su extravasación y diferenciación, e incluyen compartimentos histológicos diferentes como la lámina propia mucosa y el epitelio superficial^(3,4). La lámina propia es el principal *tejido efector*, y contiene linfocitos T cooperadores CD4+, células presentadoras de antígeno, y gran cantidad de células plasmáticas productoras de IgA, debido a expansión y diferenciación terminal de los linfocitos B en esta localización. Las células del sistema inmune asociado al tracto digestivo muestran patrones específicos de recirculación y migración celular determinados por la expresión de moléculas de adhesión, y receptores de quimiocinas.

La estructura anatómica y la organización de este sistema de la inmunidad regional favorecen la inducción de la tolerancia oral y la síntesis de IgA, y promueven respuestas inmunológicas reguladoras para mantener la homeostasis del tracto digestivo⁽³⁾. Comparado con la inmunidad sistémica, la separación entre sitios de inducción y sitios efectoros representa una diferencia fundamental que permite el establecimiento de los mecanismos de regulación característicos de la inmunidad mucosa⁽⁵⁾.

Los linfocitos T y B recirculan continuamente entre los órganos linfoides a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. Estas células tienen propiedades de migración y extravasación selectiva características, que dependen de la expresión de receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión de la familia de las integrinas, cuyos ligandos están expresados en las células del endotelio vascular. Tras la estimulación antigénica en el tejido linfoide asociado al tracto digestivo, la mayoría de las células migran a los nódulos linfoides

regionales y, tras sufrir cierto grado de diferenciación y maduración funcional, pasan a la circulación sanguínea a través del conducto torácico, para extravasarse después y volver a zonas de la mucosa próximas a su lugar de origen. La estimulación local induce la expresión de la integrina $\alpha 4\beta 7$ en la membrana de las células, y su ligando es la adhesina vascular MADCAM de las células del endotelio vascular de la lámina propia (también en las PP y nódulos linfáticos regionales). Además, los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia expresan receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR2. Una subpoblación de linfocitos T que expresan la integrina $\alpha E\beta 7$ migran al epitelio, donde son retenidos por la interacción con el ligando de cadherina-E expresado por los enterocitos^(2,6).

Tejido linfoide organizado

Las **placas de Peyer** (PP) son órganos linfoepiteliales que asientan como el íleon terminal en la submucosa del intestino delgado, preferentemente en el íleon distal y, a diferencia de otros tejidos linfoides secundarios, no tienen cápsula definida ni vasos linfáticos aferentes. Estos órganos son la principal fuente de células B programadas para producir IgA secretora de la mucosa^(7,8). El desarrollo de las PP comienza en la vida fetal, aunque la maduración completa está determinada por la estimulación de antígeno postnatal (flora bacteriana). Las PP están recubiertas por un epitelio especializado, llamado epitelio asociado al folículo (FAE), formado por células M, que son enterocitos especializados derivados de las criptas adyacentes, cuya función es permitir el paso de antígenos solubles y, especialmente, particulados (derivados de microorganismos) desde la luz del intestino. En el interior, se observan varios folículos linfoides o agregados de células B con un centro germinal, donde las células sufren procesos de selección y maduración de afinidad, rodeados por áreas ricas en linfocitos T (especialmente CD4+, en las zonas cercanas a las vénulas de endotelio alto situadas entre los folículos), y por una gran variedad de células presentadoras de antígeno, como los macrófagos o las células dendríticas (CDs), que expresan en su membrana moléculas del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*) de clase II⁽¹⁾.

Los linfocitos recirculantes que entran en las PP a través del endotelio vascular migran a las áreas B y T del tejido a través de las áreas interfoliculares. Algunos pueden migrar a través del epitelio de recubrimiento y pasar a la luz intestinal. El tráfico celular aumenta tras la estimulación antigénica. Los vasos linfáticos eferentes son, de hecho, vasos aferentes hacia los nódulos linfáticos mesentéricos (cuya función es crucial en la inducción de inmunidad mucosa y de tolerancia), y las células recirculantes que salen de las PP siguen probablemente esta ruta antes de volver a la circulación sanguínea vía conducto torácico. Cuando la estimulación antigénica se produce en las PP, las células B y T activadas localmente migran a los nódulos linfáticos regionales para pasar después a la sangre, y sufren proliferación y diferenciación en el bazo, antes de volver a la lámina propia mucosa. Las células B blásticas, programadas para producir preferentemente IgA en la PP sufren expansión y diferencia-

ción terminal para convertirse en células plasmáticas que secretan, en su mayoría, anticuerpos de clase IgA⁽⁷⁾.

Compartimentos celulares

Los **linfocitos intraepiteliales** (LIE) forman una población heterogénea de linfocitos T que asientan sobre la membrana basal del epitelio, intercalados entre los enterocitos, y muestran características distintivas de otras células de la lámina propia y los tejidos linfoides de la periferia. En el yeyuno de individuos normales hay 20-40 LIE por cada 100 enterocitos, y la proporción es menor en otras zonas del intestino. Son linfocitos de mediano tamaño y pueden tener gránulos similares a los de las células citotóxicas. La mayoría (70-90%) muestran un fenotipo CD3+CD4-CD8+ y expresan el receptor de células T (TCR) $\alpha\beta$, aunque cerca del 30% pueden expresar TCR $\gamma\delta$, muchos de ellos son CD4-CD8- (doble negativa), o CD4-CD8+⁽⁹⁾. Además de células T $\alpha\beta$ y T $\gamma\delta$, el epitelio contiene una tercera población CD3- con fenotipo y propiedades de células NK (*natural killer*) activadas, entre ellas, la capacidad citolítica y la producción de citocinas⁽¹⁰⁾. Se ha identificado también otra población denominada NKT invariantes (iNKT), aunque su frecuencia no está clara (probablemente, 1% del total de LIE), que comparte marcadores con las células NK, y posee un receptor TCR invariante (V $\alpha 24\beta 11$) que reconoce antígenos junto a las moléculas HLA de clase I, CD1d, expresadas por los enterocitos. La mayoría de estas células son CD4+, pero unas pocas, CD4- (generalmente también CD8-)⁽¹¹⁾.

Algunos LIE migran directamente desde la médula ósea al epitelio intestinal, pero la mayoría son células recirculantes que cruzan la membrana basal epitelial desde la lámina propia. Comparado con los linfocitos T de la periferia, los LIE precisan de una vía alternativa de activación en la que interviene el complejo CD2/LFA-3, y carecen de marcadores convencionales de activación, como CD25 o moléculas HLA de clase II. Sin embargo, la mayoría muestran el fenotipo de células memoria (CD45RO), o se encuentran en un estado de semi-activación (con expresión del marcador de activación temprana CD69), y pueden expresar también el marcador Ki67 que identifica células en mitosis. La expresión de moléculas de adhesión como LFA-1 (CD11a/CD18) o VLA-4 (CD29) es baja, aunque más del 90% expresan la integrina $\alpha E\beta 7$ (HML-1) que define su migración al epitelio, y algunas expresan VLA-1 (integrina $\beta 1$)⁽²⁾.

A pesar de estar en contacto constante con antígenos por vía oral, los LIE expresan un repertorio relativamente restringido de genes de la región V del TCR y, por tanto, su capacidad de reconocimiento antigénico es también reducida^(6,9). Aunque la función presentadora de antígeno de los enterocitos es controvertida, los LIE CD8+ pueden interactuar con moléculas no-polimórficas similares a HLA de clase I (como CD1), expresadas por aquéllas. En este contexto, las células memoria (CD45RO) podrían ser seleccionadas para el reconocimiento de un número limitado de antígenos (TCR oligoclonal), como son los antígenos endógenos liberados por el epitelio en situaciones de estrés o daño tisular. Además, los LIE podrían modular la cinética y expresión de molé-

culas HLA de clase II en los enterocitos, mediante la secreción de citocinas (IL2, IFN γ , IL5, TGF β); y también podrían intervenir en la diferenciación de las células B y la síntesis de anticuerpos. Las células T $\gamma\delta$ ⁺ han sido implicadas en el control de procesos inflamatorios locales, y en la regulación de las respuestas de la inmunidad mucosa frente a antígenos de la dieta, con efecto negativo sobre la tolerancia oral⁽¹²⁾.

La **lámina propia** es la capa de tejido conectivo situada entre el epitelio superficial y la *muscularis mucosae* que forma la estructura de la mucosa del tracto digestivo. Contiene células de músculo liso, fibroblastos y vasos linfáticos y sanguíneos, pero también un importante infiltrado de células de las series linfoides y mieloides^(1,3). Los linfocitos T representan el 40-60% de estas células, la mayoría son CD4⁺CD8⁻ y expresan el receptor de células T (TCR) $\alpha\beta$. En el intestino postnatal, estas células derivan de blastos T originados en las PP, que han sufrido extravasación desde la sangre mediante la interacción selectiva entre moléculas de membrana, como la integrina $\alpha4\beta7$, y sus ligandos expresados en la pared de los vasos de la mucosa, como MAdCAM-1⁽²⁾. Los linfocitos de la lámina propia tienen mayoritariamente las características de células activadas por antígeno en los lugares de inducción, y expresan en su membrana gran cantidad de marcadores como L-selectina, $\alpha4\beta7$, moléculas HLA, CD25, CD45RO, y Fas, entre otros.

Los linfocitos T CD4⁺ de la lámina propia pueden sufrir diferenciación a células T productoras de citocinas (principalmente, Th1, Th2), y desarrollar funciones de células T reguladoras⁽¹³⁾. Estas últimas, que tienen un fenotipo CD3⁺CD4⁺CD25^{high}, y expresan el factor de transcripción FoxP3 en el citoplasma, ejercen su función al inhibir la proliferación tanto de los linfocitos T CD4⁺ como CD8⁺, y suprimen la producción de IL2⁽¹⁴⁾. Las células T reguladoras tienen un papel central en el control de la inflamación local y la transformación de la mucosa, y cooperan con las células B en la síntesis local de IgA. Además de las anteriores, otras células, como los linfocitos que expresan en receptor TCR $\gamma\delta$ ⁺ y las células iNKT, podrían intervenir también en la regulación y el mantenimiento de la homeostasis en la mucosa del tracto digestivo y, con ello, en la tolerancia oral⁽¹⁵⁾.

El aumento de la producción de citocinas con perfil Th1 (como IL2, IFN γ , IL12 y otras) se relaciona con reacciones de hipersensibilidad mediada por células y con fenómenos autoinmunes, y en estudios funcionales, se ha observado que la activación de células Th1 está asociada con alteraciones de la matriz extracelular de la lámina propia y la proliferación epitelial. Se ha sugerido que el predominio de un patrón Th2 en el intestino normal podría explicar la producción predominante de IgA y el control de las respuestas de tipo Th1. Sin embargo, en condiciones normales y con una barrera epitelial intacta, un mecanismo de control efectivo podría depender de la ausencia de antígeno y de citocinas estimuladoras (u otras *señales de peligro*) en el interior de la lámina propia, lo que llevaría a los linfocitos T CD4⁺ efectores locales hacia la vía de la apoptosis, debido a la ausencia de estimulación antigénica⁽⁵⁾.

Además de linfocitos T CD4⁺, la lámina propia contiene una gran cantidad de macrófagos y células dendríticas (CDs), implicadas en el procesamiento y presentación de todos los antígenos que atraviesan el epitelio, reconocidos por los linfocitos T CD4⁺ junto a moléculas HLA de clase II⁽¹⁶⁾. Estas células presentadoras de antígeno se localizan en todas las puertas de entrada al sistema inmune del tracto digestivo, especialmente en los lugares de inducción, como las PP, y en la zona subepitelial, por debajo de los enterocitos. Sin embargo, la ausencia de buenos marcadores celulares ha impedido hasta ahora confirmar las proporciones relativas de estos dos tipos celulares y su distribución en la mucosa del tracto digestivo⁽¹⁷⁾.

Las CDs son las células presentadoras de antígeno profesionales más potentes que se conocen, y están caracterizadas por la expresión de moléculas HLA de clase II y otras moléculas co-estimuladoras, necesarias para la presentación y reconocimiento de antígeno por los linfocitos T CD4⁺, además de ser una de las principales fuentes de citocinas en el tracto digestivo⁽³⁾. Tienen un papel central en los fenómenos de la homeostasis intestinal y, por tanto, de la tolerancia oral, y controlan la diferenciación de los linfocitos vírgenes, mediante la expresión de moléculas coestimuladoras y la síntesis de citocinas. Debido a su gran *plasticidad* y capacidad de maduración en respuesta a *señales de peligro* locales, derivadas de la inmunidad innata, estas células son un elemento clave en la conexión entre la inmunidad innata y las respuestas de la inmunidad adaptativa^(16,18).

Los precursores de las CDs migran desde la médula ósea a prácticamente todos los tejidos del organismo, incluyendo la mucosa del tracto digestivo. Estos precursores, inmaduros y sésiles y con una gran capacidad para capturar antígenos y procesarlos, pierden estas propiedades al captar antígenos asociados a microorganismos, o mediante señales de maduración, y migran a los órganos linfoides secundarios. Paralelamente, sufren un proceso de maduración funcional, que se manifiesta por un aumento de la expresión de marcadores de activación (CD83), de moléculas HLA de clase II, que en muchos casos están cargadas con péptidos de antígeno procesados, y de moléculas de adhesión y moléculas co-estimuladoras, como CD80/B7.1 y CD86/B7.2, que interactúan con los linfocitos T a través de CD28⁽¹⁶⁾. En estas condiciones, la presentación antigénica lleva a la activación de linfocitos T vírgenes, que son las verdaderas células efectoras de la respuesta inmunológica.

LA RESPUESTA INMUNE EN EL TRACTO DIGESTIVO

Inducción de la respuesta inmune en el tracto digestivo

El tracto digestivo es el lugar de inducción más importante del sistema inmune de las mucosas y, debido a su tamaño y características, también de la inmunidad adaptativa. Además de la integridad de la barrera epitelial⁽⁵⁾, la respuesta frente a la ingestión de un antígeno depende de varios factores, como el estado de madurez del intestino, el tipo, dosis y frecuencia de administración del antígeno, el microambiente inmunológico local, el tipo de célula presentadora de antígeno y su estado de maduración, o la co-existencia de *señales de peligro*, y la acción de las células T reguladoras y

sus citocinas. Tras su digestión, los antígenos de la dieta se absorben a través del epitelio, y se concentran en los agregados linfoides asociados a las mucosas, como las PP y, especialmente, los nódulos linfáticos mesentéricos, donde el contacto entre antígeno, células presentadoras de antígeno y células linfoides, lleva a la inducción de una respuesta específica, generalmente de inmunidad activa, pero también de tolerancia. Diferentes tipos de antígenos pueden localizarse tanto en áreas de células T o B, lo que determinará el predominio de mecanismos efectores humorales o mediados por células⁽²⁾.

En todos los mamíferos se produce la entrada de ciertas moléculas grandes sin digerir a través del epitelio intestinal, aunque la respuesta inmune normal frente a estos antígenos no causa ninguna alteración. El sistema inmune del tracto digestivo induce simultáneamente respuestas activas frente a patógenos, y tolerancia oral frente a antígenos de la dieta, aunque no se sabe exactamente cómo. Una posible explicación es que la vía de entrada del antígeno determine el tipo de respuesta, sea a través del tejido linfoide organizado, o del epitelio y la lámina propia mucosa, y se relacionaría con diferencias en la capacidad funcional de cada uno de estos lugares⁽³⁾. Los antígenos particulados (de microorganismos) podrían entrar preferentemente a través del FAE que recubre las PP, para ser captados por las células presentadoras de antígeno que hay por debajo, y el resultado es la inmunidad activa y la generación de células programadas para producir anticuerpos. Por el contrario, la vía de entrada habitual de los antígenos solubles (de la dieta) podría ser a través del epitelio de las vellosidades, con degradación de la mayor parte de estas proteínas durante el transporte transcelular⁽⁴⁾, y el resultado es la activación de los mecanismos de regulación responsables de la tolerancia oral. Algo similar ocurriría cuando algunas CDs toman antígeno directamente de la luz intestinal, o al destruir células del epitelio y su contenido de antígenos, que han entrado en apoptosis⁽¹⁹⁾.

La defensa frente a los microorganismos patógenos depende de varios mecanismos, principalmente la integridad de la barrera física epitelial y la capacidad de la inmunidad innata para reconocer estos microorganismos mediante receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) expresados principalmente por las células epiteliales y las CDs, que desencadena la producción de factores antibacterianos y la activación de vías pro-inflamatorias. La función barrera epitelial del tracto digestivo tiene carácter semipermeable, y está reforzada por la capa pre-epitelial y un sistema inmune local muy desarrollado. Esta barrera contiene mecanismos inmunológicos y no-inmunológicos⁽²⁰⁾. Entre estos últimos, están el moco y las secreciones (que contienen sustancias bactericidas y bacteriostáticas, lisozima, lactoferrina, etc.), la acidez gástrica, las sales biliares, la microflora intestinal (anaerobios), el peristaltismo, etc. Los inmunológicos dependen del tejido linfoide asociado al tracto digestivo y el principal mecanismo, llamado de exclusión inmune, está mediado por la IgA secretora, capaz de inhibir la adherencia de los patógenos al epitelio, y de neutralizar virus, enzimas y toxinas. Además, el ecosistema integrado por la flora comensal protege

la superficie mucosa de bacterias patógenas, aumenta la absorción de nutrientes y favorece el desarrollo del sistema inmune del tracto digestivo⁽²¹⁾.

En condiciones normales, la expresión en membrana de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) permite al epitelio identificar la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), tanto de la flora bacteriana comensal como de la patógena. Los PAMPs son específicos para distintos componentes de las células procariontas y los virus, por ejemplo, lipopolisacáridos, lipoproteínas, proteoglicanos, ácido lipoproteico, flagelina, DNA bacteriano, y RNA^(5,22). Los PRR más conocidos son los receptores TLR (*Toll-like receptors*) y las proteínas NOD (*Nucleotide-binding oligomerization domain*), pero también la familia de receptores NLR (*NOD-like receptors*) que incluye, entre otros, NALP (*pyrin domain containing NLRs*), IPAF (*ICE protease-activating factor*, relacionada con la enzima convertora de IL1 β), receptores para patrones glucídicos (como el Receptor de manosa), o los receptores solubles considerados hasta ahora Reactantes de Fase Aguda, como MBP (*Mannose-binding protein*) o PCR (Proteína C reactiva). En muchos de estos casos, la interacción con el receptor lleva a la expresión de genes pro-inflamatorios dirigidos por las vías del NF κ B y MAPK quinasas.

Los TLR son capaces de detectar motivos PAMP extracelulares y lleva a la activación de vías pro-inflamatorias⁽²³⁾. Esta vía permite una rápida respuesta frente a microorganismos patógenos, aunque también podría inducir una respuesta excesiva frente a la flora comensal. Para evitarlo, la expresión de TLR2 y TLR4 está disminuida en la superficie luminal del epitelio y, con ello, la capacidad de respuesta frente a estímulos repetidos vía TLR. La interacción de TLR con la flora bacteriana es fundamental para mantener la homeostasis del epitelio, y algo similar podría ocurrir con las células presentadoras de antígeno de localización subepitelial (como las CDs). Por el contrario, los receptores NOD tienen localización intracelular, y reconocen peptidoglicanos de la pared bacteriana. NOD2 reconoce muramildipéptido, que es un componente común a muchas especies bacterianas (e independiente de Gram). Las criptas, donde se produce α -defensina, podría ser el lugar de expresión de TLR4 y NOD. Un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn asocian una pérdida de función de la proteína NOD, y la mutación del gen NOD está asociada además con una alteración en la producción de α -defensina.

Funciones efectoras en el sistema inmune del tracto digestivo

Producción de anticuerpos. IgA es la inmunoglobulina predominante en las superficies mucosas. A diferencia de la IgA sérica, que es un monómero 7S, la molécula de IgA secretora está constituida por un dímero de IgA (11S) unido a una pieza J (ambas sintetizadas por la célula productora de IgA), y al componente secretor (sintetizado por los enterocitos). La cadena J estabiliza la molécula de IgA y permite formar dímeros (y polímeros, en el caso de IgM) y determina su conformación. El componente secretor (CS) es una

glicoproteína (Pm 80 kD) de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que constituye el dominio extracitoplasmático del receptor para inmunoglobulinas poliméricas expresado en la membrana basolateral de los enterocitos, donde interviene en el transporte transepitelial de moléculas poliméricas con pieza J (IgA e IgM) desde esta zona hasta la luz del intestino. Hay dos subclases, el 90% de la IgA sérica (monomérica) es IgA1, mientras que IgA2 es más abundante en las secreciones, donde es resistente a la proteólisis bacteriana, debido a la porción de CS que permanece fijada a SigA^(4,7).

Tras la estimulación antigénica en los lugares de inducción y el cambio de isotipo (en los folículos linfoides que tienen centro germinal), las células B pre-programadas para sintetizar IgA salen de las PP y recirculan vía linfáticos y nódulos linfáticos mesentéricos, para pasar a la circulación sanguínea para llegar al bazo a través del conducto torácico, y después migrar selectivamente a la lámina propia mucosa, donde sufren procesos de proliferación y diferenciación terminal, bajo la influencia de citocinas apropiadas. En la lámina propia, aunque sea un lugar efector, también se produce la expansión de linfocitos T CD4+ efectoras/ memoria, que se activan tras el reconocimiento de antígeno presentado por células presentadoras de antígeno, especialmente las CDs, y cooperan con las células B mediante la interacción CD40L/CD40 y la producción de citocinas (TGFβ, IL4, IL5 y otras), para convertirse en células plasmáticas productoras de IgA. Cerca del 80% de estas células se localizan en la lámina propia, donde representan entre el 20-40% de todas las células mononucleadas que contiene, y son capaces de producir más IgA (IgA1 e IgA2) que todos los isotipos de inmunoglobulinas en conjunto^(7,8).

Tolerancia oral es el estado de falta de respuesta inmunológica sistémica frente a determinados antígenos que llegan por vía oral, tras su administración posterior por vía sistémica. La capacidad del sistema inmune del tracto digestivo para distinguir entre antígenos de la dieta y microorganismos patógenos (inmunógenos) puede explicarse si estos últimos proporcionan un estímulo persistente, o invaden tejidos linfoides alejados de la mucosa. Se ha considerado que la principal vía de entrada de antígeno (en especial, antígenos particulados o con capacidad de replicación, como los microorganismos) es a través de las PP, induciendo una respuesta inmune activa, seguida de la migración de células efectoras a la lámina propia, donde estarían sometidas a regulación local. Por el contrario, la mayoría de los antígenos solubles (de la dieta) pasarían difusamente a través del epitelio, induciendo respuestas de tolerancia oral. Se han descrito varios mecanismos responsables de la tolerancia oral: delección (por apoptosis de las células efectoras), anergia (inactivación funcional por falta de coestimulación, etc.), e inducción de linfocitos T reguladores, que ejercerían su función mediante citocinas como TGFβ o IL10^(3,24).

La regulación de la respuesta inmune frente a antígenos de la dieta está determinada por la forma de presentación de antígeno. La inducción de tolerancia es antígeno-específica, y la dosis interviene en la inducción preferencial de un patrón determinado de citocinas por los linfocitos T (Th1, Th2),

que ejercerán su función de forma inespecífica, sobre las células de alrededor. La administración oral de dosis bajas de antígeno implica la generación de células reguladoras específicas de antígeno. Cuando la presentación de antígeno se realiza en el intestino, hay diferenciación de células T productoras de TGFβ, IL4, IL10. Estas células reguladoras migran a los órganos linfoides donde inducen supresión activa por inhibición de células efectoras y liberación de citocinas. La administración de dosis altas de antígeno, generalmente por vía sistémica, induce la anergia o inactivación clonal y la falta de respuesta de linfocitos Th1, cuando el antígeno alcanza la circulación (en forma intacta o fragmentada) (Fig. 1).

Durante años, la inducción de tolerancia oral ha sido explicada como el resultado de las condiciones inmunoreguladoras del intestino, que favorecerían la diferenciación de células T reguladoras caracterizadas por la expresión de CD4+CD25^{high}, FoxP3+^(13,25) y, en menor medida, de otras células de función homeostática, como células Tγδ+ y células iNKT. El resultado sería la inhibición de las respuestas Th1 y la producción de IFNγ, además de ayudar en las respuestas de IgA secretora⁽³⁾. Sin embargo, estos datos están basados en modelos animales, y hay pocas observaciones en humanos. Por otro lado, se ha sugerido también que el intestino normal podría responder preferentemente con un perfil de tipo Th1, dominado por IFNγ, incluso frente a antígenos de la dieta. Esta respuesta sería el resultado de un balance entre diferentes factores (integridad epitelial, desarrollo de células T, inmunorregulación, etc.). La diferenciación Th1 no asocia lesión tisular debido al control de los linfocitos efectoras por la presencia de células presentadoras de antígeno inmaduras, una vida media corta (apoptosis), y la supresión inducida por células T reguladoras⁽⁵⁾.

Recientemente se ha descrito una población de células iNKT, que tiene una función dual, por un lado, la subpoblación iNKT CD4-CD8- puede producir citocinas de perfil Th1 (IFNγ, TNFα) y, por otro, las células iNKTs CD4+ sintetizan citocinas tanto Th1 como Th2 (IL3, IL13)^(11,26). Estas células podrían tener un papel relevante en la inducción de tolerancia oral, que podría estar relacionado con su capacidad para promover la diferenciación de células T reguladoras productoras de IL10 y TGFβ⁽¹⁵⁾. Además, las células iNKT podrían inducir también la depleción clonal de células T específicas de antígeno mediante la modulación de CDs⁽²⁵⁾. Las células iNKT podrían adquirir un perfil activador (Th1) u homeostático (Th2), según la fuerza de interacción entre el antígeno y la molécula CD1d (HLA de clase I), el microambiente local (según el perfil de citocinas, reguladoras o inflamatorias), y la presencia de otras señales coestimuladoras. En situaciones normales, en un ambiente libre de infección o inflamación, los enterocitos podrían participar en la presentación de antígenos procedentes de las proteínas de la dieta, aunque estas células expresan CD1d, pero no moléculas co-estimuladoras, como CD40, lo que llevaría a la inducción de anergia y a la tolerancia oral^(27,28).

En el caso de la flora comensal, la tolerancia puede depender de las propiedades de los propios microorganismos que son poco invasivos, de las características de la superficie epi-

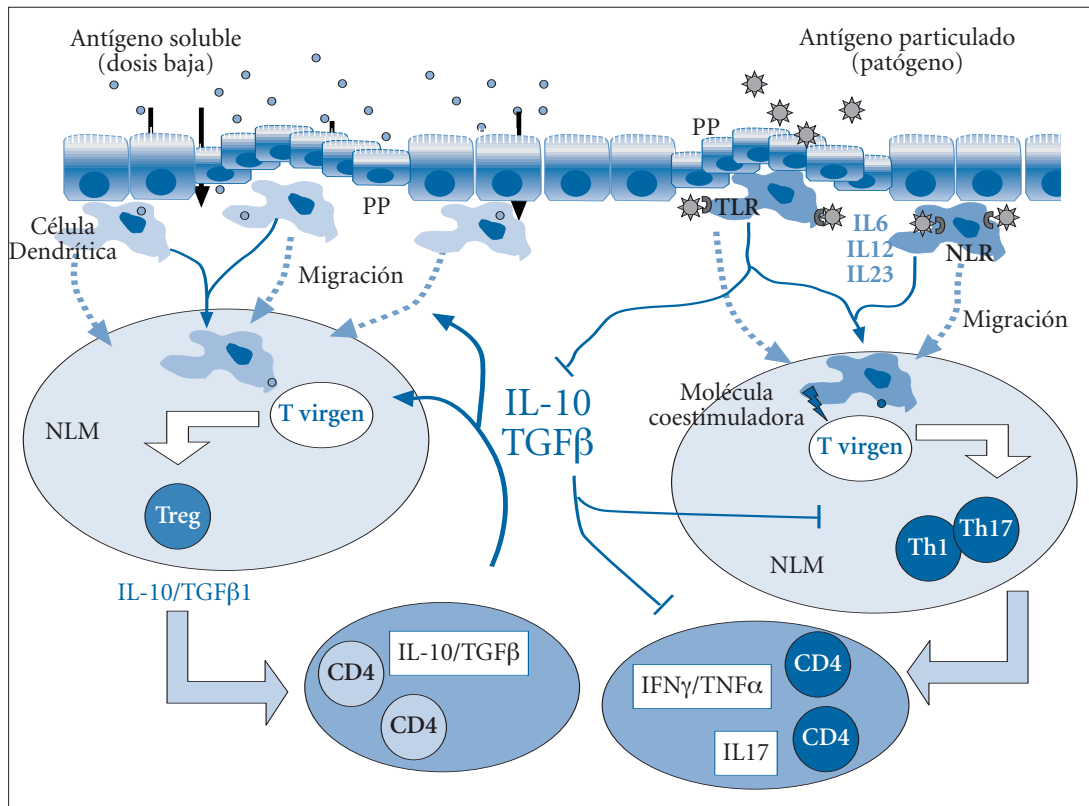


FIGURA 1. Inducción de una respuesta inmunitaria en la mucosa del tracto digestivo, dependiendo de la naturaleza del antígeno y de la presencia de otras señales de coestimulación. Las células dendríticas captan el antígeno que llega a las placas de Peyer o atraviesa el epitelio, y migran a los nódulos linfáticos regionales, donde se generan distintas poblaciones de linfocitos efectoras. (PP: placas de Peyer; NLM: nódulos linfáticos mesentéricos)

telial y de las propiedades de las células inmunes de la lámina propia. En condiciones normales, se ha observado que el sistema inmune asociado al tracto digestivo mantiene la llamada *ceguera* o ignorancia inmunológica, que se manifiesta por un defecto de la expresión de receptores PRR en el epitelio intestinal (por ejemplo, de TLR4), o bien, se produce un enmascaramiento u ocultación de los mismos (de TLR5). En el epitelio, el reconocimiento de los motivos PAMPs podría hacerse intracelularmente (mediante receptores tipo NOD), y sólo los microorganismos patógenos tendrían la capacidad de invadir las células del epitelio y facilitar su introducción.

MECANISMOS DE INFLAMACIÓN EN EL TRACTO DIGESTIVO

Entre los principales estímulos antigénicos del sistema inmune del tracto digestivo están las proteínas de la dieta. En condiciones normales, la administración oral de antígenos solubles de la dieta induce una falta de respuesta inmunitaria sistémica tras la re-introducción del mismo antígeno por vía parenteral (tolerancia oral). Además, se desarrollan también respuestas inmunes activas frente a microorganismos patógenos que están constituidas preferentemente por anticuerpos IgA secretores (SIgA) y son típicamente protectoras, sin activar otros mecanismos inflamatorios típicos de la inmunidad periférica o sistémica. En algunas circunstancias, pueden desencadenarse reacciones inmunopatogénicas, en especial cuando se producen anticuerpos IgE o IgG, o al activarse una respuesta inmunitaria mediada por células. En el intestino inmaduro o con un proceso inflamatorio en curso, el procesamiento de antígeno puede dar

lugar a moléculas más inmunogénicas de lo normal, en vez de generar fragmentos tolerogénicos.

En el caso de los antígenos de la dieta, se desconoce qué factores determinan la pérdida del patrón normal de respuesta inmune en el tracto digestivo, es decir, de la tolerancia oral. El principal ejemplo es la enfermedad celíaca, que cursa con una lesión inflamatoria crónica y remodelación de la mucosa del intestino delgado, sin pérdida de tejido, secundaria a la ingestión de un componente proteico de cereales como trigo, cebada o centeno. El gluten da lugar a dos tipos de respuesta en el intestino, una inmediata e inespecífica, con fenómenos de citotoxicidad epitelial y cuyo principal mediador parece ser la IL15; y otra más tardía y adaptativa, mediada por linfocitos T CD4+ de la lámina propia que reconocen fragmentos peptídicos de gluten en el contexto de moléculas HLA-DQ2/8, y producen citocinas con un patrón Th1 incompleto. Además, la ingestión de gluten induce también una respuesta de autoanticuerpos cuya principal diana es la enzima transglutaminasa tisular (TG2). El modelo inmunopatogénico más aceptado integra elementos de la inmunidad innata y adaptativa, y requiere la presencia de varios factores: péptidos de gluten, TGt, moléculas HLA-DQ en células presentadoras de antígeno, y linfocitos T activados en el epitelio y lámina propia mucosa⁽²⁹⁾.

La otra gran fuente de estimulación antigénica en el tracto digestivo es la flora comensal. Se han descrito varios factores que junto a ésta pueden llevar a la inflamación crónica incontrolada del intestino, cuyos principales ejemplos son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Aunque estos factores pueden ser diferentes según la zona del intestino

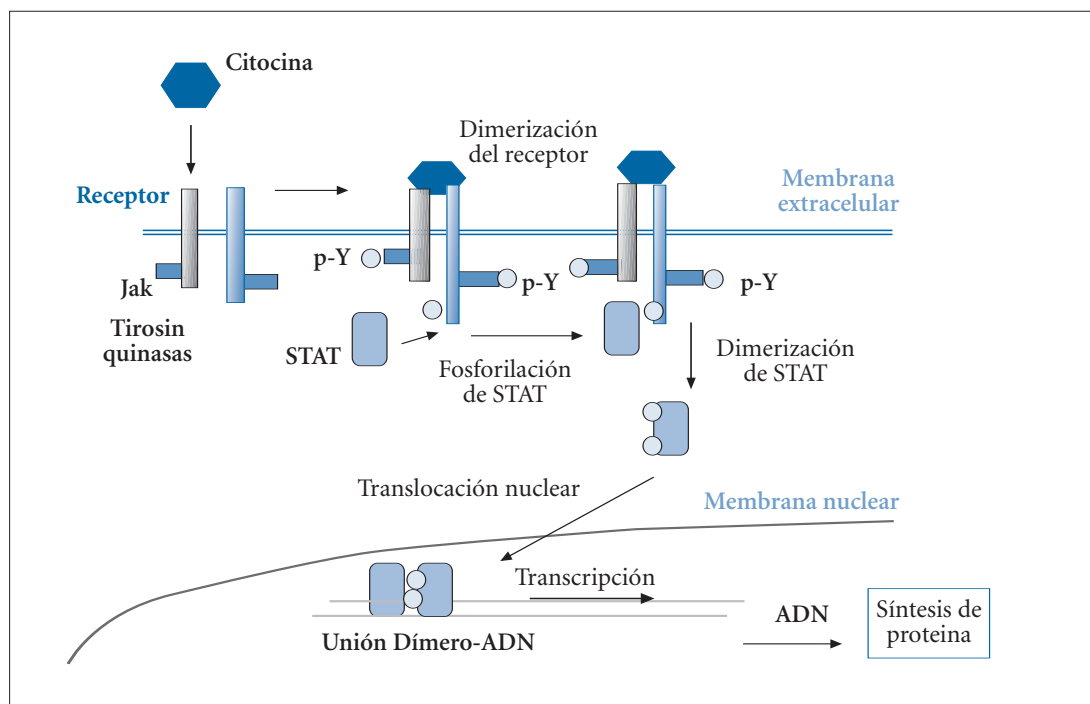


FIGURA 2. Activación de vías de señalización intracelular mediante la interacción de citocinas con sus correspondientes receptores en la membrana celular. (STAT: Transductores de la Señal y Activadores de la Transcripción).

afectado, los mecanismos efectores responsables del daño tisular son similares y de tipo no-específico^(5,23). Además de la implicación de la flora saprófita, hay factores relacionados con la pérdida de función barrera epitelial y/o defectos en los mecanismos de reparación de la misma, que pueden tener una base genética, junto con un aumento de la captación y procesamiento de los antígenos alterados; pero también factores que determinan la activación descontrolada de los linfocitos T efectoras CD4+ (Th1/Th17, Th2) y fallos en la función T reguladora, que llevan al reclutamiento de células inflamatorias desde la sangre, y al aumento de citocinas, radicales libres y mediadores lipídicos en la mucosa del tubo digestivo. Además, puede producirse también una sobreexpresión de enzimas que degradan la matriz extracelular mucosa (MEC), y responsables de la pérdida de tejido que se manifiesta en forma de úlceras y fístulas.

Las citocinas son mediadores esenciales del daño tisular en el intestino

Tras la presentación de antígeno por las células presentadoras de antígeno apropiadas, los linfocitos T activados muestran unos patrones de respuesta limitados, que están modulados –a su vez– por la activación de una serie de vías intracelulares secundaria a la interacción entre las diversas citocinas y sus correspondientes receptores expresados en la pared celular. Esta interacción induce la fosforilación de las moléculas de la familia de factores STAT, o Transductores de la Señal y Activadores de la Transcripción (en el caso de los receptores de citocinas), o de factores SMAD (por receptores de TGFβ), que forman dímeros y pasan al interior del núcleo celular donde, junto con otros factores de transcripción, pueden modular la expresión de determinados genes, activando unos y reprimiendo otros⁽³⁰⁾ (Fig. 2).

La IL12 es una de las principales citocinas responsables de la inflamación en el tracto digestivo, gracias a su capacidad para promover respuestas de tipo Th1, sobreexpresión de Tbet, factor de transcripción específico de las células Th1, y síntesis de citocinas pro-inflamatorias como IFNγ y otras. Sin embargo, parte de las actividades atribuidas a la IL12 podrían ser mediadas en realidad por otra citocina descubierta posteriormente, la IL23, con quien comparte la subunidad p40. Una de las propiedades de la IL23 que más interés ha generado, es su capacidad para promover la diferenciación de un nuevo subtipo de células T CD4+ productoras de IL17, llamadas células Th17^(31,32), que son diferentes de las conocidas anteriormente como Th1 y Th2. La diferenciación de células Th17 requiere de la presencia de IL6 y TGFβ, que inducen la expresión del receptor de IL23 (IL23R) en estas células y, por tanto, capaces de responder a la IL23. Recientemente, se ha publicado también el hallazgo de variantes del gen IL23R, que estarían ligadas a la susceptibilidad de las enfermedades inflamatorias del intestino⁽³³⁾ (Fig. 3).

Las citocinas liberadas en el tracto digestivo pueden tener una procedencia muy diversa, y como consecuencia de la activación de distintos componentes celulares del tejido, en respuesta a estímulos o agresiones, como las células epiteliales (enterocitos), las células del mesénquima (fibroblastos y miofibroblastos) y las células presentadoras de antígeno (CDs y otras); pero también las diferentes subpoblaciones de linfocitos T pueden producir citocinas en el curso de las etapas de diferenciación celular. El balance local de citocinas determina el resultado final, y se manifiesta por la diferenciación y activación de las células linfoides precursoras de las diferentes poblaciones efectoras (Th1, Th2, Th17, células plasmáticas, citotóxicas y células NK) o subpoblaciones de células T reguladoras. Por otro lado, la acción de las citoci-

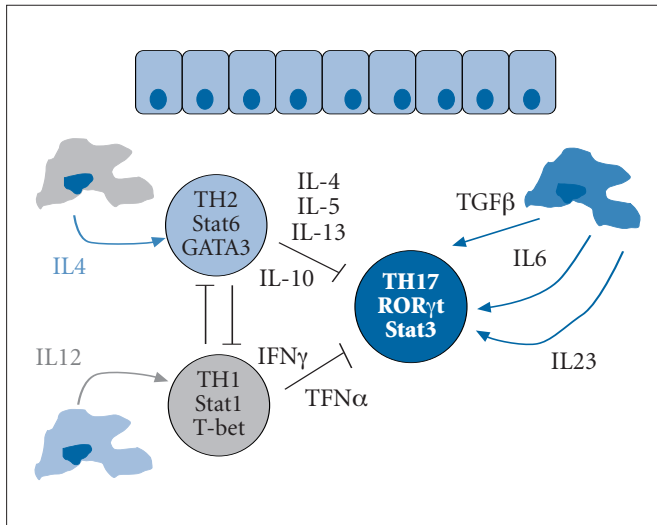


FIGURA 3. Diferenciación de distintas poblaciones de linfocitos T efectores (Th1, Th2, Th17) en la mucosa del tracto digestivo, bajo la influencia de células dendríticas que liberan citocinas al medio.

nas puede centrarse sobre el epitelio o la matriz extracelular, inducir apoptosis, o estimular la producción de otras moléculas efectoras por células mononucleares y células del estroma, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP), o los factores de crecimiento celular.

En condiciones normales, con ausencia de estimulación, el microambiente de la mucosa intestinal es de tipo tolerogénico, con una presencia dominante del TGFβ⁽³⁴⁾. En este contexto, la interacción de antígenos a dosis bajas con los linfocitos T vírgenes a través del TCR, y en ausencia de señales coestimuladoras en la superficie de las células presentadoras (CD83 y CD86, ligandos del CD28 linfocitario), el resultado es el estímulo de la diferenciación de estos linfocitos hacia células T reguladoras (iTreg), mediante la activación de la vía del STAT5, que induce la expresión de la molécula *Foxp3*. Estas células, a su vez, contribuyen al mantenimiento de este microambiente y la homeostasis local, mediante la secreción de TGFβ.

La expresión de moléculas coestimuladoras y la secreción de citocinas por las CDs es inducida por la interacción entre los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) expresados por estas células, y sus correspondientes ligandos. Cada tipo de agente patógeno o tóxico genera una combinación de señales característica, que inicia un tipo de respuesta distinto. En este sentido, se ha observado que la secreción de IL6 por las CDs, en presencia de TGFβ, condiciona que ante una dosis baja de un mismo estímulo antigénico, los linfocitos T vírgenes maduren hacia linfocitos Th17, por activación de la vía del STAT3 y del factor RORγt⁽³²⁾. Esta vía inhibe la expresión del factor de transcripción *Foxp3*, que caracteriza a las células T reguladoras. El mantenimiento de este tipo de respuesta requiere la presencia de IL23, aunque no es necesaria para su inducción⁽³⁵⁾. Por tanto, la IL23 induce inflamación crónica mediante la activación de células Th17, siendo capaz de

iniciar y perpetuar tanto la inflamación innata como la mediada por células T en la mucosa del tracto digestivo. Además, la señalización vía IL23 podría controlar también la producción de otras citocinas proinflamatorias, como TNFα, IFNγ, IL1, e IL6.

Cuando la activación de las CDs promueve la secreción de IL12, se inhibe –a su vez– la secreción de TGFβ, lo que lleva a la inducción de una respuesta de tipo Th1, mediante la activación del factor STAT4. El IFNγ producido por los linfocitos Th1 activaría el STAT1 y el factor de transcripción Tbet, que actúan como factores de retroalimentación positiva de este patrón. Por otro lado, la presencia de IL18 reforzaría este tipo de respuesta (Th1 vía STAT1), incluso en ausencia de IL12⁽³⁶⁾, mientras que la producción de IL4 por las CDs, llevaría a una respuesta Th2, con activación de las vías mediadas por los factores STAT6 y GATA3.

Estas respuestas tienden a inhibirse mutuamente, sin embargo, sería posible encontrar situaciones en las que, dominando un tipo de respuesta, se mantenga alguna de las otras, aun de una forma truncada, debido a la presencia simultánea de varios estímulos. La presencia de IL2 o de IL15 produce la expansión clonal de cualquiera de estas poblaciones linfocitarias, pero no inducen la maduración hacia ninguna de ellas. La IL15 refuerza, además, las defensas de primera línea mediante la expansión y activación de las células NK.

Mediadores no-específicos de lesión

La inflamación y la lesión intestinal suelen ser el resultado de la interacción entre células linfoides y no-linfoides, que liberan distintos mediadores, muchos de ellos no-específicos, capaces de relacionarse y amplificar las señales que culminan en la lesión tisular de la mucosa del tracto digestivo. En las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, se ha observado un aumento de la síntesis local de varios mediadores no-específicos, como eicosanoides, leucotrienos, radicales libres, homocisteína, además de citocinas proinflamatorias (IL1β, TNFα y otras) y quimiocinas, que siguen el flujo de células inflamatorias que llegan al intestino⁽³⁷⁾. Algunos de estos mediadores son producidos por células del endotelio vascular en la mucosa y por miofibroblastos

Los mecanismos de inflamación no específicos están mediados por una respuesta inmune innata, en la que la vía del factor de transcripción NFκB juega un papel central⁽³⁸⁾. Entre los muchos efectos del NFκB está la secreción de IL15 incluso por células no inmunes, como los enterocitos, que son responsables del mantenimiento de la señal inflamatoria al inducir la expresión del NFκB en las células adyacentes. La activación del NFκB lleva también a la inducción de la enzima iNOS (óxido nítrico sintasa inducible), que tiene una función reguladora en el endotelio vascular, además de tener un papel clave en la conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las CDs requieren de la activación de este factor de transcripción para aumentar la expresión en superficie de moléculas HLA de clase II y co-estimuladoras (CD80/B7.1, CD86/B7.2), necesarias para la función de presentación de antígeno. Además, estas células pueden ser esti-

muladas por poblaciones de linfocitos de la inmunidad innata tipo NK, NKT y/o T δ γ , capaces de producir perforinas y granzimas, que aumentan la respuesta inmunológica innata, además de primar la inmunidad adaptativa⁽²⁸⁾. Tras la activación y expansión celular, las CDs estimulan –a su vez– la función de estas células, que actúan en la primera línea de defensa frente a los microorganismos⁽³⁹⁾.

Finalmente los fibroblastos del estroma de la lámina propia, son también susceptibles a las señales de estrés del entorno, o *señales de peligro* (presencia de óxido nítrico, IFN γ , IL15 y otras citocinas), que inducen la secreción de factores tipo KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), que podría estar implicado en la hiperplasia de las criptas, característico de la lesión observada en la enfermedad celíaca. También aumenta la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular y la síntesis de quimiocinas, que en conjunto consiguen atraer más células inflamatorias al tejido. Además, estimulan la síntesis de metaloproteinasas de matriz (MMPs), que son una familia de endopeptidasas cuya principal función es la degradación de todos los componentes de la matriz extracelular como proteoglicanos y glicoproteínas, y la destrucción de la mucosa⁽⁴⁰⁾. En el intestino inflamado, se ha identificado un aumento de la expresión de MMP-1,2,3,7,9,10,12 y 13. La causa última de la remodelación tisular que aparece tanto en la enfermedad celíaca (MMP-12) como en la enfermedad de Crohn (MMP-3) es consecuencia del aumento de actividad de estas proteasas y de la inhibición de sus reguladores (TIMP-1).

RESUMEN

La inmunidad mucosa ha evolucionado para mantener la absorción selectiva y la función barrera intestinal a pesar del continuo estímulo antigénico, siendo capaz de discriminar entre agentes patógenos, flora comensal y proteínas inofensivas de la dieta. El tracto digestivo es el lugar de inducción más importante del sistema inmune de las mucosas y, debido a su tamaño y características, también de la inmunidad del organismo. En todos los mamíferos se produce la entrada de ciertas moléculas grandes sin digerir a través del intestino, aunque la respuesta inmune normal frente a estos antígenos no causa ninguna alteración. En condiciones normales, la administración oral de antígenos de la dieta induce una falta de respuesta inmunológica sistémica tras la reintroducción del mismo antígeno por vía parenteral (tolerancia oral). La tolerancia es un proceso activo controlado por mecanismos humorales (IgA secretora) y celulares (células

dendríticas y linfocitos T reguladores) responsables de la secreción de factores solubles (citocinas) que mantienen el microambiente tolerogénico de la mucosa.

Otra gran fuente de estimulación antigénica en el tracto digestivo es la flora comensal, frente a la que también se desarrolla tolerancia, siempre que no atraviese la barrera epitelial. La pérdida de tolerancia frente a la flora puede llevar a la inflamación crónica incontrolada del intestino, cuyos principales ejemplos son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se desarrollan también respuestas inmunes activas frente a microorganismos que están constituidas por anticuerpos IgA secretores (SIgA) y son típicamente protectoras, sin activar otros mecanismos inflamatorios típicos de la inmunidad sistémica. La defensa frente a los microorganismos depende de varios factores, principalmente la integridad de la barrera física epitelial y la capacidad de la inmunidad innata para reconocer estos microorganismos mediante receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) expresados principalmente por las células epiteliales y dendríticas que desencadenan la producción de factores antibacterianos y la activación de vías pro-inflamatorias. Estas vías configuran los distintos patrones de respuesta (Th2, Th17 y Th1) con distintos niveles de agresividad que implican mecanismos efectores diversos, complementarios y, en ocasiones, mutuamente excluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacDonald TT. The mucosal immune system. *Parasite Immunol.* 2003; 25: 235-46.
2. Cheroutre H, Madakamutil L. Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 290-300.
3. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 331-41.
4. Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol.* 2004; 15: 570-7.
5. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science.* 2005; 307: 1920-5.
6. Lefrancois L, Puddington L. Intestinal and pulmonary mucosal T cells: local heroes fight to maintain the status quo. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 681-704.
7. Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis. Regulation of the front-line body defenses. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 63-72.
8. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev.* 2005; 206: 32-63.

Hormonas gastrointestinales y neurotransmisores

E. Donat Aliaga, M. Oltra Benavent

INTRODUCCIÓN

Las hormonas gastrointestinales son, bajo todos los conceptos, hormonas propiamente dichas. Sin embargo, hasta hoy no han sido completamente aceptadas en el campo de la endocrinología. Esta resistencia a su aceptación es paradójica en tres aspectos: las bases científicas de la endocrinología se establecieron con el descubrimiento de una sustancia gastrointestinal, la secretina, gracias a la cual se introdujo el término “hormona”; el intestino es el mayor órgano productor de hormonas tanto en término de número de células endocrinas como en número de hormonas; la amplitud de expresión de los genes de las hormonas gastrointestinales fuera del tracto gastrointestinal confieren a las mismas un carácter de regulador multifuncional, de hecho, pueden actuar al mismo tiempo como metabolitos hormonales agudos, como neurotransmisores, como factores de crecimiento o como factores de fertilidad.

El concepto básico de endocrinología fue descubierto en 1902 por los fisiólogos británicos William Maddox Bayliss y Ernest Henry Starling siguiendo la observación de Pavlov y sus colegas de que la acidificación del tracto gastrointestinal alto resultaba en la secreción de un jugo pancreático. Bayliss y Starling extrajeron una sustancia de la mucosa duodenal que, inyectada en el torrente sanguíneo, estimulaba la secreción de bicarbonato independientemente de que el páncreas estuviera inervado o no. Llamaron a esta sustancia “secretina”. No obstante, en 1905 Starling propuso la palabra hormona como designación general de los mensajeros químicos del torrente sanguíneo. El mismo año John Sydney Edkins descubrió otra sustancia hormonal en extractos de la mucosa antral que estimulaba la secreción ácida gástrica, a la que llamó “gastrina”. De esta forma las dos primeras hormonas descubiertas en la historia fueron ambas gastrointestinales. En las siguientes décadas la endocrinología experimentó un gran desarrollo con el descubrimiento y aislamiento de las hormonas esteroides, pituitarias y de la insulina. Debido a las grandes implicaciones clínicas de estos hallazgos el interés por la secretina y la gastrina se redujo al ámbito gastrointestinal, y sólo unos pocos fisiólogos mantuvieron el interés por el control hormonal de la digestión. Uno de ellos fue Andrew Ivy quien en 1928 encontró la evidencia de una hormona que estimulaba la contracción de la vesícula biliar en un extracto del intestino delgado, a la que llamó colecisto-

quinina (CCK). En 1940 se descubrió un estimulante de la secreción enzimática pancreática llamada “pancreozimina”, la cual se demostró en la década de los 1960 que era la misma sustancia que CCK. La tríada formada por secretina, gastrina y CCK compone las clásicas hormonas intestinales, y hasta la década de los 1970 se creía que eran las únicas hormonas reguladoras de la digestión. Esta situación cambió con el desarrollo de nuevas metodologías para determinar hormonas directamente en plasma mediante radioinmunoensayo.

La realidad actual es diferente pues se han descubierto más de 30 hormonas gastrointestinales, las cuales a la vez actúan sobre uno o varios receptores, aumentando la complejidad en un nuevo concepto biológico⁽¹⁾. Este nuevo concepto biológico mantiene, en concordancia con el concepto clásico, que las hormonas son péptidos, los cuales son segregados al torrente sanguíneo desde las células del tracto gastrointestinal ante un estímulo apropiado como la comida, cambios en el pH intraluminal, exposición a factores de liberación o a otros neurotransmisores u hormonas, donde pueden unirse a receptores desencadenando una respuesta biológica que enviará señales de retroalimentación negativa para detener la secreción hormonal. Sin embargo, añade nuevos hallazgos revelados por la moderna biología celular y molecular cuya comprensión es imprescindible para el conocimiento de la complejidad actual de las hormonas gastrointestinales. Como expone Jens F Rehfeld⁽²⁾, del Departamento de Bioquímica Clínica de la Universidad de Copenhague en 1998, son cinco las **características** de esta **nueva biología**:

1. Existen muchas hormonas, las cuales pueden agruparse en familias por su homología estructural asumiendo un mismo origen en un gen común ancestral. Desde la década de los 1970 el desarrollo de la endocrinología gastrointestinal ha llevado al conocimiento de nuevos péptidos reguladores, hormonas, transmisores peptídicos y factores de crecimiento. No sólo se han encontrado nuevos péptidos con funciones hormonales en extractos gastrointestinales sino también neuropéptidos, aislados en el sistema nervioso central, y hormonas identificadas inicialmente en otros órganos endocrinos (p. ej., sustancia P, encefalinas, dinorfina, neurotensina, neuropéptido Y, neuroquininas, péptido activador de la adenilciclasa pituitaria, somatostatina, polipéptido pancreático y péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Además, se han ais-

TABLA I. Hormonas y transmisores del tracto gastrointestinal.

Péptidos intestinales que funcionan principalmente como hormonas

- Gastrina
- Péptido insulino-trófico glucosa dependiente (GIP)
- Glucagón y sus productos relacionados genéticamente (GLP-1, GLP-2, glicentina, oxintomodulina)
- Insulina
- Motilina
- Olipéptido pancreático (PP)
- Péptido tirosina tirosina (PYY)
- Secretina

Péptidos intestinales que pueden actuar como hormonas, neuropéptidos o agentes paracrinos

- Colecistoquinina (CCK)
- Factor liberador de corticotropina
- Endotelina
- Neurotensina
- Somatostatina

Péptidos intestinales que actúan principalmente como neuropéptidos

- Péptido genéticamente relacionado con calcitonina
- Dinorfina y productos genéticamente relacionados
- Encefalina y productos genéticamente relacionados
- Galanina
- Péptido liberador de gastrina
- Neuromedina U
- Neuropéptido Y
- Péptido histidina isoleucina o péptido histidina metionina
- Péptido activador de adenilciclasa pituitaria
- Sustancia P y otras taquikinas (nuroquinina A y B)
- Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

Péptidos que actúan como factores de crecimiento

- Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Factor de crecimiento fibroblástico
- Factores similares a insulina (IGF)
- Factor de crecimiento nervioso.
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- Factor de crecimiento endotelial vascular

Péptidos que actúan como mediadores inflamatorios

- Interferones
- Interleuquinas
- Linfoquinas
- Monoquinas
- Factor α de necrosis tumoral

Péptidos intestinales que actúan en neuronas

- Colecistoquinina
- Gastrina
- Motilina

Transmisores no peptídicos producidos en el intestino

- Acetilcolina
- Adenosín trifosfato
- Dopamina
- Ácido gamma aminobutírico (GABA)
- Histamina
- 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina)
- Óxido nítrico (NO)
- Norepinefrina
- Prostaglandina y otros eicosanoides

Nuevas hormonas y neuropéptidos reconocidos

- Amilina
- Ghrelina
- Guanilina y uroguanilina
- Leptina

lado de extractos intestinales péptidos reguladores potentes que originalmente se pensaba que eran hormonas clásicas y más tarde se demostró que eran neurotransmisores (p. ej., polipéptido vasoactivo intestinal, péptido histidina-isoleucina, péptido liberador de gastrina). Finalmente, se ha demostrado la existencia de un número de factores de crecimiento con efectos hormonales (p. ej., factor de crecimiento epidérmico, urogastrona, factores de crecimiento I y II similares a insulina, factor de crecimiento transformador alfa y beta y anfirregulina) (Tabla I).

- Los genes individuales hormonales a menudo expresan múltiples péptidos bioactivos por distintos mecanismos dando lugar a la producción de más de 100 péptidos activos hormonales diferentes en el tracto gastrointestinal. El dogma clásico de un gen, una hormona, es demasiado simple para la mayoría de las hormonas gastrointestinales. La expresión de los péptidos se regula por los genes, que residen en regiones cromosómicas definidas. Actualmente están identificados los genes de la mayoría de las hormonas gastrointestinales conocidas. Todos los péptidos gastrointestinales se sintetizan por transcripción genética del DNA a un RNA mensajero y subsecuente traslación en precursores proteicos conocidos como prepro-

hormonas. Los péptidos que tienen que secretarse contienen una secuencia de señal que dirige la nueva proteína hacia el retículo endoplásmico, donde dicha secuencia se fractura y el producto prepropeptídico se prepara para las modificaciones estructurales posteriores. Estos precursores sufren procesos intracelulares hasta ser transportados al aparato de Golgi donde se empaquetan en gránulos secretores, pudiendo sufrir otras modificaciones estructurales (p. ej., sulfatación) en esta localización, hecho que determinará de forma importante la bioactividad de muchos péptidos hormonales, como la CCK. Los gránulos secretores pueden dirigirse a su secreción inmediata o almacenarse cerca de la membrana plasmática para liberarse tras un estímulo celular apropiado. Las diferentes formas moleculares de las hormonas gastrointestinales resultan de los diferentes procesos pretraslacionales o postraslacionales. Un mecanismo pretraslacional común es la alternancia en el ensamblaje del RNA mensajero (*splicing*) el cual genera péptidos únicos a partir del mismo gen. Los cambios postraslacionales incluyen la fragmentación peptídica en formas más pequeñas (somatostatina), la amidación de las terminaciones carboxílicas (gastrina) y la sulfatación de los residuos de tiro-

sina (CCK). Estos pasos son críticos para determinar la actividad biológica de la hormona.

- La expresión genética de las hormonas intestinales es amplia, incluso en tejidos extraintestinales. Para algunas hormonas esta expresión extraintestinal se limita a las células neuroendocrinas, especialmente las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Otras se expresan en células neuroendocrinas de la adenohipófisis, neurohipófisis, glándula tiroidea o médula adrenal, así como en células del tracto genital y en algunas células tumorales.
- La expresión de un mismo gen en distintos tipos celulares determina un tratamiento prohormonal específico para cada tipo celular y, por tanto, un resultado fenotípico impredecible. Concretamente, en la fase postrasaccional es donde el diferente equipamiento celular enzimático y de cofactores determinará la estructura final del producto prohormonal. Este tratamiento celular específico es aplicable a todas las hormonas gastrointestinales.
- Los diferentes tipos celulares donde se expresan los genes de las hormonas gastrointestinales también poseen tipos celulares específicos de secreción o liberación hormonal. Se conocen cinco mecanismos: la clásica secreción endocrina por liberación de la hormona al torrente sanguíneo; la secreción neuroendocrina propia de hormonas o neurotransmisores liberados desde las vesículas sinápticas de los nervios terminales a los receptores de las células adyacentes; la secreción paracrina, en la cual las células intestinales paracrinas transportan gránulos peptídicos a través del citoplasma hacia las células diana específicas vecinas; también existe una secreción autocrina mediante la cual la propia célula estimula su crecimiento (propia de factores de crecimiento) y que se cree que juega un papel importante en el desarrollo de tumores gastrointestinales y, por último, existe una forma de secreción espermiocrina, es decir, la secreción acrosomal de hormonas gastrointestinales (p. ej., gastrina, CCK) hacia receptores ovulares, la cual podría considerarse la más vital si se demuestra que para la fecundación del óvulo se requieren péptidos gastrointestinales (Fig. 1).

Ontogénicamente, en el feto humano las células endocrinas gastrointestinales comienzan a ser demostradas en la 10^a a 15^a semanas de gestación. A esta edad gestacional se encuentra inmunorreactividad de algunas hormonas como la gastrina, CCK y somatostatina, aunque su significado funcional en esta temprana fase del desarrollo es desconocida⁽³⁾.

HORMONAS PEPTÍDICAS

Gastrina

La hormona gastrina es la principal estimulante de la secreción ácida gástrica. Consecuentemente tiene efectos promotores del crecimiento sobre la mucosa gástrica. La gastrina humana es el producto de un solo gen localizado en el cromosoma 17. La forma activa se genera a partir de un precursor peptídico llamado preprogastrina que contiene 101 aminoácidos incluyendo un péptido de señal, una secuencia espaciadora, un componente gastrina y una extensión car-

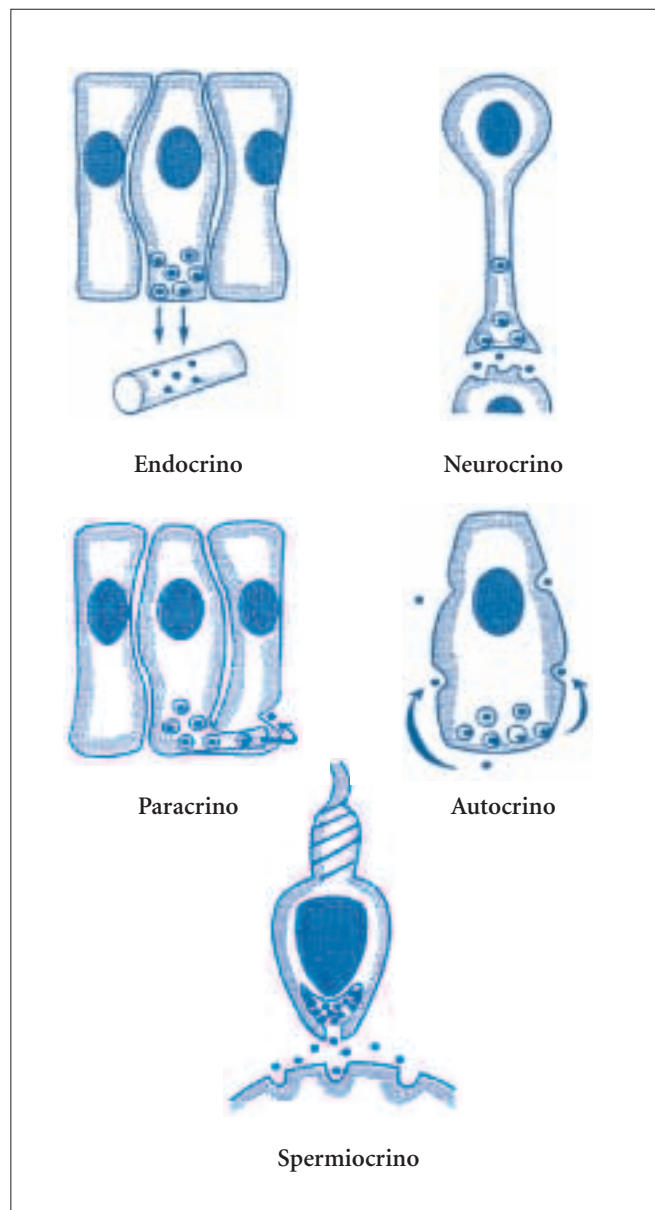


FIGURA 1. Cinco tipos de secreción de hormonas y neurotransmisores intestinales. (Reproducido de Rehfeld JF⁽²⁾).

boxílica terminal. La preprogastrina, sufre un proceso enzimático de fragmentación a progastrina y gastrina de varios tamaños. Las dos formas de gastrina más importantes son la G34 y la G17, aunque existen otras formas menores. La estructura común de las distintas formas de gastrina es de un tetrapéptido amidado con una terminación carboxílica, la cual le confiere toda su actividad biológica. Modificaciones de sulfatación de los residuos de tirosina producen formas alternativas de gastrina con la misma potencia biológica.

La mayoría de la gastrina se produce en las células endocrinas del antro gástrico. Otras pequeñas cantidades de gastrina se producen en otras regiones del tracto gastrointestinal incluido el estómago proximal, duodeno, yeyuno, ileon y páncreas. La gastrina también se encuentra en otros órganos extraintestinales como el cerebro, glándulas adrenales,

tracto respiratorio y órganos reproductivos, aunque su papel biológico en estas localizaciones es desconocido. Los receptores para gastrina y CCK están relacionados y constituyen la familia de receptores gastrina/CCK.

La gastrina se secreta desde células endocrinas especializadas (células G) a la circulación como respuesta a una comida. Los componentes específicos que estimulan la secreción de gastrina incluyen proteínas, péptidos y aminoácidos. La secreción de gastrina está profundamente influenciada por el pH del estómago. El ayuno y el incremento de la acidez gástrica inhiben la liberación de gastrina mientras que la elevación del pH gástrico es un potente estímulo para su secreción.

En el recién nacido la regulación de gastrina por la acidez gástrica no es tan clara como en el adulto. Durante los primeros 4 días de vida el recién nacido secreta gastrina de forma independiente siendo sus niveles en ayunas más altos que en el adulto⁽⁴⁾. Estos niveles disminuyen progresivamente desde la 3ª semana a la 6ª semana de vida. El incremento postnatal de gastrina parece tener más sentido como factor trófico intestinal en los primeros días de vida que como factor regulador de la progresiva acidificación gástrica neonatal. De hecho, sobre esta base fisiológica se plantea la hipótesis de que la inapropiada regulación del eje acidificación-gastrina hasta la 4ª semana de vida permitiría el desarrollo de estenosis hipertrófica del píloro en los recién nacidos con secreción ácida elevada de forma hereditaria (por aumento de masa de células parietales), como consecuencia de la hipertrofia muscular pilórica secundaria a su contracción mantenida por exceso de acidificación gástrica y concomitante aumento de gastrina⁽⁵⁾. Puede encontrarse hipergastrinemia en aquellas patologías asociadas a una disminución de la producción de ácido como es la gastritis atrófica o en pacientes bajo tratamiento prolongado con medicaciones antiácidas como los antagonistas del receptor H₂ y los inhibidores de la bomba de protones. La hipergastrinemia en estos casos se debe a la estimulación de la secreción gástrica secundaria a un pH alcalino. Otra causa, rara en la infancia, de hiperproducción de gastrina es el síndrome de Zollinger-Ellison. El análogo de la gastrina, pentagastrina, se ha utilizado clínicamente para estimular la secreción ácida como prueba diagnóstica de la capacidad de secreción ácida.

Desde que se conoce que la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) puede incrementar el nivel de gastrina sérica⁽⁶⁾ se han llevado a cabo muchos estudios en los que se encuentra un nivel de gastrina mayor en niños con gastritis crónica Hp positivos que en Hp negativos. Tras tratamiento erradicador de Hp el nivel de gastrina en niños desciende. Un estudio reciente en pacientes pediátricos⁽⁷⁾ encuentra que la expresión de gastrina en niños con gastritis crónica Hp positivos es mayor que en Hp negativos, y en éstos, mayor que en controles, indicando que la inflamación crónica por Hp puede resultar en un incremento de gastrina, el cual podría ser un mecanismo patogénico desencadenante de gastritis crónica. En otro estudio sobre 106 niños se encuentran valores más elevados de gastrina sérica (92,9 +/- 41,6 microU/ml) y un aumento de células G en la mucosa antral en niños con infección por Hp que en niños con infección pasada o en

controles (70,0 +/- 15,3 microU/ml), concluyendo que Hp juega un papel importante en la estimulación de las células G y en la secreción de gastrina, siendo la erradicación de Hp, probablemente, el principal factor de regulación de la secreción de gastrina en la gastritis infantil⁽⁸⁾.

Se ha desarrollado un test inmunoenzimático (Biohit®, Helsinki, Finland) que determina los niveles de gastrina -17 sérica junto con pepsinógenos I y II y anticuerpos anti *Helicobacter pylori*, con unas altas sensibilidad y especificidad, en adultos, para diagnóstico de gastritis crónica, su grado de atrofia y su localización. Su validación en niños es difícil por la escasa incidencia de gastritis atrófica, aunque se propone como un método no invasivo para despistaje de gastritis, relacionada o no con Hp y una ayuda para la indicación de endoscopia, especialmente en gastritis asociada a dolor abdominal recurrente⁽⁹⁾.

Colecistoquinina

La CCK fue inicialmente descrita como un péptido de 33 aminoácidos, aunque posteriormente se han aislado distintas formas compuestas desde 8 a 58 aminoácidos. Todas las formas de CCK son codificadas por un mismo gen. Se sintetiza a nivel del sistema digestivo y también en el SNC.

La CCK producida por las células I del intestino delgado pasa a la sangre tras la ingesta y es estimulada especialmente por las grasas y proteínas del quimo. Los dos receptores que median los efectos de la CCK son CCK-1 o anteriormente llamado CCK-A (de alimentaria), que se encuentra fundamentalmente en el sistema gastrointestinal y CCK-2 o CCK-B (de *brain* en inglés) que se encuentra dentro del SNC⁽¹⁰⁾.

Entre sus funciones destacan:

- Contraer la vesícula biliar.
- Estimular la secreción de enzimas pancreáticas, a través de neuronas enteropancreáticas que poseen receptores CCK-1. El efecto trófico sobre el páncreas es controvertido.
- Retrasar el vaciamiento gástrico y aumentar la contracción del píloro, coordinando la liberación del alimento desde el estómago al intestino.
- Inducir la saciedad, es la señal de saciedad más estudiada. Hace más de 30 años, Gibbs y cols.⁽¹¹⁾ demostraron por primera vez que la administración exógena de CCK purificada o CCK-8 en el interior de la cavidad peritoneal de las ratas reducía el volumen de sus comidas.

A nivel clínico, se ha utilizado para evaluar la función pancreática, aunque en la actualidad en pediatría se utilizan tests de medición indirectos, como la elastasa fecal⁽¹²⁾, también se utiliza en radiología para evaluar la contractilidad de la vesícula biliar⁽¹³⁾.

Se ha demostrado que en individuos con atrofia vellositaria intestinal se produce una disminución de CCK y secundariamente, insuficiencia pancreática⁽¹⁴⁾.

Secretina

La primera hormona, secretina, fue descubierta cuando se observó que los extractos intestinales causaban secreción pancreática cuando eran inyectados a perros. La secretina se secreta en medio ácido en el duodeno y estimula la

secreción de jugo pancreático y bicarbonato permitiendo una neutralización del quimo en el intestino. En condiciones fisiológicas también inhibe la liberación de gastrina, la secreción ácida gástrica y la motilidad intestinal.

La secretina humana es un péptido de 27 aminoácidos y, como otras muchas hormonas gastrointestinales, está amidada en el carboxilo terminal. Es el miembro fundador de la familia hormonal, estructuralmente relacionada, secretina/glucagón/VIP, y se expresa selectivamente en las células enteroendocrinas especializadas del intestino delgado, llamadas células S.

El receptor de la secretina pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G que son estructuralmente similares a los receptores de glucagón, calcitonina, hormona paratiroidea, péptido activador de la adenilciclasa pituitaria y polipéptido vasointestinal.

Uno de los mayores efectos fisiológicos de la secretina es la estimulación de la secreción de jugo pancreático y bicarbonato, el cual, al alcanzar el duodeno, neutraliza el ácido gástrico y aumenta el pH duodenal, que tendrá un efecto de retroalimentación negativa sobre la liberación de secretina. Se ha sugerido la existencia de un factor regulador endógeno intestinal que estimularía la secreción de secretina por las células S hasta que el flujo de proteasas pancreáticas fuera suficiente para degradar dicho factor y finalizar así la secreción de secretina.

La secretina también tiene acción de enterogastrona, siendo secretada ante la presencia de grasa en la luz intestinal y con acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica intestinal.

La disponibilidad de secretina de origen porcino (secretina porcina biológica) hizo posible desarrollar pruebas de función pancreática mediante la medición directa de enzimas pancreáticas tras su administración intravenosa. La posterior obtención de secretina sintética tanto porcina como humana con efectos bioequivalentes mejora la prueba con menores efectos secundarios⁽¹⁵⁾. Otra aplicación clínica de la secretina es en la colangiopancreato resonancia magnética estimulada con secretina intravenosa con la cual se obtiene mayor información diagnóstica en la patología del tracto pancreático-biliar en pacientes con pancreatitis crónica⁽¹⁶⁾.

La aplicación terapéutica con secretina se ha limitado a ensayos en pacientes con espectro autista en los que existen hallazgos anecdóticos de mejoría en su comportamiento, aunque no existe evidencia que recomiende su uso de forma sistemática en estos pacientes⁽¹⁷⁾.

La mejoría de un recién nacido con atresia de vías biliares tras tratamiento intermitente con secretina intravenosa basándose en la hipótesis de que la disrupción en el flujo biliar es secundaria a una inmadurez hormonal gastrointestinal es prometedora⁽¹⁸⁾.

Péptido intestinal vasoactivo

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es un potente neuromodulador, liberado desde los terminales nerviosos que actúa localmente en aquellas células portadoras de receptores VIP. Estos receptores VIP estimulan la generación de AMP-cíclico intracelular.

Actúa como vasodilatador, relajando el músculo liso y estimulando la secreción de las células epiteliales; aunque tiene efecto sobre múltiples órganos y sistemas, es fundamentalmente a nivel del tracto gastrointestinal donde ejerce su acción, estimulando la secreción de fluidos y electrolitos desde el epitelio intestinal y desde los ductos biliares. Es un importante neuromodulador de los esfínteres del tracto gastrointestinal. Junto con el óxido nítrico, es un componente primordial en la transmisión nerviosa no adrenergica - no colinérgica. Su liberación no se relaciona con la ingesta.

A nivel clínico, se ha relacionado con la enfermedad de Hirschprung y con la acalasia, en las que la falta de inervación VIP sería responsable de los problemas de dismotilidad⁽¹⁹⁾. También se ha relacionado con la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal e incluso con al fibrosis quística^(20,21). Los tumores VIP (adenomas, carcinomas) como norma se localizan a nivel pancreático y cursan con diarrea intratable; en estos casos los niveles de VIP son extraordinariamente elevados, también pueden causar el síndrome de Verner-Morrison (diarrea acuosa, hipocaliemia, aclorhidria). Otros tumores, como los ganglioneuromas, también pueden producir VIP y cursar como los anteriormente descritos⁽²²⁾.

Glucagón

El glucagón es sintetizado y liberado por las células alfa pancreáticas y por las células del íleon y colon (células L). El glucagón pancreático es un péptido con 29 aminoácidos que regula la homeostasis de la glucosa vía gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis, siendo contrarregulador de la insulina. El gen de glucagón no sólo codifica preproglucagón sino también péptidos similares a glucagón (GLP-1, GLP-2). El péptido precursor está compuesto por un péptido de señal, un polipéptido relacionado con glucagón y péptidos similares a glucagón 1 y 2. La regulación tisular específica del péptido precursor produce glucagón en el páncreas y péptidos similares a glucagón 1 y 2. Ambos péptidos regulan la homeostasis de la glucosa. El glucagón es secretado por el páncreas como respuesta a una comida y se une al receptor acoplado a proteína G en el músculo esquelético y en el hígado para ejercer su efecto gluco-regulador. El péptido similar a glucagón 1 estimula la secreción de insulina y aumenta los efectos de la glucosa en las células beta del páncreas. Se han desarrollado análogos de GLP-1 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. GLP-2 es un factor de crecimiento intestinal con implicaciones terapéuticas en el mantenimiento de la masa de mucosa gastrointestinal y en la recuperación de atrofia vellositaria.

Polipéptido insulino trófico glucosa dependiente o péptido inhibidor gástrico (GIP)

El GIP fue descubierto por su capacidad para inhibir la secreción gástrica, por eso inicialmente se denominó péptido inhibidor gástrico, aunque esto sólo ocurre a altas concentraciones, mayores de la fisiológica. Sin embargo, su principal función está relacionada con la liberación de insulina.

Es un péptido de 42 aminoácidos, sintetizado a nivel de las células K del intestino delgado y que es liberado al torrente sanguíneo tras la ingestión de azúcares o grasas de la dieta. Sus efectos sobre la insulina sólo ocurren en condiciones de hiperglucemia y no actuando en situación de ayuno.

El GIP también se expresa en los adipocitos donde aumenta el almacenamiento de triglicéridos. Esto, junto con la acción sobre la insulina, ha planteado la posible acción del GIP sobre la obesidad y el desarrollo de la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo II⁽²³⁾.

Familia de polipéptidos pancreáticos

Aislados originalmente durante la preparación de insulina, los polipéptidos pancreáticos (PP) son los fundadores de esta familia, que incluyen el neuropéptido Y (NPY) y el péptido tirosina tirosina (PYY). PP se segrega y almacena en células especializadas pancreáticas (células PP), mientras NPY es el principal neurotransmisor del sistema nervioso central y periférico. PYY se ha localizado en células enteroendocrinas en todo el tracto gastrointestinal aunque es más abundante en íleon y colon.

Esta familia de polipéptidos pancreáticos funcionan vías endocrina, paracrina y como transmisores neuroendocrinos en la regulación de una serie de funciones resultantes de la activación de uno de los 5 subtipos de receptores. PP inhibe la secreción pancreática endocrina, la contracción de la vesícula biliar y la motilidad intestinal. PP se segrega como respuesta a la ingesta alimentaria en proporción a las calorías ingeridas y su nivel sérico se mantiene elevado durante 6 horas postprandiales. Se han encontrado niveles bajos de PP en obesos y niveles elevados en pacientes con anorexia nervosa. La administración periférica de PP a roedores disminuye su ingesta calórica. En humanos la infusión de PP reduce en un 25% la ingesta calórica de 24 horas sin efectos secundarios⁽²⁴⁾. Los niños con síndrome de Prader-Willi, caracterizados por una marcada hiperfagia y obesidad, tienen niveles bajos de PP, y la infusión de PP bovina reduce la ingesta⁽²⁵⁾. Estos hallazgos sugieren que PP tiene un importante papel en la regulación del apetito. PYY inhibe la secreción ácida gástrica estimulada por el vago y otras funciones motoras y secretoras. Recientemente, una forma abreviada de PYY sin los dos primeros aminoácidos del péptido original de 36 aminoácidos reduce la ingesta alimentaria cuando se administra a humanos. NPY es uno de los péptidos más abundantes en el sistema nervioso central, siendo un potente estimulante de la ingesta. Periféricamente, NPY afecta a la función de la musculatura lisa vascular y la intestinal.

Tacininas y sustancia P

La familia de las tacininas incluye la sustancia P, neurocinina A y neurocinina B. Se encuentran en el sistema nervioso central y periférico y actúan como neuropéptidos, siendo mediadores de la inflamación neuropática.

A nivel experimental se ha observado un aumento de receptores de la sustancia P en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que podrían bloquearse con antagonistas de estos receptores.

Somatostatina

La hormona somatostatina es un péptido cíclico de 14 aminoácidos que fue inicialmente identificado como un inhibidor de la secreción de la hormona de crecimiento. Desde su descubrimiento, se ha encontrado en prácticamente todos los órganos y en todo el tracto gastrointestinal. En el intestino, la somatostatina se produce en las células D de las mucosas gástrica e intestinal y en los islotes pancreáticos así como en las neuronas entéricas. La mayoría de los efectos farmacológicos de la somatostatina son inhibidores.

En el estómago, juega un importante papel en la regulación de la secreción ácida gástrica. En el antro, las células D se abren a la luz donde se exponen directamente al ácido. Un pH gástrico bajo estimula las células D, que están próximas a las células productoras de gastrina, para secretar somatostatina, la cual inhibe la liberación de gastrina. La reducción de la secreción de gastrina disminuye la acidez gástrica, con lo que parte del efecto regulador de la gastrina por la acidez está mediada por somatostatina.

La secreción de somatostatina se estimula por el contenido en proteínas, grasas y glucosa de las comidas, por otras hormonas, y por otros neurotransmisores como la estimulación muscarínica. Al menos se han identificado 5 receptores para somatostatina. Los efectos inhibidores de somatostatina están mediados por AMP cíclico, inhibición de los canales de calcio y apertura de canales de potasio.

En el intestino, somatostatina tiene amplios efectos inhibidores. Reduce la secreción de pepsinógeno, de enzimas, jugo y bicarbonato pancreáticos, y reduce el flujo biliar. Es un potente inhibidor de la motilidad intestinal con la excepción del complejo motor migratorio, posiblemente a través de los efectos de la motilina. Reduce el transporte intestinal de nutrientes y fluidos, reduce el flujo sanguíneo esplácnico y tiene efectos inhibidores sobre el crecimiento y proliferación de tejidos.

Debido a estos efectos la somatostatina tiene muchos usos farmacológicos de importancia clínica. Muchas células endocrinas poseen receptores para somatostatina sensibles a su efecto inhibidor. De este modo somatostatina y sus análogos se usan para tratamiento de exceso hormonal producido por tumores (acromegalia, tumores carcinoides y tumores de los islotes pancreáticos); para reducir el flujo esplácnico y la hipertensión venosa portal en el tratamiento de varices esofágicas sangrantes. Análogos de la somatostatina (octreótido) se utilizan para tratar algunos tipos de diarrea y para reducir el flujo de las fistulas pancreáticas. El octreótido marcado se utiliza para localización de pequeños tumores que expresan receptores para somatostatina.

Se ha utilizado con éxito el análogo sintético de somatostatina, octreótido, para tratar quilotorax post-traumático tanto en el adulto como en el niño. Se cree que actúa reduciendo el drenaje linfático por su acción directa sobre flujo linfático esplácnico. Recientemente también se ha utilizado con éxito en el tratamiento del quilotorax congénito⁽²⁷⁾.

Motilina

La motilina es un péptido de 22 aminoácidos producido por las células endocrinas del epitelio duodenal. Es secreta-

da al torrente circulatorio de forma periódica y recurrente con un patrón sincronizado con los complejos motores migratorios. No se relaciona con la ingesta.

La motilina se une a un receptor específico que se localiza a nivel de las células de la musculatura lisa del esófago, estómago e intestino.

Agonistas de la misma como la eritromicina pueden ser utilizados para manejar situaciones relacionadas con dismotilidad gástrica o intestinal^(28,29).

Leptina

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos que se secreta principalmente por los adipocitos y sus niveles séricos reflejan los depósitos grasos corporales totales. Su acción primaria parece ser reducir la ingesta alimentaria. La leptina es un miembro de la familia de las citoquinas. Se han publicado 5 formas diferentes de receptor de leptina. Una forma corta de receptor parece transportar la leptina desde la sangre a través de la barrera hematoencefálica hasta el hipotálamo. Se producen pequeñas cantidades de leptina en las células principales del estómago y en la placenta, y está presente en la leche materna.

La administración periférica de leptina reduce la ingesta alimentaria. Sin embargo, este efecto está reducido en animales obesos. Curiosamente, cuando se inyecta en el sistema nervioso central la respuesta en animales obesos es normal, indicando que la resistencia a la leptina ocurre a nivel del receptor que transporta la hormona a través de la barrera hematoencefálica. El efecto de leptina en la reducción de la ingesta ocurre en el cerebro mediante la disminución del neuropéptido Y (NPY), un potente estimulante del apetito, y el incremento de la hormona estimulante α melanocítica, un inhibidor del apetito. Periféricamente, leptina actúa de forma sinérgica con CCK en la reducción de la cantidad de la ingesta.

Los niveles séricos de leptina aumentan conforme se desarrolla la obesidad, reflejando el contenido total de grasa. A nivel celular, los adipocitos más grandes producen más leptina que los pequeños. Debido a sus efectos sobre el apetito se pensó inicialmente que podría ser utilizada para tratar la obesidad pero solamente se ha podido demostrar un discreto efecto en la pérdida de peso en los distintos ensayos terapéuticos. En unas pocas familias se ha relacionado la obesidad con una deficiencia de leptina, aunque esta condición es rara. Una familia con obesidad mórbida tenía una mutación en el receptor de leptina.

Ghrelina

La ghrelina es una proteína de 28 aminoácidos que se sintetiza y se secreta en la región del fundus gástrico, aunque pequeñas cantidades también se han observado a nivel intestinal, pancreático, en la pituitaria, riñón y placenta.

Se ha identificado como el ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento. Cuando se administra periférica o centralmente estimula la secreción de la hormona de crecimiento, ejerce efecto orexígeno y produce ganancia de peso. Los niveles de ghrelina en sangre

aumentan en situaciones de ayuno y de balance energético negativo, y disminuyen tras la ingesta y en la obesidad. Se ha observado que los niveles máximos se alcanzan poco antes de las horas programadas de las comidas y dichos niveles caen poco después de iniciadas las mismas. No se relaciona con aspectos psicológicos de la comida ni con la distensión gástrica.

En el síndrome de Prader-Willi, se han observado niveles plasmáticos de ghrelina persistentemente elevados que no disminuyen tras la ingesta^(30,31).

OTROS MENSAJEROS QUÍMICOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Acetilcolina

La acetilcolina se sintetiza en las neuronas colinérgicas y es el principal regulador de la motilidad gastrointestinal así como de la secreción pancreática. Se almacena en las terminaciones nerviosas y se libera por despolarización neuronal. La acetilcolina secretada se une a receptores postsinápticos muscarínicos o/y nicotínicos. Posteriormente es degradada por la enzima acetilcolinesterasa y los productos resultantes pueden ser reciclados por transportadores de alta afinidad existentes en el nervio terminal.

Un antagonista competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos, la atropina, se ha utilizado con éxito para tratamiento médico de la estenosis hipertrófica del píloro⁽³²⁾.

Catecolaminas

A nivel entérico las principales catecolaminas son la norepinefrina y la dopamina. La tirosina se convierte en dopa por acción de la tirosina hidroxilasa y la dopa pasa a dopamina por medio de la dopa decarboxilasa y posteriormente es almacenada en gránulos. En el interior de los gránulos secretores la norepinefrina se forma a partir de la dopamina por acción de la dopamina β -hidroxilasa. Tras estímulo la norepinefrina es liberada de los gránulos a la terminal nerviosa y se une a los receptores adrenérgicos. Estos receptores pueden ser α o β ; la estimulación de los mismos regula la contracción de la musculatura lisa, el flujo sanguíneo intestinal y las secreciones gastrointestinales. La dopamina actúa a nivel central regulando la ingesta, las emociones y la respuesta endocrina; a nivel periférico controla la secreción hormonal, el tono vascular y la motilidad. Existen 5 receptores para la misma⁽³³⁾.

Se han utilizado distintos antagonistas farmacológicos para control de la motilidad (domperidona, metoclopramida...)⁽³⁴⁾.

Serotonina

El tracto gastrointestinal contiene más del 95% de la serotonina total corporal. Interviene en distintos procesos como la secreción epitelial, la motilidad intestinal, la náusea y la emesis. Se sintetiza a partir del triptófano, un aminoácido esencial, y se convierte en su forma activa en el nervio terminal. La secreción de serotonina se inactiva en la hendidura sináptica por recaptación a través de un transportador específico o metabolizándose por la monoamino oxidasa y otros enzimas a ácido 5-hidroindolacético. La mayor parte

de la serotonina plasmática deriva del intestino, donde se encuentra en las células enterocromafines de la mucosa y en el músculo liso gastrointestinal.

Los efectos de la serotonina son complejos. Pueden causar contracción del músculo liso por estimulación de los nervios colinérgicos o relajación por estimulación de las neuronas inhibitorias que contienen óxido nítrico. La serotonina liberada por las células de la mucosa estimula las neuronas sensoriales, iniciando un reflejo peristáltico y una secreción a través de receptores 5-HT₄ y modula la sensibilidad por activación de receptores 5-HT₃. El plexo mientérico contiene interneuronas serotoninérgicas que se proyectan hacia el plexo submucoso y a los ganglios extrínsecos hasta la pared intestinal. Las neuronas extrínsecas activadas por serotonina participan en la sensibilidad intestinal y pueden ser responsables del dolor abdominal, náuseas, y otros síntomas asociados, como síndrome del intestino irritable. Las neuronas intrínsecas activadas por serotonina son los componentes primarios del peristaltismo y de los reflejos secretores responsables de la función gastrointestinal normal. La serotonina también puede activar la vía vagal aferente y, en el sistema nervioso central, modula el apetito, el comportamiento y la función sexual.

La serotonina y sus receptores han sido implicados en la patogenia de los trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal. La caracterización de subtipos de receptor serotoninérgico ha permitido el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos para el tratamiento del síndrome de colon irritable y del estreñimiento crónico y diarrea. Por ejemplo, el antagonista del receptor 5-HT₃, el cual reduce la secreción intestinal, se ha empleado en el tratamiento del síndrome de colon irritable con predominio de diarrea. El agonista del receptor 5-HT₄ tiene efectos proquinéticos y se usa para tratar el síndrome de colon irritable con predominio de estreñimiento y otros trastornos de la motilidad. La serotonina puede convertirse enzimáticamente en melatonina por la serotonina N-acetiltransferasa. Exceptuando la glándula pineal, el tracto gastrointestinal es la mayor fuente corporal de melatonina. La melatonina se produce en las células enterocromafines y se liberan al torrente sanguíneo tras la ingesta. Sus acciones incluyen la reducción de la acidez gástrica y la de la secreción de pepsina, induce la relajación del músculo liso y previene el daño epitelial gracias a su efecto antioxidante.

Histamina

Es el producto de la descarboxilación del aminoácido histidina, una reacción catalizada por la enzima L-histidina descarboxilasa. Es sintetizada en los mastocitos del estómago, intestino y nervios entéricos. La histamina ejerce su acción al combinarse con receptores específicos; hay cuatro tipos: H₁, H₂, H₃, y H₄. El receptor H₁ estimula la broncoconstricción y la contracción intestinal. Los receptores H₂ estimulan la secreción gástrica. La vasodilatación en los vasos sanguíneos finos es mediada por los receptores H₁ y H₂. Los receptores H₃ se expresan predominantemente en el SNC, actúan como autorreceptores en las neuronas histaminérgicas en

donde regulan la liberación de histamina y modulan la de otros neurotransmisores. Los receptores H₄ están en las células inmunitarias y de origen hematopoyético, como los eosinófilos y los neutrófilos, y también en las vías gastrointestinales. Estos receptores tienen antagonistas específicos.

A nivel de la secreción gástrica, la histamina por sí misma, apenas estimula la secreción de ácido pero al actuar en sinergismo con la gastrina y la acetilcolina esta pequeña secreción es muy importante. Los receptores de histamina de las células parietales son del tipo H₂, en consecuencia sólo los fármacos que bloquean estos receptores (ranitidina, cimetidina...) tienen poder para bloquear la secreción gástrica.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es el único mensajero químico producido a partir de la L-arginina mediante la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Se conocen tres tipos de NOS, los tipos I (endotelial) y III (neuronal) se mantienen activos, sufriendo pequeños cambios de actividad a través de la elevación del calcio intracelular. El NOS tipo II es inducible y sólo se activa por citoquinas inflamatorias específicas, siendo capaz de producir grandes cantidades de NO independientemente del calcio. Dado que NO es un gas inestable, tiene una relativamente vida media corta. Al contrario que la mayoría de hormonas y neurotransmisores, no actúa a través de un receptor de membrana sino que difunde fácilmente hacia las células diana vecinas activando directamente la guanilil-ciclasa. La actividad de NO finaliza por oxidación de nitrato a nitrito. Muchos nervios entéricos usan NO para inducir en las células vecinas la secreción epitelial, vasodilatación o relajación muscular.

Se ha sugerido que una alteración genética reduciría la expresión de NOS y consecuentemente disminuiría la producción de NO, resultando en una hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas del píloro y un defecto en su relajación. Otro mecanismo patogénico que estaría implicado en el desarrollo de la estenosis congénita hipertrófica del píloro⁽³⁵⁾.

Adenosina

Es un nucleótido endógeno que produce la relajación de la musculatura lisa y activa la secreción intestinal. También puede causar vasodilatación periférica y activación de los nociceptores del dolor.

Citoquinas

Las citoquinas son un grupo de polipéptidos producidos por una variedad de células inmunomoduladoras y participan en la proliferación celular, inmunidad e inflamación. Su producción se induce por estímulos específicos, como toxinas de patógenos y a menudo generan una respuesta compleja junto con otros mediadores celulares. Las citoquinas pueden clasificarse en interleuquinas, factores de necrosis tumoral, linfoquinas, interferones, factores estimulantes de colonias y otros.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores de membrana celular son los mediadores bioquímicos que traducen la señal hormonal desde el

espacio extracelular al espacio intracelular. Cada uno de los pasos de este proceso, desde la activación del receptor hasta su desensibilización, internalización y resensibilización, representa una diana potencial para posibles intervenciones terapéuticas. Los receptores de membrana celular incluyen: receptores acoplados a la proteína G así como canales iónicos y receptores enzimáticos. Las proteínas G son moléculas intermediarias que inician el proceso de comunicación intracelular. Una vez ocupado el receptor por una hormona o neurotransmisor las subunidades de la proteína G causan una activación enzimática o de otras proteínas, resultando finalmente en una señal intracelular. Inmediatamente tras la estimulación del receptor se inician una serie de mecanismos que actúan apagando la señal. Se produce entonces la desensibilización del receptor, su internalización o secuestro por endocitosis y, finalmente, el restablecimiento de la respuesta celular o resensibilización del receptor.

FACTORES DE CRECIMIENTO GASTROINTESTINALES

Los factores de crecimiento que tienen importantes efectos en el tracto intestinal incluyen péptidos de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos, factores de crecimiento transformadores, factores de crecimiento derivados de las plaquetas, factores trefoil (o trébol) y muchas citoquinas. Estos factores regulan la proliferación celular interactuando con receptores celulares específicos. Casi todos los factores de crecimiento intestinales poseen efectos paracrinos. Sin embargo, muchos de ellos también muestran efectos autocrinos e intracrinos. Los efectos a distancia de los factores de crecimiento encontrados en la circulación sanguínea pueden tener importancia en el desarrollo de ciertos tipos de tumores, particularmente pulmonares y de colon.

Los factores de crecimiento regulan la proliferación celular al interactuar con unos receptores de superficie celular específicos. En ocasiones el ligando interactúa con el receptor dentro de la célula. Los receptores pueden estar formados o bien por una cadena de polipéptidos o bien por dos unidades heterodímeras, una extracelular y otra intracelular. Al unirse el ligando al receptor se activa la tirosinaquinasa. La estimulación de los receptores tirosinaquinasas genera auto fosforilación generando así, sitios de unión a proteínas. Los receptores de factores de crecimiento pueden seguir rutas intracelulares diversas. Los factores de crecimiento a nivel gastrointestinal tienen efectos paracrinos, autocrinos e incluso muchos de ellos también intracrinos. También pueden tener una acción local biológica en la luz intestinal.

Los factores de crecimiento tienen acciones importantes y variadas sobre las distintas células intestinales, por lo tanto, no es de extrañar que mutaciones en sus receptores puedan provocar alteraciones en el desarrollo celular y neoplasias.

Factor de crecimiento epidérmico

Fue el primer factor de crecimiento descubierto. Es el prototipo de la familia de factores estructuralmente relacionados y con similar receptor (factor de crecimiento transfor-

mador α , anfirregulina y factor de crecimiento epidérmico transportador de heparina). El factor de crecimiento epidérmico es idéntico a la urogastrona (originalmente aislada en orina) la cual mostraba un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica y un efecto promotor de la curación de úlceras gástricas. EFG es secretada por las glándulas maxilares y las glándulas de Brunner duodenales. Regula la proliferación celular con importantes efectos tróficos sobre la mucosa gástrica. La amplia distribución de su receptor sugiere que posee efectos mitógenos sobre una gran variedad de células del tracto intestinal.

Su presencia en altas concentraciones en la leche materna de madres con recién nacidos prematuros de 23 a 27 semanas de gestación indica su potencial importancia en el desarrollo intestinal⁽³⁶⁾. La deficiencia en su producción podría relacionarse con el desarrollo de enterocolitis necrotizante⁽³⁷⁾. La infusión intravenosa de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano a neonatos con enterocolitis necrotizante produce efectos beneficiosos tróficos sobre la mucosa gastrointestinal⁽³⁸⁾.

Factor de crecimiento transformador α

El factor transformador del crecimiento α (TGF- α) es producido por la mayoría de las células del tracto gastrointestinal. Actúa por medio del receptor de EGF. Se le atribuye un papel fundamental en la reconstitución tras una lesión epitelial, también se ha relacionado con neoplasias de origen intestinal, ya que muchos tumores gástricos y de colon producen TGF- α .

Su concentración en leche materna de madres con recién nacidos prematuros también es elevada.

Factor de crecimiento transformador β

Sus acciones biológicas incluyen la estimulación de la proliferación y el crecimiento en prácticamente todo tipo de células, la diferenciación, el desarrollo embriológico y la formación de la matriz extracelular. Aumenta la producción de colágeno por reclutamiento de fibroblastos dadas sus propiedades quimiotácticas. Estas acciones pueden ser tanto beneficiosas como perjudiciales dependiendo del lugar donde se deposite el colágeno. Por ejemplo, puede jugar un papel importante en la formación de adherencias tras cirugía abdominal.

Factor de crecimiento similar a insulina (IGF)

La transcripción alternativa del gen de la insulina puede dar lugar a dos péptidos estructuralmente relacionados: los factores de crecimiento similares a insulina o IGFs (de sus siglas en inglés *insulin growth factors*): IGF-I y IGF-II. Ambos tienen efectos mitógenos potentes sobre el epitelio intestinal. El factor II parece crítico para el desarrollo embriológico.

Factor de crecimiento fibroblástico y derivado de las plaquetas

Se conocen al menos 7 factores de crecimiento fibroblástico. Estos péptidos tienen efectos mitógenos sobre distintos

TABLA II. Péptidos gastrointestinales que regulan la saciedad y el hambre.**Reducen la ingesta**

- CCK
- GLP-1
- PYY³⁻³⁶
- Péptido liberador de gastrina
- Amilina
- Apopteína A-IV
- Somatostatina
- Polipéptido pancreático

Aumenta la ingesta

- Ghrelina

tipos celulares, incluyendo las mesenquimatosas y juegan un papel importante en la organogénesis y la neovascularización. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas es uno de los más estudiados siendo importante para el crecimiento de los fibroblastos. Su receptor se expresa en el hígado y en todo el tracto gastrointestinal donde promueve la curación de daño celular.

Factores trefoil

Los factores trefoil o trébol (TFF) está compuesta por los péptidos gástricos TFF1 y TFF2, y el factor trébol intestinal (TFF3). Son pequeñas proteínas resistentes a las proteasas, secretadas en la superficie mucosa por las células productoras de moco del tracto gastrointestinal y cuya síntesis aumenta en las zonas lesionadas del epitelio. La función principal conocida de estos péptidos es la de participar activamente en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal, tanto en condiciones fisiológicas como facilitando su reparación una vez que la inflamación o la ulceración ha ocurrido. Estas moléculas llevan a cabo su acción protectora actuando como barrera física, al interaccionar directamente con el moco en la superficie mucosa, incrementando su densidad óptica, viscosidad y estabilidad física. Otro mecanismo adicional que pueden utilizar para desarrollar su acción es a través de su unión a receptores específicos en la superficie celular. Los péptidos trébol son motógenos *in vitro*, es decir, promueven la migración de las células epiteliales en cultivo. También parece que tienen un débil efecto mitógeno y que se relacionan de manera muy estrecha con los factores de crecimiento.

Se ha documentado una sobreexpresión de los péptidos trébol a nivel gastrointestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal, en úlceras, en la metaplasia gástrica y en algunos tumores. Recientemente se han podido cuantificar estos péptidos en el suero de pacientes afectos de EII, encontrándose incrementados TFF1 y TFF3⁽³⁹⁾.

PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES QUE REGULAN LA SACIEDAD Y EL HAMBRE

La liberación de las hormonas asociadas con las comidas depende de la concentración y composición de los nutrientes ingeridos. Estos péptidos actúan localmente o bien tras

ser liberados al torrente sanguíneo actúan como hormonas o neurotransmisores a nivel de receptores específicos en el SNC. Cada uno de estos elementos regula la ingestión, digestión y absorción de alimentos. La mayoría de estas señales reduce la ingesta de calorías adicionales y se conocen como señales de saciedad (Tabla II); actúan disminuyendo el volumen de la ingesta, una vez iniciada la comida; bloqueando su actividad se produce aumento de la misma y se ha comprobado que la reducción de la cantidad de alimento no se produce por aversión al mismo.

La CCK reduce la ingesta de alimentos, actuando mediante su unión a los receptores CCK-1 localizados en las terminaciones nerviosas del vago; también retrasa el vaciamiento gástrico y produce la distensión del estómago. Todo esto indica que la CCK envía la señal de terminar una comida.

El péptido similar al glucagón (GLP-1), es producido por las células L de íleon y colon, se libera como respuesta a la presencia de alimentos en el intestino. Fundamentalmente estimula la secreción de insulina aunque también provoca retaso en el vaciamiento gástrico. Los receptores GLP-1 se localizan a nivel de los núcleos periventriculares, en el hipotálamo dorso-medial y en el núcleo arcuato del hipotálamo, todas ellas áreas de regulación del apetito.

La administración a nivel del SNC tanto de GLP-1 como de CCK suprime la ingesta.

El péptido YY es producido también por las células del íleon y colon; de sus dos formas el péptido PYY³⁻³⁶ tiene una especial afinidad por el receptor Y2; este péptido produce reducción en la ingesta calórica y del apetito.

La leptina se libera en relación con la cantidad de grasa corporal y se considera un regulador del balance energético a largo plazo. Junto con la CCK, la leptina reduce la ingesta y provoca, más que ninguna otra hormona por sí misma, reducción del peso corporal.

La ghrelina es la única hormona a la que se le ha atribuido efecto orexígeno. Es la señal de inicio de la ingesta, pues sus niveles aumentan de forma brusca justo antes de la comida y disminuyen rápidamente tras iniciarse ésta. La administración de antagonistas de los receptores o anticuerpos anti-ghrelina suprime la ingesta de alimentos.

Todas estas hormonas tienen un especial interés para el tratamiento de la obesidad, ya que la cirugía de la misma presenta una elevada morbi-mortalidad y alto coste económico. El éxito de algunas de estas técnicas quirúrgicas puede estar relacionado con un aumento en la secreción de estas señales de saciedad. Terapias basadas en hormonas gastrointestinales podrían suponer un gran avance en el tratamiento de esta afección cada vez más prevalente, aunque su principal inconveniente es que no se pueden administrar vía oral y que su vida media es muy corta, por ese motivo se está trabajando en el desarrollo de análogos de las mismas.

RESUMEN

El tracto gastrointestinal es el mayor órgano endocrino del cuerpo humano y es una fuente importante de reguladores hormonales. Las hormonas gastrointestinales actúan a través de 4 mecanismos: endocrino, paracrino, auto-

crino y neurocrino. En este capítulo se realiza una revisión de las distintas hormonas y neurotransmisores gastrointestinales implicados en diversos mecanismos fisiopatológicos. Su importante papel en la regulación de la saciedad y apetito y en el desarrollo de la obesidad podría utilizarse como una futura y esperanzadora nueva terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Liddle RA. Gastrointestinal Hormones and Neurotransmitters. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8ª ed. Philadelphia: Saunders Inc; 2006. p. 1-25.
- Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiological Reviews*. 1998; 78: 1087-1108.
- Henrich I, Teller WM. Pathophysiology of gastrointestinal hormones. *Eur J Pediatr*. 1980; 135: 3-11.
- Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Postnatal surges in plasma gut hormones in term and preterm infants. *Biol Neonate*. 1982; 41: 63-7.
- Rogers IM. The true cause of pyloric stenosis is hyperacidity. *Acta Paediatrica*. 2006; 95: 132-6.
- Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Xiao SD, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and no associated gastritis. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 927-931.
- Xie XZ, Zhao ZG, Qi DS, Wang Zm. Assay of gastrin and somatostatin in gastric antrum tissues of children with chronic gastritis and duodenal ulcer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(14): 2288-2290.
- Maciorowska E, Panasiuk A, Kondej-Muszynska K, Kaczmarski M, Kemona A. Mucosal gastrin cells and serum gastrin levels in children with *Helicobacter pylori* infection. *Adv Med Sci*. 2006; 51: 137-141.
- Kalach N, Legoedec J, Wann AR, Bergeret M, Dupont Ch, Raymond J. Serum levels of pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 in the course of *Helicobacter pylori* gastritis in pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 568-9.
- Herranz R. Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential. *Med Res Rev*. 2003; 23(5): 559-605.
- Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1973; 84(3): 488-95.
- Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34(2): 202-7.
- Campbell BT, Narasimhan NP, Golladay ES, Hirschl RB. Biliary dyskinesia: a potentially unrecognized cause of abdominal pain in children. *Pediatr Surg Int*. 2004; 20(8): 579-81.
- Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Tendzidou K, Vassilaki C, Agguridaki C, Karamouzis M. Subclinical exocrine pancreatic dysfunction resulting from decreased cholecystokinin secretion in the presence of intestinal villous atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(3): 307-12.
- Somogyi L, Ross SO, Cintron M, Toskes PP. Comparison of biologic porcine secretin, synthetic porcine secretin, and synthetic human secretin in pancreatic function testing. *Pancreas*. 2003; 27: 230-234.
- Gillams AR, Kurzawinski T, Lees WR. Diagnosis of Duct Disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography. *AJR*. 2006; 186: 499-506.
- Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20: CD003495.
- Michel E, Kilavuz O, Jäger R, Nasir R. Biliary atresia due to delayed maturation of the gut hormones system? Introducing a new treatment modality. *J Perinat Med*. 2004; 32: 288-292.
- Tsuto T, Okamura H, Fukui K, Obata-Tsuto HL, Terubayashi H, Yanagihara J, et al. Immunohistochemical investigations of gut hormones in the colon of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1985; 20(3): 266-270.
- Boyer L, Sidpra D, Jevon G, Buchan AM, Jacobson K. Differential responses of VIPergic and nitrergic neurons in pediatric patients with Crohn's disease. *Auton Neurosci*. 2007; 134(1-2):106-14.
- Choi JY, Joo NS, Krouse ME, Wu JV, Robbins RC, Ianowski JP, et al. Synergistic airway gland mucus secretion in response to vasoactive intestinal peptide and carbachol is lost in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2007; 117(10): 3118-27.
- Bourgeois B, Boman F, Nelken B, Bonneville M, Turck D. Intractable diarrhoea revealing a neuroblastoma hypersecreting the vasoactive intestinal peptide Arch *Pediatr*. 2004; 11(4): 340-3.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002; 8(7): 738-42.
- Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MS, Park AJ, Ellis SM, Patterson M et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3989-92.
- Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 1993; 14: 497-503.
- Michalski CW, Autschbach F, Selvaggi F, Shi X, Di Mola FF, Roggo A, et al. Increase in substance P precursor mRNA in non inflamed small-bowel sections in patients with Crohn's disease. *Am J Surg*. 2007; 193(4):476-81.
- Sahin Y, Aydin D. Congenital chylothorax treated with octreotide. *Indian J Pediatr*. 2005; 72:885-888.
- McCallum RW, Cynshi O. Us investigative team. Efficacy of mitemincal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(1): 107-16.
- Zatman TF, Hall JE, Harmer M. Gastric residual volume in children: a study comparing efficiency of erythromycin and metoclopramide as prokinetic agents. *Br J Anaesth*. 2001; 86(6): 869-71.
- Erdie-Lalena CR, Holm VA, Kelly PC, Frayo RS, Cummings DE. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2006; 149(2): 199-204.
- Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz, MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*. 2002; 8(7): 643-4.
- Singh UK, Kumar R, Prasad R. Oral atropine sulfate for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Indian Pediatr*. 2005; 42: 473-476.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998; 78(1): 189-225.

34. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-esophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Oct; 39(4): 295-309.
35. Saur D, Vanderwinden JM, Seidler B, Schmid RM, De Laet MH. Single-nucleotide promoter polymorphism alters transcription of neuronal nitric oxide synthase axon 1c in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *PNAS*. 2004; 101: 1662-1667.
36. Dvorak B, Fituch CC, Williams CS, Hurst NM, Schanler RJ. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. *Pediatr es*. 2003; 54: 15-19.
37. Warner BW, Warner BB. Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2005; 14: 175-180.
38. Sullivan PB, Lewindon PJ, Cheng C, Lenehan PF, Kuo BS, Haskins JR et al. Intestinal mucosa remodelling by recombinant human epidermal growth factor (1-48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 462-9.
39. Vestergaard EM, Brynskov J, Ejlskjaer K, Clausen JT, Thim L, Nexø E, Poulsen SS. Immunoassays of human trefoil factors 1 and 2: measured on serum from patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004; 64: 146-56.
40. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*. 2006; 27(7): 719-27.
41. Strader AD, Woods SC. American Gastroenterological Association. Gastrointestinal hormones and food intake. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70(4):439-57.

Fisiología de la motilidad intestinal

A. Barrio Merino, M. Sebastián Planas, E. Salcedo Lobato

INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal realiza una amplia variedad de funciones: transporte del contenido intraluminal, secreción y absorción de iones, agua y nutrientes, control del flujo sanguíneo local, defensa frente a patógenos y eliminación de desechos y sustancias nocivas⁽¹⁾. A diferencia de otros órganos, el intestino es capaz de desarrollar estas funciones incluso aislado del resto del organismo, lo que se debe a la existencia de un sistema nervioso propio, el sistema nervioso entérico, capaz de generar respuestas reflejas tras recibir impulsos desde la mucosa y la capa muscular, integrarlos, y producir la respuesta más adecuada a cada situación. A un nivel jerárquico superior, el sistema nervioso central ejerce un papel de controlador sobre el sistema nervioso entérico, modulando su respuesta.

El movimiento del contenido intestinal desde una región a otra es el resultado de la contracción coordinada de la capa de músculo liso, controlada por los nervios intrínsecos del sistema nervioso entérico y modulada por hormonas locales y nervios extrínsecos⁽²⁾. Básicamente consiste en contracciones y relajaciones de la musculatura lisa intestinal que siguen un patrón organizado, existiendo una especialización regional con zonas de propulsión rápida, depósito, trituración mecánica, liberación controlada, mezcla, dispersión y expulsión⁽³⁾.

Por tanto, para entender la motilidad del tubo digestivo es necesario recordar la anatomía del mismo, los controles neurológicos central y entérico, y los mediadores químicos que intervienen.

ESTRUCTURA ANATÓMICA DEL TUBO DIGESTIVO

Estructura muscular

El tubo digestivo mantiene una estructura básica en capas que es común en todos sus tramos: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Además, en algunos niveles la estructura anatómica general presenta ciertas peculiaridades que destacaremos cuando sean funcionalmente significativas. La mucosa consta de epitelio, lámina propia que ejerce de soporte de la anterior y una fina capa muscular llamada *muscularis mucosae* que, como en el resto del tubo digestivo, consta de una capa interna de disposición circular y otra externa de disposición longitudinal y que contribuye a la motilidad local de la mucosa. La submucosa está formada por tejido conectivo

laxo donde se localizan los vasos sanguíneos y haces de fibras nerviosas y cuerpos neuronales que constituyen el plexo nervioso de Meissner. Por fuera se encuentra la capa muscular, constituida por fibras musculares lisas con una capa interna circular y otra más externa longitudinal. Su función es la propulsión de los alimentos ingeridos y de las secreciones digestivas a lo largo del tubo digestivo. En cada capa las fibras musculares lisas se orientan de forma paralela y se comunican unas con otras a través de uniones estrechas formando así un sincitio funcional que transmite las ondas de despolarización y permite la contracción coordinada. Por último y localizada más externamente se encuentra una capa de tejido conectivo llamada serosa.

Existen una serie de **peculiaridades anatómicas** a diferentes niveles.

Esófago

1. Presencia de músculo estriado en la porción superior, faringe y esfínter esofágico superior (EES), que se prolonga en sentido caudal con una extensión variable, mezclándose con las fibras musculares lisas del cuerpo del esófago. Otra característica única del músculo estriado del esófago superior es que su contracción no responde a estímulos voluntarios, ya que la innervación es de origen autónomo mediante el nervio vago. La zona de alta presión, esfínter esofágico superior, es producida por las fibras musculares circulares de la porción superior del cuerpo del esófago, el músculo cricofaríngeo y la porción caudal del músculo constrictor inferior de la faringe⁽⁴⁾.
2. Esfínter esofágico inferior (EEI). Formado por un anillo de músculo liso que se dispone de manera oblicua desde la curvatura menor hasta la mayor. A este nivel las fibras musculares de la capa interna no forman anillos completos sino semianillos transversos cuyos extremos se entrecruzan entre ellos y con otras fibras musculares de la pared esofágica.

Estómago

1. Fibras oblicuas. El estómago es el único órgano que además de las fibras musculares longitudinales, que son continuación de las fibras longitudinales esofágicas, y las fibras circulares, presenta otro conjunto muscular compuesto

por fibras de disposición oblicua, que son continuidad de las fibras del esfínter esofágico inferior del que forman parte, situadas más internamente que las circulares y que son especialmente abundantes a nivel del cardias.

2. Píloro. Anillo muscular compuesto principalmente por fibras musculares lisas circulares que protruyen hacia la luz gástrica.

Intestino delgado

1. La *muscularis mucosae* está más desarrollada que en otros niveles por lo que al contraerse aumenta la altura de los pliegues intestinales y así la superficie de absorción, además de contribuir a las contracciones de mezcla (de segmentación), que son contracciones concéntricas a diferentes niveles que desplaza el contenido intestinal en sentido distal y proximal facilitando la mezcla de los alimentos con las secreciones digestivas.
2. Válvula ileocecal. Constituida exclusivamente por fibras musculares circulares del ciego (porción periférica) y de íleon terminal (porción central) que adoptan una disposición en hendidura invaginada en el ciego. Carece de fibras musculares longitudinales y de serosa. Esta disposición es esencial desde el punto de vista funcional al impedir el paso retrógrado del contenido de ciego al íleon terminal. Durante el ayuno se encuentra parcialmente contraído retrasando el vaciado del contenido del íleon al ciego. Tras una comida, el aumento de peristaltismo en el íleon y la acción relajante de la gastrina sobre la musculatura de la válvula consiguen su apertura con el consiguiente paso del quimo al ciego.

Intestino grueso

1. Tenias longitudinales. Con la excepción del apéndice y recto las fibras musculares longitudinales están agrupadas en tres cintas equidistantes. Su contracción produce acortamiento del colon y por tanto movimientos de avance de su contenido.
2. Haustras. Son “sacos” situados entre las tenias y separadas entre sí por los pliegues semilunares transversales originados por la contracción de la capa circular y la *muscularis mucosae*. A su vez, la contracción de las fibras longitudinales (tenias) permite la fragmentación de la materia fecal. Ambos procesos actuando conjuntamente consiguen aumentar el contacto del bolo fecal con la mucosa del colon dando como resultado la mejor absorción de agua y electrolitos.
3. Posibilidad de movimientos anterógrados y retrógrados promovidos por la contracción de tractos musculares oblicuos entre las fibras de la capa circular.
4. En el recto, las tenias se ensanchan hasta unirse y forman una sola capa que ocupa toda la pared. Por debajo de la ampolla rectal se vuelve más gruesa para formar el esfínter interno.

Ano

El esfínter interno (EAI) está constituido por fibras musculares lisas de disposición circular. Mantiene una actividad

tónica constante. El esfínter anal externo (EAE) rodea al interno y está formado por una capa circular de músculo estriado. Entre ambos queda el canal anal, delimitado por arriba por el músculo puborrectal, el fascículo profundo del esfínter anal externo y el esfínter anal interno. El canal anal termina en el orificio anal.

En la continencia anal juega un papel esencial la musculatura del suelo pélvico, formada por el músculo elevador del ano, compuesto a su vez por fibras puborrectales, pubococcígeas e ileococcígeas.

Estructura nerviosa

Consta de un sistema nervioso extrínseco formado por el sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, y un sistema intrínseco constituido por los plexos mientéricos y submucosos.

La inervación parasimpática se distribuye en sentido cráneo-caudal a través de los nervios vago y glossofaríngeo, extendiéndose hasta el colon derecho; a partir de ahí la inervación parasimpática depende del plexo pélvico. El sistema simpático se localiza a niveles torácico y lumbar y por los nervios espláncnicos llega hasta los ganglios celíacos y nervios mesentéricos superior e inferior.

La función última de la motilidad intestinal es favorecer la mezcla, trituración y transporte de los alimentos mediante contracciones y relajaciones de la musculatura, que deben ser coordinadas y para ello es necesario un sistema de control jerarquizado que, en el caso del tubo digestivo, ocurre a varios niveles: el sistema nervioso central, el sistema nervioso entérico y diferentes péptidos y hormonas⁽⁵⁾.

FISIOLOGÍA JERARQUIZADA DE LA MOTILIDAD DIGESTIVA

Control miógeno

Se debe a la propia actividad eléctrica intrínseca de las células musculares lisas de la capa muscular del tubo digestivo y está determinado por el ritmo eléctrico basal o ciclo de ondas lentas: despolarizaciones y repolarizaciones lentas de la membrana de las células musculares, que dan lugar a diferencias de potencial transmembrana, que se propaga de unas células a otras a través de las uniones estrechas. Su frecuencia es distinta en diferentes niveles; así, en estómago distal es de 3 ondas por minuto, en duodeno 11 ondas por minuto, en íleon, 8 y en colon es de 3-6 ondas por minuto. En ausencia de estímulos adicionales estas despolarizaciones espontáneas aumentan el potencial de membrana hasta -40 ó -50 mV, no alcanzando el umbral de excitación necesario para que ocurra la contracción celular. Sin embargo, la presencia simultánea de un estímulo excitatorio como la acetilcolina, liberada por los nervios entéricos, elevan la despolarización de membrana a niveles de -30 hasta 0, lo que permite la entrada de calcio al interior de la célula muscular junto con la liberación de este ion desde los depósitos intracelulares. El aumento de calcio intracelular libre inicia una cascada de señales, activación de las proteínas calmodulina y caldesmon, fosforilación de la cadena ligera de miosina, activación por hidrólisis de la cadena pesada de la miosina que

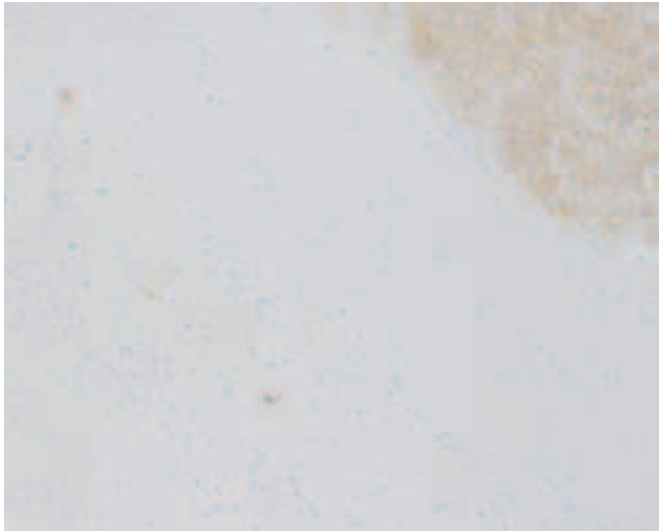


FIGURA 1. Células intersticiales de Cajal entre células musculares lisas. Tinción CD 117(C-KIT). En la esquina superior derecha se aprecia un fragmento de un tumor GIST (gastrointestinal stromal tumor), constituido por células intersticiales de Cajal neoplásicas. (Cortesía del Dr. Manuel Nevado. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.)

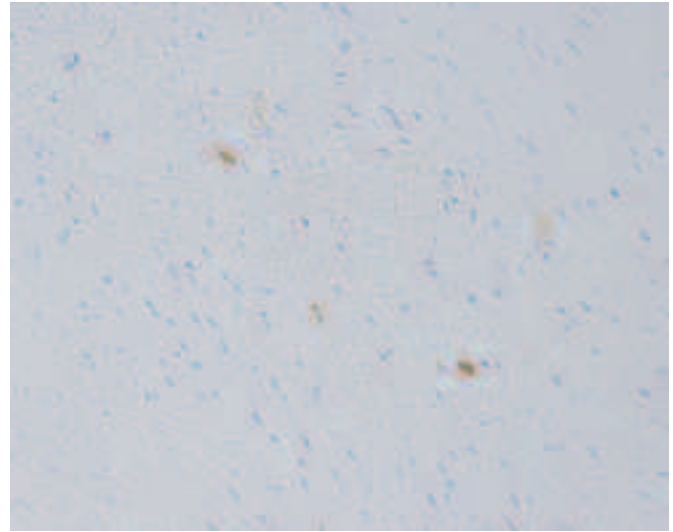


FIGURA 2. Mismas células de la foto anterior a mayor aumento. Tinción CD 117 (C-KIT). (Cortesía del Dr. Manuel Nevado. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.)

forma puentes de unión con la actina, dando como resultado final la contracción de la célula muscular (acoplamiento electromecánico). Por el contrario, cuando la concentración de calcio intracelular libre disminuye durante la repolarización ocurren los fenómenos inversos y el resultado es la relajación. La propagación de la contracción ocurre gracias a la conexión entre miocitos a través de uniones estrechas que permiten la diseminación rápida de la despolarización⁽³⁾. A nivel de los esfínteres las células musculares lisas presentan una mayor concentración de mitocondrias y retículo endoplásmico liso proporcionando energía y calcio adicionales necesarios para una concentración prolongada. El concepto de tono muscular es esencial en fisiología gastrointestinal. La capacidad de generar tono es una propiedad crucial del músculo gastrointestinal, especialmente en los esfínteres y en las zonas que sirven de reservorio y almacenaje: *fundus* gástrico, íleon terminal, ciego y colon⁽⁶⁾.

Por tanto, el papel fundamental del ritmo eléctrico basal es limitar la máxima frecuencia a la que pueden ocurrir las contracciones, es decir, ejerce un papel de marcapasos.

Estos ciclos no se originan por igual en todo el tubo digestivo, sino que ocurren en grupos celulares concretos como en la parte superior de la curvatura mayor del estómago (marcapasos gástrico). Recientemente se han identificado estos grupos celulares con zonas ricas en células intersticiales de Cajal (Figs. 1 y 2), que son células musculares lisas modificadas localizadas en tres redes situadas entre las dos capas musculares, en el plexo mientérico, conocida como CIC-MY; en el interior de la propia capa muscular, CIC-IM y por último existe otra red en la submucosa, CIC-SM (en el intestino delgado existe una red en la capa interna de la capa circular y se la considera una capa especializada de la CIC-IM, se la denomina CIC-DMP). Las funciones de las

células intersticiales de Cajal no se limitan a su función de marcapasos pues, además, son mediadoras de la neurotransmisión recibiendo la señal de la neurona motora a través de la sinapsis con ella y transfiriendo la señal recibida a la célula muscular lisa a través de uniones estrechas con ellas. Otra función descrita es la capacidad de comportarse como mecanorreceptores transformando la distensión y otros estímulos mecánicos en señales eléctricas⁽⁷⁻⁹⁾.

Control neurógeno

Su objetivo es la liberación de neurotransmisores por las neuronas de los plexos, los cuales inducirán potenciales de acción en las células musculares para que al recibir el estímulo del ritmo eléctrico basal se produzca la contracción de la fibra muscular. Este control consta, a su vez, de dos niveles: el superior por el Sistema nervioso central (SNC), cuya función consiste en modular la actividad motora del nivel inferior, el sistema nervioso entérico (SNE).

El tubo digestivo contiene aproximadamente 100 millones de neuronas siendo, después del cerebro, la mayor acumulación de células nerviosas del organismo, muy por encima de la médula espinal. El SNE controla la mayor parte de las funciones del tubo digestivo ya que procesa la información sensorial que recibe y elabora respuestas secretoras o motoras, el flujo sanguíneo, las respuestas inflamatorias e inmunológicas⁽¹⁰⁾.

Se organiza en plexos neuronales localizados en la capa muscular: plexo mientérico de Auerbach, y en la capa submucosa: plexo submucoso de Meissner y Henle. Las neuronas que los constituyen pueden ser del tipo aferente, encargadas de transmitir información desde el tubo digestivo hasta niveles superiores; interneuronas, cuya función es procesar la información procedente del SNC y SNE y responder con la actividad motora apropiada y, por último, las motoneuronas que sinaptan con la fibra muscular lisa y le trans-

mite estímulos excitadores o inhibidores mediante la liberación de neurotransmisores. Los principales neurotransmisores activadores de la actividad motora son la acetil-colina y la sustancia P, en tanto que los neurotransmisores inhibidores de la motilidad son principalmente el ATP, péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico. Existen neurotransmisores, como la serotonina, cuyo papel excitador o inhibidor va a depender del subtipo de receptor en el que actúa más que del propio neurotransmisor (receptor 5HT1 es relajante mientras que los receptores 5HT2, 5HT3 y 5HT4 producen contracción)⁽⁵⁾.

Existen reflejos locales mediados totalmente por el SNE como la peristalsis y el reflejo rectoanal inhibitorio. La peristalsis es una contracción migratoria proximal a una distensión intraluminal (bolus) con relajación distal, dando lugar a la propulsión. La contracción proximal está mediada por la acetilcolina y la sustancia P, en tanto que los neurotransmisores responsables de la relajación distal son el óxido nítrico y el VIP⁽¹¹⁾. El reflejo rectoanal inhibitorio consiste en la relajación del esfínter anal interno como respuesta a la distensión rectal, siendo el óxido nítrico el mediador químico.

El SNC conecta con el aparato digestivo principalmente a través del nervio vago. La mayoría de las fibras vagales son aferentes; parten de mecanorreceptores, quimiorreceptores y termorreceptores y transmiten la información hasta el núcleo del tracto solitario, de donde la información progresa en dos sentidos: por un lado hacia el diencéfalo a través de la protuberancia y por otro lado hacia el núcleo motor dorsal del vago de donde parten las fibras eferentes, mucho menos numerosas que las aferentes, hacia el aparato digestivo. Las neuronas del núcleo motor dorsal pueden ser excitatorias (colinérgicas) o inhibitorias de la motilidad (ATP, óxido nítrico y VIP).

La otra conexión entre SNC y SNE ocurre a través del sistema nervioso simpático cuyas neuronas aferentes se encargan de transmitir la sensación nociceptiva del tubo digestivo hasta el SNC. Para ello sus axones llegan hasta el asta lateral de la médula espinal, donde coinciden con axones que transportan información somática, y juntos ascienden hasta el SNC. Las neuronas eferentes tienen sus cuerpos en los ganglios simpáticos prevertebrales, y desde allí sus axones se dirigen directamente hasta la capa muscular o bien con una estación intermedia que son los ganglios mientéricos. Su mediador principal es la noradrenalina con actividad inhibitoria al suprimir la liberación de acetil-colina por las neuronas colinérgicas y también al provocar hiperpolarización de las membranas de las células musculares lisas lo que las convierte en refractarias a otros estímulos⁽¹²⁾.

Control endocrino y paracrino

El aparato digestivo es especialmente rico en células productoras de péptidos con actividad endocrina y paracrina; se le ha descrito como el mayor órgano endocrino capaz de producir hasta 30 hormonas y péptidos diferentes en respuesta a los cambios en el contenido luminal con capacidad para controlar las actividades motora y secretora, el flujo sanguíneo y con actividad trófica. Existe una coordinación estrecha entre el control neural y el hormonal, compartiendo en ocasiones el mismo neurotransmisor: las células enteroendocri-

TABLA I Principales péptidos y hormonas del tracto digestivo. Actividad sobre la motilidad.

Gastrina	Acelera el vaciado gástrico
Colecistoquinina	Inhibe el vaciamiento gástrico Acelera la motilidad intestinal
VIP	Inhibe la motilidad
Polipéptido pancreático	Regulador de la actividad del núcleo motor dorsal del vago
Péptido YY, neuropéptido Y	Aceleran la motilidad gástrica y la intestinal
Somatostatina	Inhibidor de la motilidad
Motilina	Estimula la motilidad intestinal en ayunas
Galanina	Inhibe el vaciamiento gástrico
Neurotensina y neuromedina	Acción diferente en función del tramo digestivo.

nas reciben inervación del SNC y a su vez las hormonas secretadas por las células endocrinas modifican la función nerviosa. Para el lector interesado en profundizar en este aspecto se aconseja acudir a la revisión de Rehfeld⁽¹³⁾; en este capítulo nos limitaremos a señalar los principales péptidos y su acción sobre la motilidad (Tabla I).

MOTILIDAD ESOFÁGICA

Fisiología de la deglución

El punto inicial de la actividad esofágica coordinada es la deglución. Consta de varias fases: preparatoria oral, oral y faríngea; las dos últimas se engloban conjuntamente como fase orofaríngea^(3,14-16).

1. La fase preparatoria conlleva el masticado de la comida y precede al desplazamiento del bolo a la faringe. Este proceso requiere un correcto funcionamiento de los músculos estriados de la lengua y la faringe y es la fase con más probabilidades de sufrir anomalías en personas con trastornos neurológicos o del músculo esquelético.
- 2-3. Con el desplazamiento del bolo a la faringe, único acto voluntario en la deglución, se inicia la deglución orofaríngea. Por vías reflejas se desencadenan una serie de respuestas involuntarias que duran alrededor de un segundo y durante las cuales se interrumpe la respiración: elevación del paladar blando y cierre de la faringe nasal; cierre de las cuerdas vocales y de la laringe por la epiglotis; elevación y desplazamiento hacia delante de la laringe que dilata la apertura del EES y del esófago; relajación del EES. La información sensorial se desplaza por los nervios craneales V, VII, IX y X.; las respuestas motoras por los pares V, VII, X y XII.

La llegada del bolo a la faringe desencadena una onda presiva que es seguida por el proceso secuencial de la “peristalsis esofágica primaria”: relajación del esfínter esofágico superior, contracción peristáltica progresiva a lo largo del cuerpo esofágico y relajación del esfínter esofágico inferior.

El esófago posee además otros tipos de actividad motora, no coordinada con la deglución:

- La “peristalsis esofágica secundaria” es una contracción progresiva del esófago en respuesta a la estimulación de receptores sensoriales en el cuerpo del esófago, habitualmente por distensión del mismo por un bolo insuficientemente aclarado o por reflujo gastroesofágico. La contracción se inicia por encima o al nivel del estímulo y permite el aclarado de restos alimentarios y del material refluído.
- La “peristalsis terciaria” es considerada un mecanismo de reserva intramural local, que puede actuar de forma independiente del control central, a nivel del segmento de músculo liso.
- La contracción del músculo estriado de la porción superior del esófago está mediada por fibras vagales con un mecanismo de control central. En la peristalsis del segmento de músculo liso además del control central intervienen el control neural intramural y un sistema de control miogénico propio para la progresión de la contracción. La actividad normal del esófago está programada para desarrollarse en sentido caudal aunque también puede existir actividad retrógrada, como en el eructo o el vómito.
- Una característica de la peristalsis esofágica normal es la inhibición que ocurre en el transcurso de una serie de degluciones seguidas, durante las cuales el esófago y el EEI se mantienen relajados; después de la última deglución seriada ocurre una onda peristáltica normal. Por otra parte, una deglución reciente o la presencia de una onda en el esófago pueden ambas alterar la naturaleza de la siguiente deglución, disminuyendo su amplitud, aumentando o disminuyendo su velocidad y, a veces, convirtiéndola en no peristáltica. Este efecto puede simular un trastorno motor, dura de 20 a 30 segundos, y se debe tener en cuenta en los estudios de motilidad esofágica⁽¹⁴⁾.
- La amplitud de la contracción es principalmente función de la capa circular, sin embargo la peristalsis también implica a la capa longitudinal cuya contracción produce un acortamiento esofágico y proporciona una base estructural a la contracción del músculo circular.

Motilidad entre las degluciones

Los esfínteres esofágicos superior e inferior mantienen un tono basal que previene del reflujo y la distensión por aire. No obstante, en el cuerpo esofágico pueden aparecer contracciones peristálticas, y no peristálticas, secundarias a estímulos como el reflujo gastroesofágico o el estrés. Periódicamente, cada 1-2 horas, la presión del EEI fluctúa de forma coordinada con el complejo motor migratorio interdigestivo. Las presiones son más altas en relación con la intensa fase III de actividad motora en el estómago, también después de una comida, y con el aumento de la presión abdominal. Ocurren también relajaciones espontáneas del EEI, independientemente de la deglución y el vómito, mecanismo permisivo del reflujo gastroesofágico.

MOTILIDAD DEL ESTÓMAGO Y DE LA UNIÓN GASTRODUODENAL

La actividad motora y contráctil del estómago se caracteriza por la actividad tónica del estómago proximal (*fundus*

y tercio superior del cuerpo) y la actividad contráctil fásica del distal (dos tercios distales del cuerpo y antro). El estómago proximal mantiene una actividad tónica permanente que cesa de manera transitoria tras la deglución para acomodarse a la llegada del alimento, hecho conocido como “relajación receptiva” del estómago proximal, tras la cual se produce la “relajación adaptativa o acomodación” con lo que la presión intraicaio, permitiendo así su almacenamiento. Durante el proceso de relajación receptiva el estómago proximal no tiene actividad eléctrica, mientras que en el distal se registran ondas peristálticas que progresan hacia el píloro⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. El alimento sólido es inicialmente retenido en el estómago proximal, mientras los líquidos tienden a ser distribuidos por todo el estómago⁽¹⁹⁾.

El estómago presenta dos patrones de motilidad que difieren entre el período interdigestivo o de ayuno y el período digestivo.

Período de ayuno

Existe una actividad motora muy bien definida denominada complejos motores migratorios intradigestivos (CMMI). Se inician en el estómago proximal y se propagan distalmente a lo largo del estómago y del intestino delgado con diferente velocidad según el tramo del tubo digestivo. Finalizan en el íleon terminal tras 90-120 minutos, momento en el que se inicia otro nuevo CMMI. En ocasiones pueden aparecer en el duodeno y estar ausentes a nivel gástrico. Hay una amplia variación, intraindividual e interindividual, en la duración de las diferentes fases.

Según los estudios de Code y Marlett en perros⁽²⁰⁾, en los CMMI es posible diferenciar cuatro fases:

- Fase I. Dura 45-60 minutos. Se trata de un período en el que los potenciales eléctricos generados atraviesan el estómago y el intestino delgado sin producir apenas contracciones por lo que el contenido gástrico permanece estático.
- Fase II. Dura unos 30 minutos. La actividad motora es intermitente con contracciones de importante amplitud y frecuencia (alrededor de una contracción /minuto). En esta fase existe cierto movimiento de mezcla del contenido gástrico, aunque sin propulsión. Durante el sueño la actividad de esta fase es menor.
- Fase III. Es la más característica de los CMMI. Es de corta duración (5-15 minutos), pero presenta una intensa actividad motora denominada “frente de actividad”. En esta fase cada onda lenta del ritmo eléctrico de base suele acompañarse de una contracción. Existe un eficaz movimiento de propulsión gástrico, responsable de la evacuación de los sólidos no digeribles, principalmente fibra alimentaria, gracias al cual se limpian el estómago y el intestino delgado de todo el material ingerido no digerible y de los residuos o secreciones que pudieran quedar tras el período de la digestión. Esta “función de barrido” de los CMMI previene, además, de la migración ascendente de las bacterias del colon. Junto al componente motor existe un componente secretor, de tal forma que su paso por el duodeno va precedida por un aumento de la secreción ácido-péptica y biliar y seguida por una secreción

máxima de bicarbonato y amilasa que contribuyen a esta acción de limpieza.

- Fase IV. Período de transición que conecta la fase III con la fase I, a lo largo de la cual la actividad va disminuyendo hasta hacerse imperceptible, momento en el que se inicia la fase I.

Existen situaciones que disminuyen o anulan la frecuencia de los CMMI como es el estrés físico o psíquico. Por el contrario, los fármacos anti-H₂, los inhibidores de la colinesterasa, la metoclopramida, cisaprida y somatostatina aumentan la frecuencia de los CMMI gástricos, mecanismo en el que no parece intervenir el pH intragástrico. Sin embargo no se ha descrito una modificación en la motilidad gástrica tras la administración de inhibidores de la bomba de protones⁽¹⁸⁾.

Puesto que a lo largo del período de vigilia los intervalos de ayuno no son muy prolongados, los CMMI suelen detectarse casi exclusivamente a lo largo del período nocturno. La fase REM del sueño coincide con la aparición de la fase III. La actividad de los CMMI se repite de forma automática hasta que se ingiere alimento, momento en el que se inicia el segundo patrón de motilidad gástrica.

Período digestivo o postprandial

El tipo de actividad motora es bastante similar al observado en la fase II de los CMMI. Es irregular en frecuencia y amplitud, sin patrón claro reconocible y sólo aproximadamente el 50% de las ondas lentas se acompañan de actividad motora. Su intensidad es mayor a nivel antral y con los alimentos sólidos. Su duración es muy variable, en relación con el tipo y la cantidad de alimento ingerido. Su principal función es triturar y mezclar el alimento con la secreción gástrica y, una vez que las partículas son igual o menores de 1 mm de diámetro (quimo), permitir su salida a través del píloro. Los sólidos no digeribles se evacúan en la fase III de ayuno. En el período digestivo pueden considerarse tres fases:

- Fase de reservorio o acomodación del estómago proximal: depende de la capacidad del *fundus*, mediada por actividad vagal, para reducir su tono y para acomodarse al contenido gástrico por el estiramiento y la contracción de la fibra muscular lisa.
- Fase de trituración o fragmentación del alimento por procedimientos mecánicos y químicos. La fase mecánica depende de la potente actividad motora peristáltica antral que ejerce movimientos de pulsión (proximal-distal) y retroimpulsión (distal-proximal) al tiempo que la salida gástrica se encuentra dificultada por el cierre del píloro al llegar la onda peristáltica antral. Se ejerce así una función de tamiz de modo que sólo cuando las partículas de alimento son menores de 1 mm de diámetro pueden atravesar el píloro que, en cada contracción, deja pasar tan sólo 1-4 ml de quimo hacia el duodeno.
- Fase de vaciamiento: el estómago presenta dos patrones de vaciamiento diferentes según se trate de líquidos que se desarrolla según una curva exponencial simple o de sólidos, que sigue un patrón bifásico más complejo con una fase de retardo inicial^(16,19). En ambos patrones influyen el valor osmótico y calórico de los nutrientes. El vacia-

miento de líquidos es controlado por el estómago proximal y el distal; en el vaciado de sólidos interviene el estómago distal existiendo una coordinación antropíloroduodenal.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

En el intestino delgado tiene lugar la mayor parte de la absorción de los nutrientes que ingerimos en la dieta. La contracción de la musculatura lisa intestinal es la responsable de la progresión del contenido intestinal así como de movimientos de mezcla que aumenten el contacto del quimo con la mucosa intestinal para favorecer la absorción. Como en el resto del tubo digestivo, existe una relación estrecha entre la actividad absorbente, la secretora y la motora, así como entre los mecanismos neurológicos y hormonales que modulan dichas funciones.

La actividad eléctrica de la musculatura lisa intestinal da lugar a dos tipos de contracciones:

- Contracciones de propulsión. Las contracciones intestinales producen ondas peristálticas que impulsan el contenido intestinal en dirección anal. Estas ondas pueden iniciarse en cualquier zona del tubo intestinal, y se desplazan a una velocidad variable de 0,5 a 2 cm/seg, mayor en la parte proximal que en la distal. Habitualmente son débiles y se disipan a los 3-5 cm, por lo que el desplazamiento neto del quimo en la luz intestinal es de 1 cm/min.
- Contracciones de mezcla o de segmentación. La distensión de un segmento de intestino delgado por el quimo provoca múltiples contracciones concéntricas de aproximadamente 1 cm de diámetro a lo largo del mismo, dando lugar a segmentaciones. Cuando estos segmentos se relajan se inician contracciones en puntos diferentes del intestino, lo que produce desplazamientos alternativos del contenido intestinal en sentidos distal y proximal, sin existir progresión pero así se favorece la mezcla. En las contracciones de segmentación participa también la *muscularis mucosae*, cuya contracción aumenta los pliegues de la mucosa para aumentar la superficie de absorción. Además, las vellosidades también pueden acortarse y alargarse en respuesta a estímulos del quimo por reflejos locales del plexo submucoso de Meissner.

En el intestino delgado se producen contracciones reflejas en respuesta a determinados estímulos⁽²¹⁾. La distensión localizada de un asa intestinal por la llegada del quimo inicia la contracción refleja de la zona proximal y la relajación de la zona distal al estímulo, mediado por la acción del plexo mientérico. También existe un reflejo intestinal inhibitorio que produce relajación generalizada de la zona adyacente a una distensión intestinal muy marcada. Se ha comprobado la presencia de reflejos inhibitorios a distancia; la distensión en yeyuno o íleon produce una disminución de la presión intragástrica, así como la distensión de colon proximal también provoca un descenso de la presión ileal⁽²²⁾.

El contenido intestinal avanza a lo largo del intestino delgado hasta llegar al íleon terminal y la válvula íleocecal para alcanzar el colon. Este proceso tiene una duración aproximada de 4 horas, con una relación directa entre el tiempo de

tránsito intestinal y la absorción de nutrientes. Habitualmente la mayor parte de la absorción tiene lugar en los primeros 100 cm de intestino, pero existe una gran capacidad adaptativa. El tránsito es más rápido en yeyuno que en íleon. La detección de grasa en íleon distal produce un enlentecimiento del tránsito para mejorar su absorción⁽²³⁾.

La válvula ileocecal tiene la capa muscular circular engrosada que actúa como un esfínter. En condiciones normales la musculatura está contraída, relajándose de modo intermitente para permitir el paso de pequeñas cantidades de quimo. Así se retrasa el vaciamiento ileal, manteniendo el tiempo de permanencia del quimo en íleon lo que favorece la absorción de nutrientes. La distensión gástrica que tiene lugar tras la ingesta provoca el reflejo gastroileal; se produce un aumento del peristaltismo intestinal y liberación de gastrina que tiene una acción relajante sobre el esfínter ileocecal, lo que permite el paso del contenido intestinal al colon. Esta válvula es capaz de evitar el flujo retrógrado del contenido fecal, soportando presiones de hasta 60 cm de H₂O.

MOTILIDAD DEL COLON

La principal función del colon es transportar y almacenar las heces hasta el momento de la expulsión del contenido no digerible. Además absorbe la mayor parte de los fluidos y electrólitos de las heces contra gradiente, fundamentalmente en su mitad proximal.

En el colon la actividad eléctrica contráctil es menor que en el intestino delgado, con un enlentecimiento marcado del tránsito intestinal, variando habitualmente entre 1 a 3 días, sobre todo a nivel del colon ascendente y sigma. En colon ascendente la actividad peristáltica es en muchas ocasiones retrógrada. Esto aumenta el tiempo de contacto con la mucosa colónica y permite una mayor absorción de agua y electrólitos. El tiempo de tránsito colónico es el principal factor que determina la consistencia de las deposiciones. Si es muy rápido las heces serán blandas o acuosas, mientras que si está enlentecido con retención fecal, como ocurre en los casos de estreñimiento, serán más duras y secas⁽²⁴⁾.

La actividad eléctrica de la musculatura lisa colónica da lugar a 2 tipos de movimientos:

- Movimientos de mezcla: son el equivalente de los movimientos de segmentación del intestino delgado, sin producir desplazamiento lineal del contenido intestinal. Estos movimientos son más frecuentes en ciego y colon ascendente, lo que se traduce un enlentecimiento del tránsito en el colon proximal. Se producen contracciones de la musculatura circular en múltiples puntos del colon que pueden llegar a ocluir la luz intestinal, acompañadas de acortamiento longitudinal de las tenias colónicas, dando lugar a las características saculaciones o haustras del colon. Así, la materia fecal se tritura y aumenta el contacto con la mucosa colónica, favoreciendo la absorción de agua y electrólitos. Estos movimientos son fundamentales para la preparación de las heces para la defecación.
- Movimientos en masa o de propulsión: son contracciones coordinadas de distintas zonas del colon que empujan la materia fecal para que progresa hacia el recto. Se

inician con una contracción intensa de las fibras circulares en una zona previamente distendida, seguido de una pérdida de las haustras en la zona adyacente distal que se contrae simultáneamente, empujando el contenido fecal de esta área hacia la ampolla rectal. Estos movimientos son infrecuentes, aparecen 3-5 veces al día. Pueden desencadenarse tras la ingesta por los reflejos gastrocólico y duodenocólico, provocados, respectivamente, por la distensión de estómago y duodeno. La aparición de estos reflejos depende en mayor medida del sistema parasimpático extrínseco que del plexo nervioso mientérico.

En el colon transversal y descendente también se producen contracciones peristálticas provocadas por el estímulo de la distensión localizada de áreas colónicas. Estas contracciones a veces se agrupan, constituyendo complejos motores migratorios colónicos, dando lugar simultáneamente a movimientos de mezcla y de propulsión.

El estímulo fisiológico más importante es la ingesta, que produce un importante aumento de la actividad motora que puede durar hasta 30 minutos. Hay un incremento de ambos tipos de movimientos, de mezcla y de propulsión. La respuesta motora es distinta según el tipo de alimento ingerido. En algunos individuos la ingesta puede inducir movimientos en masa y de defecación.

La actividad motora colónica también se puede modificar por distintos estímulos fisiológicos. Clásicamente se ha dicho que durante el sueño nocturno “el colon también duerme”. Se ha comprobado una clara disminución de la actividad eléctrica y contráctil del colon, con disminución del tono muscular, produciéndose un incremento brusco en el momento del despertar, lo que facilita la continencia durante el sueño⁽²⁵⁾. El ejercicio físico tiene una acción estimulante de la motilidad; la inactividad prolongada produce estreñimiento, como ocurre con enfermos encamados durante períodos prologados y, por otro lado, ejercicios muy intensos pueden provocar diarrea. También la dilatación de la ampolla rectal aumenta la actividad colónica refleja, al parecer en relación con reflejos defecatorios.

MOTILIDAD DEL CANAL ANAL

La función de la zona anorrectal es doble; por un lado se encarga de mantener la continencia anal evitando la salida continua del contenido rectal, así como es la responsable de favorecer y realizar la defecación en el momento adecuado. Anatómicamente se diferencian tres estructuras principales: el recto, el canal anal y el sistema muscular esfinteriano.

La pared rectal tiene la capacidad fundamental de adaptarse a su contenido, con rápida normalización de la presión tras la llegada de las heces a la ampolla rectal, lo que le permite actuar como un reservorio. En el canal anal existe una inervación sensitiva muy desarrollada para distintos tipos de estímulos (dolor, tacto, temperatura, etc.), que le permite discriminar la consistencia del contenido que lo estimula (sólido, líquido o gaseoso). El sistema muscular esfinteriano crea una zona de alta presión en el canal anal, fundamental para el mecanismo de continencia. Está formado por:

- El esfínter anal interno, que es un engrosamiento de la musculatura lisa circular rectal presente en los 2/3 proximales del canal con características que le permiten mantener una actividad tónica constante.
- Esfínter anal externo, compuesto por músculo estriado que rodea al esfínter anal interno, de contracción voluntaria.
- Músculo puborrectal, músculo estriado que rodea la unión anorrectal, cuya contracción tónica es la responsable de mantener el ángulo anorrectal en reposo. También participa en la continencia la musculatura del suelo pélvico.

Mecanismo de continencia

El esfínter anal interno tiene una actividad tónica continua que produce la oclusión de la luz con una importante diferencia de presión respecto al exterior. El EAI presenta además unas contracciones de corta duración que aumentan levemente la presión respecto a la basal. Estas ondas lentas tienen un ritmo de 5 a 35 por minuto, mucho más frecuentes en la parte distal del canal que en la proximal. Además, algunos individuos presentan ondas ultralentas de gran intensidad, sobre todo en personas con hemorroides o fisuras anales.

En reposo la presión intraluminal rectal es de 4 a 6 mm Hg, con contracciones similares a las del resto del colon, que aumentan tras la ingesta. La llegada de material fecal a la ampolla provoca una distensión rápida del recto con un aumento de la presión intraluminal. Esto da lugar a dos reflejos distintos⁽²⁶⁾:

- Reflejo rectoanal inhibitorio (RRAI): produce una relajación del EAI, mucho más intensa en la zona proximal, lo que permite que el contenido rectal contacte con los numerosos receptores sensitivos de la mucosa que informan de las características físicas del mismo. En la zona distal del canal la relajación es mínima, posibilitando la retención fecal.
- Reflejo rectoanal excitatorio (RRAE): produce una rápida contracción refleja del EAE que mantiene la barrera de presión anal y es el responsable de la continencia. Si el llenado es consciente, además se produce una contracción voluntaria del EAE y del músculo puborrectal.

Habitualmente el recto tiene la capacidad de acomodarse al volumen de materia fecal que contiene, por lo que disminuye la presión intraluminal y se interrumpe la actividad refleja. Sin embargo, cuando el llenado rectal es muy rápido y voluminoso se mantiene elevada la presión rectal y el RRAI lo que provoca la sensación de urgencia defecatoria. Únicamente la contracción voluntaria y consciente de la musculatura estriada del EAE y del músculo puborrectal puede evitar el escape. Sin embargo, esta contracción sólo se puede mantener durante un tiempo limitado, aproximadamente 1-3 minutos, por agotamiento del músculo estriado. Aunque durante el sueño se ha registrado una disminución de la actividad tónica del canal anal, existe un aumento de la actividad motora del recto con propagación de la contractilidad de modo retrógrado aumentando la presión intraluminal, lo

que mantiene la continencia en períodos de disminución de la conciencia⁽²⁵⁾.

Defecación

En el recién nacido y el lactante la defecación es una respuesta refleja, mientras que en el niño mayor con control de esfínteres se realiza en el momento socialmente adecuado. En muchos casos, ésta se convierte en un reflejo condicionado, produciéndose a una hora determinada del día. Para que tenga lugar la defecación deben actuar diversos mecanismos que disminuyan la resistencia en el canal anal y propulsen el contenido intestinal a través de éste al exterior. La secuencia se inicia con la repleción del recto y la sensación consciente de ocupación. En la mucosa rectal no existen mecanorreceptores, la sensación de ocupación que acompaña al aumento de presión parece deberse a receptores del músculo puborrectal, del tejido pararectal y del canal anal. La postura corporal que se adopta es la flexión de caderas con lo que se rectifica el ángulo anorrectal. Tras realizar una maniobra de Valsalva que aumenta la presión intraabdominal da comienzo el desplazamiento del contenido intestinal. En este momento se produce el RRAI con relajación refleja del EAI y relajación voluntaria del músculo puborrectal y del EAE. Una vez iniciada la expulsión fecal el aumento de presión intraabdominal no es imprescindible, por un reflejo anocolónico se producen contracciones propulsivas en sigma⁽²⁶⁾.

RESUMEN

La patología derivada de las alteraciones motoras del tubo digestivo ocupa cada día mayor extensión en los libros y revistas de gastroenterología. El desarrollo de la manometría y otras técnicas de estudio de la motilidad digestiva permiten diagnosticar con mayor precisión estas enfermedades, su sistematización y su clasificación.

Para entender las alteraciones de la motilidad gastrointestinal es un requisito previo e indispensable la comprensión de la anatomía y fisiología digestivas: controles neurológicos central y entérico, mediadores químicos que intervienen y su jerarquización.

Existen extensos tratados dedicados exclusivamente a tal fin, por lo que la intención de este capítulo es exponer las bases fisiológicas que regulan la motilidad de una manera resumida, enfatizando la funcionalidad y la perspectiva práctica de manera que facilite el posterior estudio de las enfermedades secundarias a las alteraciones de la motilidad intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. Gut. 1999; 45 Suppl II: 6-16.
2. Milla PJ. Distal motility disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41: S20.
3. Connor FL, Di Lorenzo C. Motility. En: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease, 4º ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p. 55-69.
4. Álvarez Sánchez A, Rey Díaz-Rubio E, Díaz-Rubio M. El esófago. En: Treguerres JAF, ed. Fisiología Humana. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 688-93.

5. E Rey Díaz-Rubio, M Díaz-Rubio y A. Álvarez Sánchez. Control nervioso y hormonal del tubo digestivo. En: M. Díaz Rubio, E. Rey, eds. Trastornos motores del aparato digestivo. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. Madrid; 2007. p. 9-16.
6. Gregersen H, Christensen J. Gastrointestinal tone. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12: 501-8.
7. Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil*. 2004; 16 Suppl 1: 112-7.
8. Takaki M. Gut pacemaker cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res*. 2003; 39: 137-61.
9. Dixit D, Zárate N, Liu LW, Boreham DR, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal and adaptative relaxation in the mouse stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 291: G1129-36.
10. Furness JB. Types of neurones in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96.
11. Schemann M. Control of gastrointestinal motility by the "Gut Brain" -The Enteric Nervous System. *JPGN*. 2005; 41: s4-s6.
12. Lundgren O. Sympathetic input into the enteric nervous system. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv33-5.
13. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 78: 1087-108.
14. Ciriza de los Ríos C. Motilidad y sensibilidad esofágica normal En: .Díaz Rubio M, Rey E. Eds. Trastornos motores del aparato digestivo. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires: Madrid; 2007. p. 35-43.
15. Tuchman DN. Disorders of deglutition. En Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004. p. 371-383.
16. Quigley EMM. Gastric motor and sensory function and motor disorders of the stomach. In: Sleisenger & Fordtran's, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p. 999-1010.
17. Milla PJ. Motors disorders including pyloric stenosis. En Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004. p. 551-60.
18. Caballero Plasencia AM. Motilidad y sensibilidad normales del estómago. En: M. Díaz Rubio, E. Rey, eds. Trastornos motores del aparato digestivo. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. Madrid; 2007. p. 144-151.
19. Camilleri M. Integrated Upper Gastrointestinal Response to Food Intake. *Gastroenterology* 2006; 131: 640-658.
20. Code CF, Marlett JA. The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dog. *J Physiol*. 1975; 246: 289-309.
21. Brent Scott R. Motility disorders. En Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith y Watkins y eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Third Edition. DC Becker, Ontario 2000. p. 103-114.
22. Jones MP, Wessinger S. Small intestine motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 111-116.
23. Hernando-Harczer AC, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Sites of symptomatic gas retention during intestinal lipid perfusion in healthy subjects. *Gut*. 2004; 53: 661-665.
24. Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, Di Lorenzo C. Colonic manometry in children with defecatory disorders. Role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1052-1057.
25. Orr WC, Lin Chen C. Sleep and the gastrointestinal tract. *Neurol Clin*. 2005; 23: 1007-1024.
26. Benages Martínez A, Minués Pérez, Mora Miguel F, Sanchiz Soler V, Almela Notari P. Motilidad y sensibilidad normal del ano y del recto. En Díaz Rubio M, Rey E, eds. Trastornos motores del aparato digestivo. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. Madrid; 2007. p. 243-247.

Aspectos básicos de la absorción y digestión intestinal

M. Juste Ruiz, F. Clemente Yago, I. Ortiz Septien, O. Manrique Moral

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos iniciales acerca de la fisiología intestinal procedían de la extrapolación de los resultados experimentales y de los escasos datos obtenidos en pacientes con fístulas a diversos niveles del tubo digestivo. A mediados del siglo XIX se conocía bien el funcionamiento del páncreas y de la bilis, mientras que los procesos intraluminales y epiteliales se sospechaban y era evidente que su conocimiento permitiría profundizar en los mecanismos de las enfermedades y por lo tanto en su tratamiento⁽¹⁾. Más adelante, los estudios realizados con polietilenglicol para la valoración del contenido intestinal a partir de las fracciones recuperadas del tubo digestivo en sanos y en enfermos permitieron afirmar que el ser humano adulto y sano digiere y absorbe casi la totalidad de los principios inmediatos aportados por una comida homogeneizada⁽²⁾. Posteriormente, con la realización de biopsias intestinales, se comprobó que muchas de las funciones, supuestamente realizadas por el llamado jugo intestinal, se llevaban a cabo realmente por el propio enterocito surgiendo así el concepto de “superficie digestiva” (Tabla I)⁽³⁾. Esto, junto con el estudio de ciertos cuadros clínicos ocasionados por las alteraciones de la digestión y absorción de los hidratos de carbono, dio lugar al conocimiento de los transportadores y cotransportadores⁽⁴⁾, lo cual ha sido posteriormente una importante vía para comprender la fisiología gastrointestinal. En fechas recientes se ha ido profundizando en el estudio de los mecanismos de digestión y absorción y se han ido describiendo los defectos moleculares que dan origen a los distintos cuadros clínicos⁽⁵⁾, con todas las implicaciones que esto conlleva, así como el efecto de los distintos alimentos en la nutrición de algunas células intestinales y su efecto sobre la expresión génica del enterocito⁽⁶⁾.

La digestión y absorción de los nutrientes tienen lugar a lo largo de todo el tubo digestivo pero sobre todo en distintos tramos del intestino delgado, donde tras complejos procesos químicos intraluminales se produce la entrada en el enterocito y desde allí los productos absorbidos se distribuirán para realizar sus funciones metabólicas nutricionales. Tanto el mecanismo de digestión y absorción como el lugar en que se llevan a cabo son específicos para cada nutriente (Fig. 1). Para que la función intestinal se pueda realizar se requiere una integridad anatómica y funcional completa del tubo digestivo, una adecuada secreción biliar y una

función normal del páncreas exocrino así como una correcta actuación del sistema nervioso autónomo que lo regule⁽⁷⁾.

En la edad infantil la digestión y absorción de los principios inmediatos no son uniformes dado que la función intestinal no es completa, siendo globalmente del 75-85% en los recién nacidos y del 85-90% en los lactantes⁽⁸⁾. La maduración de los mecanismos digestivos y absorptivos se va adaptando a la naturaleza y cantidad de los distintos nutrientes aportados, no solamente en épocas precoces sino en momentos posteriores de la vida, de una forma coordinada bajo el control de los mecanismos reguladores neurales y humorales.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Generalidades

Los hidratos de carbono (HC) constituyen las biomoléculas más abundantes de las que está compuesta la materia viva. Su nombre se refiere a su estructura, basada en un esqueleto de carbonos con sus enlaces saturados por hidrógenos, hidroxilos y grupos carbonilo aldehído o cetona, aunque este término no refleja toda la complejidad estructural que llegan a alcanzar. También se les denomina glúcidos por su sabor dulce como reflejo del representante fundamental de este grupo, la glucosa, hecho este que tampoco se cumple para la totalidad de las sustancias aquí incluidas^(9,10).

Los HC suponen el mayor aporte calórico (entre 45-55%) de la dieta humana, siendo su función energética la principal, aunque no la única, ya que también realizan funciones estructurales e intervienen en diversos procesos fisiológicos, como el reconocimiento y adhesión intercelulares y la unión a receptores⁽¹¹⁾.

Los glúcidos son polihidroxialdehídos o cetonas, o bien sustancias cuya hidrólisis da lugar a éstos. Están compuestos fundamentalmente por carbono, hidrógeno y oxígeno, siguiendo de forma predominante la fórmula empírica $(CH_2O)_n$, aunque no todos la cumplen. Algunos glúcidos también contienen nitrógeno, fósforo o azufre. Los hidratos de carbono pueden ser de varios tipos en función del número de unidades que contienen: monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. El término “sacárido” empleado para diferenciarlos proviene del griego *sakcharon*, que significa azúcar.

TABLA I. Superficie absorbiva intestinal.

	Factor de multiplicación	Sobre la unidad	Intestino humano adulto
Superficie del intestino	1 x	1 m ²	0,4 m ²
Superficie con válvulas conniventes	3 x	3 m ²	1,2 m ²
Superficie con vellosidades	10 x	30 m ²	12 m ²
Superficie con microvellosidades o sup. absorbiva	20 x	600 m ²	240 m ²

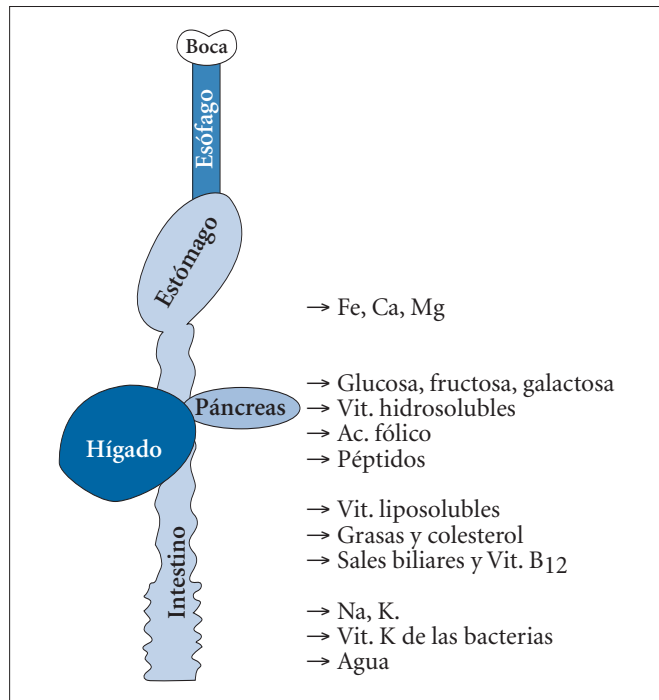


FIGURA 1. Lugar de absorción de nutrientes a lo largo del tubo digestivo.

- **Monosacáridos** o glúcidos simples. Están compuestos por una única molécula de entre 3 y 7 átomos de carbono unidos por enlaces simples (Tabla II). En todas las formas de cadena abierta, uno de los átomos de carbono está unido a un átomo de oxígeno por un doble enlace, formando un grupo carbonilo; cada uno de los demás átomos de carbono tiene un grupo hidroxilo. Si el grupo carbonilo se halla en un extremo de la cadena carbonada, el monosacárido es un aldehído y recibe el nombre de aldosa; si el grupo carbonilo se encuentra en cualquier otra posición, el monosacárido es una cetona y se denomina cetosa. Los monosacáridos más abundantes en la naturaleza son dos hexosas, la D-glucosa (aldosa) y la D-fructosa (cetosa). La estructura estable de las aldohexosas es un anillo denominado piranosa que cierran en forma α ó β en función de la posición del hidroxilo del carbono 1; se denomina alfa si el hidroxilo está por debajo del plano del anillo y beta si está por encima. La fructosa forma un anillo de 5 átomos de carbono llamado furanosa (Tabla II).
- **Oligosacáridos.** Compuestos por un pequeño número de monosacáridos enlazados por enlaces glucosídicos. Este tipo de enlace se forma cuando un grupo hidroxilo de un azúcar reacciona con el carbono anomérico del

otro. La configuración del enlace que une los monosacáridos es crucial para las propiedades biológicas del oligosacárido resultante. Así, si dos moléculas de D-glucosa se unen por un enlace α (1-4) glucosídico, forman la maltosa, fácilmente digerible; si el enlace es β (1-4) glucosídico, la molécula resultante es la celobiosa, el elemento estructural de la celulosa no hidrolizable por las enzimas humanas. Otros disacáridos de relevancia en fisiología humana son la lactosa (glucosa más galactosa unidos por enlace β [1-4] glucosídico) y la sacarosa (glucosa más fructosa unidos por enlace [α 1- β 2] glucosídico) (Tabla III).

- **Polisacáridos.** La mayoría de glúcidos naturales se encuentran en forma de polisacáridos, polímeros de media y elevada masa molecular. Los polisacáridos difieren entre sí en la naturaleza de sus unidades monoméricas repetitivas, en la longitud de sus cadenas, en los tipos de enlace que se forman entre las unidades y en su grado de ramificación. Los **homopolisacáridos** contienen un único tipo de monómero y su función biológica suele ser el almacenamiento de combustible (el almidón y el glucógeno) o bien estructural (la celulosa y la quitina). Los **heteropolisacáridos** contienen dos o más tipos diferentes de monosacáridos y su función primordial es proporcionar soporte extracelular a todos los organismos. Los principales polisacáridos existentes en la naturaleza son el almidón y el glucógeno. El almidón contiene a su vez dos tipos de polisacáridos: la amilosa y la amilopectina. El primero consiste en una cadena lineal de entre 500 y 20.000 monómeros de D-glucosa unidos por enlaces α (1-4) glucosídicos. La amilopectina son polímeros más grandes (entre 1 y 2 millones de residuos) con ramificaciones de las cadenas de D-glucosa unidas por enlaces α (1-6). Existen ramificaciones cada 24-30 glucosas. El glucógeno es el principal polisacárido de reserva de los animales. Su estructura es parecida a la amilopectina pero con ramificaciones cada 10-12 residuos de glucosa (Fig. 2).
- Se incluye en el concepto de “**fibra dietética**” aquella parte de los alimentos derivada de la pared celular de las células vegetales, que no pueden ser digeridas por los mamíferos, ya que no disponen de las enzimas necesarias para su digestión y posterior absorción. Los componentes principales de la fibra son la celulosa y hemicelulosa que, junto a la pectina, forman la denominada fibra insoluble. La celulosa es un homopolímero de glucosa unida por enlaces β (1-4) glucosídico.

DIGESTIÓN

Todos los órganos que forman parte del tubo digestivo intervienen en menor o mayor medida en el proceso de asi-

TABLA II. Principales monosacáridos que intervienen en nutrición humana.

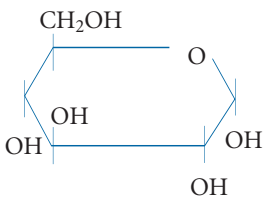
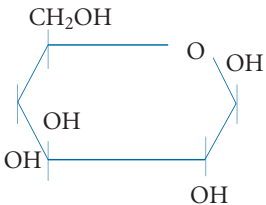
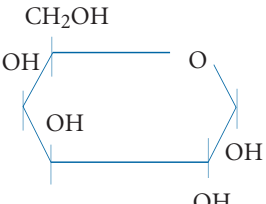
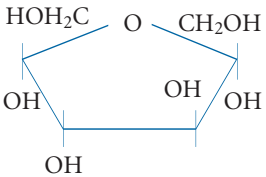
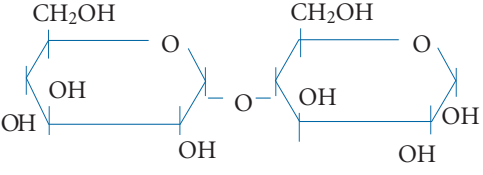
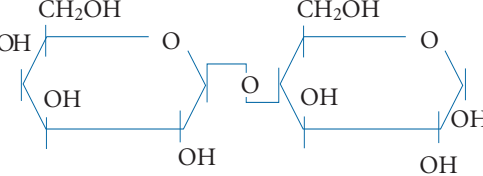
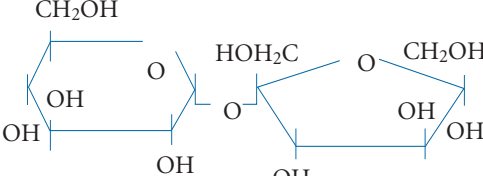
	Fórmula abierta o lineal	Estructura en anillo
Glucosa α -D-glucopiranososa	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	
Glucosa β -D-glucopiranososa	$ \begin{array}{c} \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	
Galactosa α -D-galactopiranososa	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	
Fructosa α -D-fructofuranosa	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	

TABLA III. Principales disacáridos.

Maltosa <i>Glucosa-α(1-4)-glucosa</i>	
Lactosa <i>Galactosa-β(1-4)-glucosa</i>	
Sacarosa <i>Glucosa-α(1-2)-fructosa</i>	

milación de los carbohidratos contenidos en la dieta. Los procesos más importantes que van a tener lugar son la hidrólisis del almidón en la luz intestinal, la hidrólisis de los disacáridos por enzimas localizadas en el microvilli de los enterocitos y la absorción de los monosacáridos.

a. Digestión del almidón. La digestión inicial del almidón ocurre en la luz del tubo digestivo mediante la acción de una enzima alfa-amilasa que actúa sobre la glucosa terminal de la molécula de amilosa o amilopectina, rompiendo los enlaces α (1-4) glucosídicos y liberando dímeros de glucosa (maltosa), trímeros (maltotriosa) y otras moléculas entre 3 y 9 residuos. La alfa amilasa no tiene ninguna acción sobre los enlaces α (1-6) glucosídicos de la amilopectina, ni sobre los α (1-4) adyacentes a las ramificaciones, por lo que se producen oligosacáridos ramificados de cadena corta denominados dextrinas límite (Figs. 2 y 3). Estudiando el contenido intestinal de seres humanos normales se ha comprobado que aproximadamente un tercio de los productos finales de la digestión de la amilopectina son alfa dextrinas⁽¹²⁾.

Existen dos zonas del tubo digestivo donde se secreta alfa amilasa, la boca, a través de la secreción salival (especialmente de la parótida) y el duodeno, mediante la secreción pancreática. Ambas amilasas son codificadas por un conjunto de genes localizados en el cromosoma 1. El gen AMY1 se expresa en la glándula salival y el gen AMY2, en el páncreas. Las secuencias de nucleótidos de ambas secuencias de ADN son similares en un 94%, dando lugar a proteínas del mismo número de aminoácidos. Ambas isoenzimas tienen la misma actividad a pH neutro, pero difieren en otras características bioquímicas. Así, la acti-

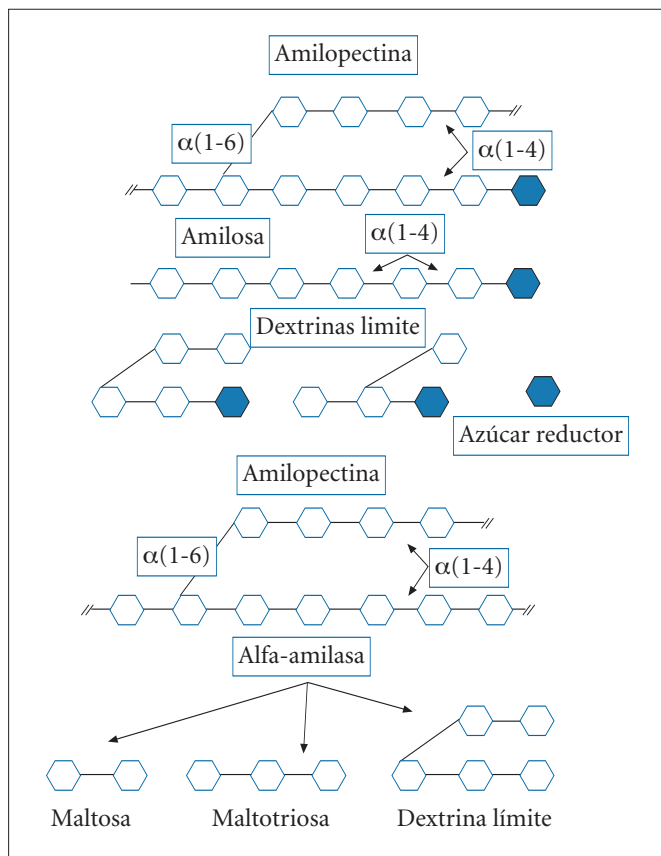


FIGURA 2. Digestión del almidón.

vidad enzimática de la alfa amilasa salival desaparece rápidamente a pH ácido. Es muy difícil calcular qué porcentaje del almidón de la dieta es hidrolizado por la amilasa salival y probablemente éste puede variar mucho en función del tiempo de masticado y de vaciamiento gástrico. Algunos autores afirman que entre el 20-40% del almidón podría ser hidrolizado por la amilasa parotídea¹³. Cuando el almidón está bien mezclado con una solución polar que contiene alfa-amilasa, es rápidamente hidrolizado en oligosacáridos. Sin embargo, el almidón de la dieta suele estar fuertemente empaquetado y asociado con proteínas que pueden ser relativamente hidrofóbicas, dificultando así la acción de las enzimas. El principal proceso que facilita la penetración de agua y, por tanto, la acción de la amilasa es el procesado físico (molienda de los cereales, cocción de los alimentos, etc.)⁽¹¹⁾.

- b. **Hidrólisis de los disacáridos.** Los productos finales de la digestión, junto con los principales disacáridos de la dieta (sacarosa y lactosa), no pueden ser absorbidos por la mucosa intestinal y deben ser hidrolizados por unas disacaridasas específicas localizadas en el borde en cepillo de las células intestinales, especialmente del duodeno y yeyuno (Tabla IV). El producto final de la acción de estas enzimas son monosacáridos que sí pueden ser transportados a través de la membrana apical⁽¹⁴⁾.
- **Sacarasa-isomaltasa.** Constituye casi el 10% de la masa proteica del borde en cepillo de las células intestinales.

TABLA IV. Características de las disacaridasas intestinales.

Disacaridasa	Sustrato	Producto
Lactasa	Lactosa	Glucosa
	Galactosa	
Sacarasa-isomaltasa (sacarasa-alfadextrinasa)	Sacarasa	Glucosa Fructosa
	Isomaltasa	α -Dextrina límite enlaces $\alpha(1-6)$
Ambos	α -Dextrina límite enlaces $\alpha(1-4)$ intermedios	Glucosa
Maltasa	Oligosacáridos $\alpha(1-4)$ hasta 9 monómeros	Glucosa

(Tomado de Farell.)

Posee dos subunidades activas cada una con una actividad enzimática distinta. La subunidad sacarasa hidroliza la sacarosa en glucosa y fructosa, mientras que la subunidad isomaltasa rompe enlaces $\alpha(1-4)$ glucosídicos y también $\alpha(1-6)$ de la α -dextrina, liberándose en ambos procesos unidades de glucosa. Su nombre proviene de su actividad sobre el disacárido isomaltosa (dos unidades de glucosa unidos por un enlace $\alpha(1-6)$ glucosídico). Este disacárido no existe de forma natural y sólo se produce en la digestión del almidón. Por eso se ha sugerido cambiar el nombre de isomaltasa por α -dextrinasa.

- **Maltasa (glucoamilasa).** Actúa tanto sobre la maltosa como sobre los oligosacáridos de hasta 9 residuos de glucosa rompiendo los enlaces $\alpha(1-4)$ y liberando monómeros de glucosa. La maltasa supone el 2% aproximadamente de las proteínas del borde en cepillo. Aunque se ha conseguido clonar el ADN que codifica esta enzima, se sabe poco de su estructura. La maltasa es una proteína de membrana compuesta por una única subunidad que está fuertemente glucosilada, ya que el contenido final de azúcares supone el 30% de la molécula.
- **Lactasa.** La lactasa es la única enzima que tiene actividad para hidrolizar el disacárido lactosa, carbohidrato mayoritario contenido en la leche de las hembras de mamíferos. Como las anteriores, se trata de un polipéptido fuertemente glicosilado anclado en la membrana apical de los enterocitos y cuya actividad principal es liberar glucosa y galactosa de la lactosa, aunque también tiene otras actividades enzimáticas, como phlorizin hidrolasa, glucosilceramidasa y β -galactosidasa.

Absorción

Los únicos hidratos de carbono que pueden ser absorbidos a través de los enterocitos son los monosacáridos o azú-

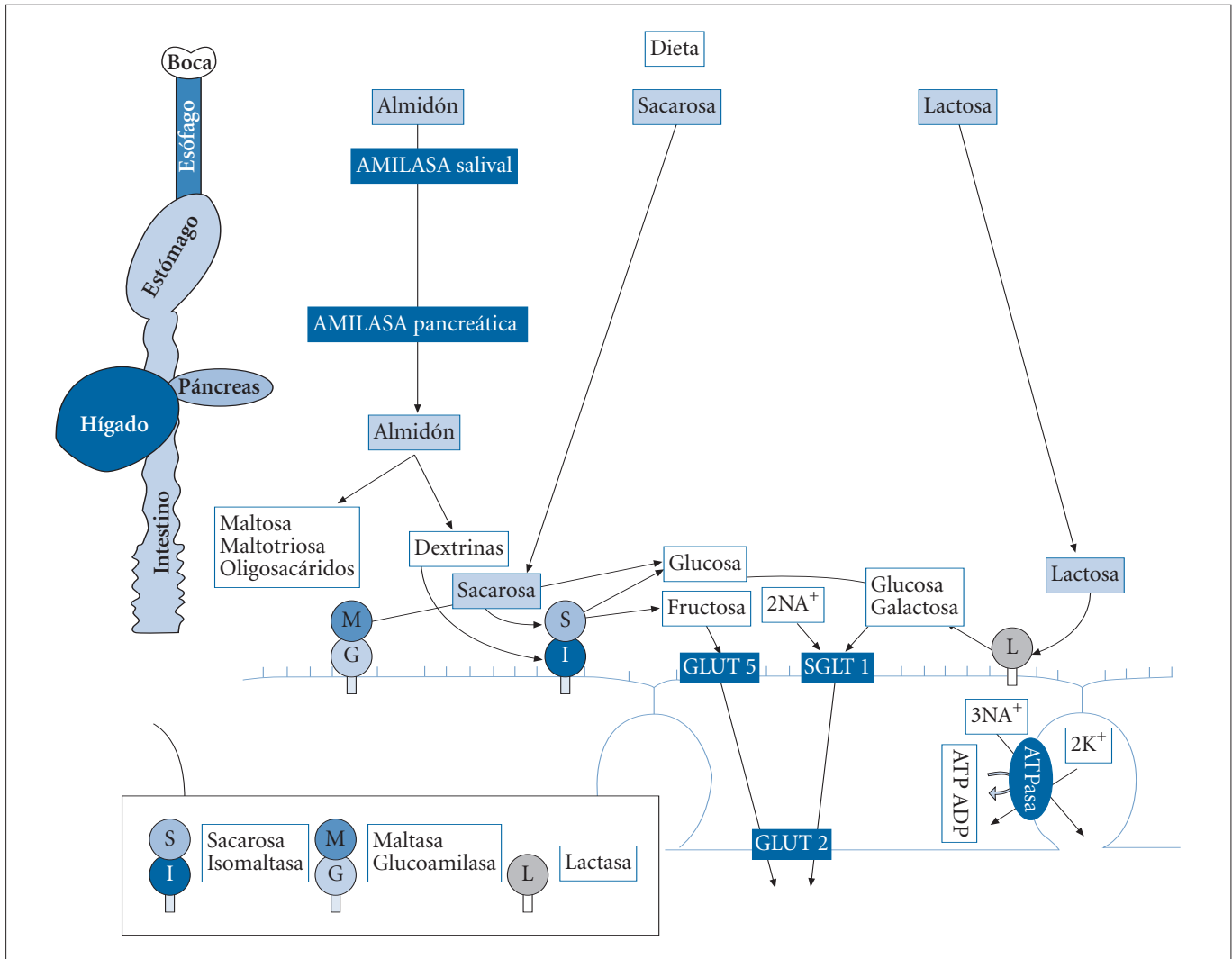


FIGURA 3. Digestión y absorción de hidratos de carbono.

cares simples. Los procesos de digestión intraluminal y de hidrólisis por las enzimas del borde en cepillo ofrecen finalmente las tres hexosas principales que intervienen en la nutrición humana, la glucosa, la galactosa y la fructosa. Dado su carácter polar, su transporte a través del epitelio intestinal requiere mecanismos activos y pasivos mediante transportadores específicos y saturables. El paso de glucosa y galactosa se realiza por transporte activo compartiendo un mismo sistema que está asociado al transporte de sodio. La fructosa es absorbida por difusión facilitada, es decir, a favor del gradiente, pero a través de un transportador específico que consigue tasas de absorción mayores que las esperadas por difusión simple.

A. Absorción de glucosa y galactosa. Ambos monosacáridos comparten un transportador específico denominado SGLT1 (Fig. 3), localizado en el borde en cepillo de los enterocitos y que funciona como un proceso electrógeno acoplado al transporte de sodio. El componente activo (consumo de energía) de este sistema es el gradiente de concentración de sodio que permite la entrada de sodio

por el SGLT1 y que es mantenido por la actividad de una bomba sodio-potasio-ATPasa localizada en la membrana basolateral. Esta bomba transporta 3 Na⁺ al exterior introduciendo 2 K⁺ al interior del enterocito. Los estudios sugieren que hay una estequiometría de 2 iones sodio por cada molécula de hexosa⁽¹⁵⁾.

La molécula de SGLT1 ha sido bien estudiada^(16,17), mostrándose como un homotetrámero de 75 kd codificado por un gen situado en el cromosoma 22. Su actividad está regulada por dos mecanismos de retroalimentación, uno corto, a través de la actividad de las proteinkinasa A y C y cuyo efecto resulta en un aumento del número de moléculas de SGLT1 presentes en la membrana a través de mecanismos de exocitosis desde las vesículas donde se almacenan los transportadores. Por otra parte, existe un mecanismo largo mediado por cambios en la expresión del gen influidos por cambios en la dieta⁽¹⁸⁾.

La glucosa y galactosa absorbidas salen del enterocito por difusión facilitada mediante un transportador específico localizado en la membrana basolateral. Dicho transportador,

TABLA V. Proteínas transportadoras de monosacáridos.

	Tamaño de la proteína(Kd)	Sitios de expresión	Funciones
<i>Transportadores por difusión facilitada</i>			
GLUT1	55	Muchos tejidos (hematíes, barrera hematoencefálica, placenta, etc.)	Transporte basal de glucosa, transporte a través de barreras sangre-tejido
GLUT2	58	Hígado, células β del páncreas, riñón, intestino delgado	Transporte de baja afinidad de glucosa, transporte membrana basolateral, riñón y enterocito
GLUT3	54	Muchos tejidos, abundantes en cerebro	Transporte basal de glucosa
GLUT4	55	Músculos esquelético y cardíaco, adipocitos	Captación de glucosa estimulada por la insulina
GLUT5	50	Intestino delgado, riñón, testículo, músculo esquelético y grasa	Transporte de fructosa a través de la apical membrana
GLUT6		Bazo, leucocitos y cerebro	Regulado por redistribución subcelular entre la membrana plasmática y membranas internas
GLUT7		Hígado	Facilita salida de glucosa
GLUT8		Testículo, cerebro, músculo y adipocitos	Regulado por redistribución subcelular entre la membrana plasmática y membranas internas
GLUT9		Hígado y riñón	
GLUT10		Hígado y páncreas	
GLUT11		Corazón y músculo esquelético	
GLUT12		Corazón y músculo esquelético, adipocitos, próstata e intestino delgado	Depende de la insulina
GLUT13		Cerebro	
<i>Transportadores sodio-dependientes</i>			
SGL1	75	Intestino y riñón	Absorción intestinal y renal de glucosa y galactosa

(Modificado de Traber³ y Martínez.)

denominado GLUT2, pertenece a una familia de proteínas transportadoras de monosacáridos formadas por un monómero con una secuencia de 500 aminoácidos, rica en residuos hidrófobos, que permite predecir hasta 12 dominios que atraviesan la membrana plasmática.

B. Absorción de fructosa. Ocurre por difusión a favor del gradiente de concentración y por tanto sin consumo de energía, facilitada por un sistema transportador específico y saturable denominado GLUT5. Esta proteína de 501 aminoácidos pertenece a la familia de los transportadores de monosacáridos (GLUT) (Tabla V). A pesar de la similitud con las otras proteínas GLUT, este transportador presenta algunas diferencias ya que sólo transporta fructosa, su velocidad es menor y es inhibida por el exceso de fructosa.

La fructosa absorbida al interior del enterocito es parcialmente metabolizada en éste a glucosa y lactato⁽¹⁹⁾, aunque la mayoría es expulsada del mismo mediante el mismo transportador GLUT2 que los otros monosacáridos, contribuyendo a disminuir su concentración intracelular y mantener el gradiente favorable. La fructosa circulante es rápidamente metabolizada por el hígado, contribuyendo a unos niveles muy bajos de fructosemia pos-

tprandial. Experimentos *in vivo* en humanos han mostrado que se puede prevenir la malabsorción de fructosa conjuntamente con glucosa, lo que hace suponer que deben existir otros mecanismos de absorción no bien conocidos⁽²⁰⁾.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LAS GRASAS

Generalidades

Los lípidos, junto con los carbohidratos y proteínas, son macronutrientes necesarios en nutrición humana. Representan una importante fuente de energía, aportan ácidos grasos esenciales, son el vehículo de vitaminas liposolubles y son fundamentales para la formación de estructuras celulares, como las membranas. Desde el punto de vista de la alimentación, mejoran la palatabilidad y son parte importante en la génesis de la saciedad postprandial. A diferencia de otros principios inmediatos, son compuestos insolubles en agua y solubles en algunos disolventes orgánicos, como el cloroformo, el metanol y otros. Desde el punto de vista químico, son muy variados, siendo en su mayoría cuantitativa ésteres de un alcohol y ácidos grasos (lípidos simples), pero que pueden contener en su molécula algún otro compuesto, formando así el grupo de los llamados lípidos

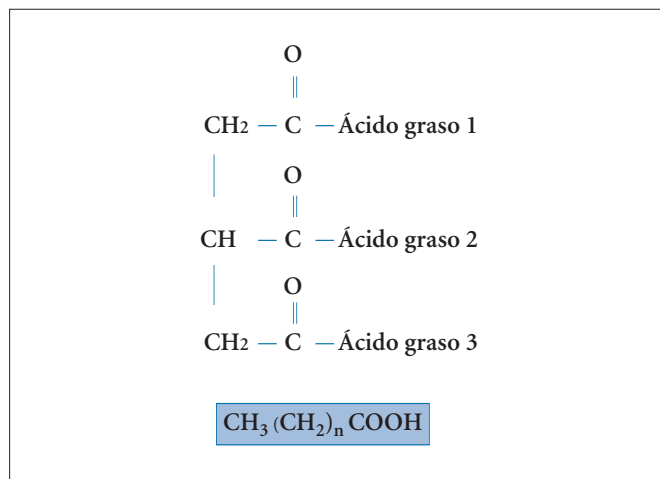


FIGURA 4. Estructura de los acilgliceroles.

complejos, como los fosfolípidos, en los que esta molécula es un ácido fosfórico.

Los acilgliceroles son ésteres del glicerol (polialcohol) que pueden contener uno, dos o tres ácidos grasos (monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos) y éstos pueden ser iguales o distintos entre sí (Fig. 4), siendo la molécula del triglicérido estructuralmente asimétrica ya que cada unión glicerol-ácido graso es diferente de otra, dependiendo de la posición del ácido graso con su grupo hidroxilo del glicerol, denominándose sn-1, sn-2 y sn-3 en función de su posición en la molécula. Se consideran ácidos grasos esenciales, aquellos que, junto con sus productos metabólicos, son necesarios para el mantenimiento de la salud, el crecimiento y la reproducción y no pueden ser sintetizados por el hombre.

Los ácidos grasos, que forman parte de la molécula del triglicérido, en función del número de carbonos que lo forman, se clasifican en ácidos grasos de cadena corta (4-6 carbonos), de cadena media (8-12 carbonos), de cadena larga (14-18 carbonos) y de cadena muy larga, si tiene 20 ó más carbonos. De igual forma y en función del número de dobles enlaces que contengan, se denominan saturados, si no poseen ninguno, y monoinsaturados, diinsaturados o poliinsaturados si tienen un número mayor de ellos⁽¹¹⁾.

Los mecanismos de digestión y absorción de los distintos lípidos son los más complejos y vienen condicionados por su insolubilidad en agua y por su tendencia a formar uniones éster, de forma que requieren la colaboración de otras moléculas y de diversos transportadores para conseguir que el 95% de la grasa ingerida sea absorbida en el ser humano sano mayor de 1 año⁽²¹⁾. Sin embargo, la excreción de grasas puede llegar hasta el 15% de la ingerida en el recién nacido y hasta el 30-35% en el pretérmino⁽²²⁾.

Las grasas de la alimentación suponen en los países desarrollados el 45% del aporte calórico total. Son mayoritariamente grasas neutras o triglicéridos (93-95%), aunque también los fosfolípidos, los ésteres del colesterol y otros esteroles vegetales son componentes de la dieta. El colesterol carece de ácidos grasos pero, dado que posee algunas características físicas y químicas similares a las de las grasas, procede

de ellas y su metabolismo es similar desde el punto de vista bioquímico, de alimentación, digestión y absorción, se considera que forma parte de las grasas.

Digestión

La digestión, también llamada fase luminal de la absorción, consta de tres fases secuenciales: la fragmentación mecánica de la grasa ingerida a partículas más pequeñas y algo emulsionadas, la hidrólisis de los triglicéridos por las enzimas y la conversión de formas insolubles a formas solubles para que puedan absorberse (Fig. 5). Las lipasas, cuya denominación bioquímica es acil éster hidrolasas, son relativamente específicas y algunas de ellas poseen una alta especificidad (Tabla VI). La digestión de la grasa se inicia en el estómago donde, tras una cierta fragmentación, comienza la acción de una lipasa producida por las células del fundus gástrico y que se ha llamado lipasa lingual por extrapolación de lo que sucede en la rata en la que sí se genera en las glándulas de EBNHER de la base de la lengua⁽²³⁾. La acción de esta lipasa, iniciadora del proceso y resistente a la pepsina, es máxima a pH 4-4,5 pero es activa desde pH 2 a pH 7. A pH gástrico su acción consiste en la liberación por hidrólisis de un ácido graso tanto de cadena media como de cadena larga situado en la parte externa de la molécula (sn-3) del triglicérido, liberando un ácido graso y un diacil glicerol. Puede tener igualmente cierta acción sobre la posición sn-1 pero no en las restantes. Es un mecanismo no dependiente de las sales biliares y no es cuantitativamente muy importante, excepto en el recién nacido y pretérmino, momento en que la actividad del resto de las lipasas es menor⁽²⁴⁾, y en algunas situaciones patológicas del adulto, como el síndrome de Zollinger Ellison, en el que el medio duodenal es muy ácido o en las insuficiencias del páncreas exocrino.

En el estómago pueden actuar las llamadas lipasas vehiculadas por los alimentos que en medio ácido pueden empezar un proceso de auto digestión. La leche materna contiene una lipasa (carboxiéster) con propiedades idénticas a la lipasa pancreática aunque no tiene su especificidad posicional y libera ácidos grasos y monoglicéridos que son bien absorbidos por el lactante. Esta enzima puede además actuar sobre los ésteres del colesterol y de las vitaminas liposolubles. Al ser estable a pH 3,5-9 y relativamente resistente a la acción de la pepsina, su máxima acción la ejerce en el intestino delgado y se supone que es muy importante en el recién nacido en el que la concentración de sales biliares es menor. Ante la llegada de las grasas a la cavidad gástrica, se libera CCK que hace enlentecer la motilidad gástrica y retrasar el vaciamiento gástrico y estimula al páncreas a secretar lipasa y favorece la contracción de la vesícula biliar, asegurándose así la existencia de una determinada cantidad de productos lipídicos y las sustancias necesarias para su digestión en la luz intestinal⁽²⁵⁾. De forma similar, la llegada del contenido gástrico rico en hidrogeniones a la luz del intestino provoca la secreción de secretina, que hará que el páncreas segregue bicarbonato para mantener un pH intraluminal adecuado para la acción de las lipasas.

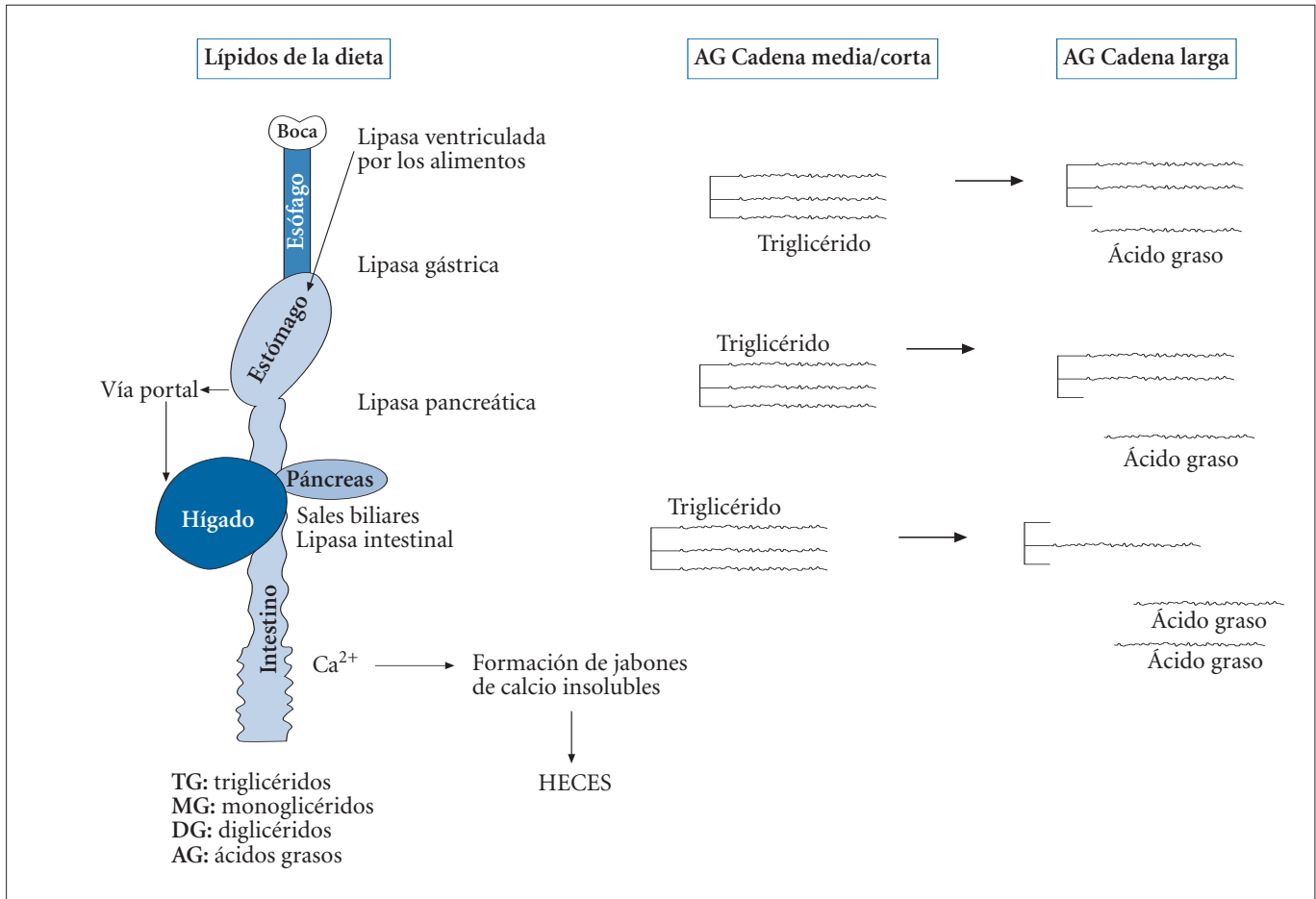


FIGURA 5. Proceso digestivo de los triglicéridos.

Prácticamente toda la digestión de la grasa tiene lugar en la luz intestinal a partir del duodeno, pero sobre todo del yeyuno superior por medio de las lipasas, enzimas hidrosolubles que para su actuación requieren la emulsión previa de las grasas. La emulsión comienza con la agitación en la cavidad gástrica, pero su mayor parte se lleva a cabo con la colaboración de la bilis de origen hepático que, aunque carece de enzimas digestivas, es rica en sales biliares y en el fosfolípido lecitina. Estas sustancias contienen unas partes muy polares solubles en agua mientras que el resto de las moléculas que la componen forman el núcleo y son liposolubles. Las partes liposolubles se disuelven en la capa superficial del gránulo de grasa, quedando las porciones polares, solubles en los líquidos adyacentes, al exterior lo que hace que disminuya la tensión superficial. Por esta disminución de la tensión en la superficie se permite que la agitación sea capaz de fragmentar los glóbulos de grasa en otros más pequeños y aumenta así la superficie expuesta a la posterior actuación de la lipasa. Se estima que, si su tamaño es inferior a 1 micrómetro, la superficie expuesta a la acción enzimática aumenta hasta 1.000 veces. Pero las sales biliares a concentraciones fisiológicas también tienen otra acción menos favorecedora de la digestión y es la formación de una capa en la interfase grasa - lipasa, siendo esta acción prevenida por la colipasa, que se une a la lipasa, toma el sitio de las sales biliares

y permite la hidrólisis. Las sales biliares secretadas se diluyen en el contenido duodenal y, si se encuentran en cantidad suficiente y superan la llamada "concentración micelar crítica", tienden a formar micelas o pequeños glóbulos esféricos de 3-6 nanómetros de diámetro formados por 20-40 moléculas de sales biliares, siendo esta concentración micelar crítica menor en las sales biliares conjugadas.

La lipasa pancreática es cuantitativamente la más importante aunque hay células parietales del intestino que también producen pequeñas cantidades de lipasa intestinal, cuya actuación no suele ser necesaria. La acción máxima la ejercen en distintas condiciones, la intestinal es más activa a pH neutro, mientras que la pancreática es más activa a pH 8 y tiene una especificidad absoluta por los enlaces éster periféricos, sobre todo sn-1 (y algo menos sn-3) del glicérido y liberan ácidos grasos libres y dos monoglicéridos, quedando una mínima parte sin digerir. La colipasa es un polipéptido de 102-107 restos de aminoácidos segregada por el páncreas en forma de procolipasa en una proporción con la lipasa de 1:1. Para ser activa es necesario que actúe sobre ella la tripsina, liberando un polipéptido de 96 aminoácidos. Los complejos lipasa-colipasa son escasos en el duodeno en fases de ayuno y aumentan tras la llegada de sustrato al duodeno. Las moléculas resultantes son capaces de bloquear la continuación del proceso digestivo, siendo importante en ese momento de nuevo la

TABLA VI. Características de las distintas enzimas lipolíticas.

	pH óptimo	Lugar de acción	Cofactores	Productos liberados
Láctea (carboxil esterasa)	3,5 - 9	No específico	No	Ácidos grasos. Glicerol
Gástrica	4 - 4,5 (puede actuar 2-7)	Externa: (máxima en sn-3 y menos sn-1)	No	Ácido graso >C12 Diacilglicerol (sn-1,sn-2)
Intestinal	Neutro			
Pancreática	8	Periféricos sn-1 y menos sn-3		Ácidos grasos 2 monoglicéridos
Fosfolipasa A2		Fosfolípidos. Posición 2	Calcio y sales biliares	Fosfoglicéridos Ácidos grasos
Colesterol esterasa o lipasa no específica		No específica		Glicerol + ácidos grasos

función de las sales biliares ya que pasan a formar parte de la porción central de las micelas y así las separan de la vecindad y las transporta al enterocito lo que disminuye su concentración intraluminal y hace que el proceso de digestión pueda continuar. La secreción de la bilis, su absorción en el íleon distal y regreso al hígado, se han llamado circulación enterohepática⁽²⁶⁾. Para su absorción requiere la colaboración de un transportador Na dependiente que será responsable de la absorción del 95% de las sales segregadas.

Digestión del colesterol y los fosfolípidos

El páncreas segrega otras dos enzimas lipolíticas (fosfolipasa A₂ y la carboxil éster hidrolasa), que actuarán sobre el acil-colesterol y fosfolípidos ya que contienen ácidos grasos y acil colesterol o colesterol esterificado que han de ser hidrolizados. Los fosfolípidos ingeridos, (mayoritariamente fosfatidil colina) son hidrolizados por la fosfolipasa A₂, sobre todo en posición sn-2, liberando fosfoglicéridos (componentes mayoritarios de las membranas celulares) y ácidos grasos. Esta enzima, de la que se conocen múltiples isoformas, se secreta en forma de proenzima y para su activación por la pepsina requiere calcio y la presencia de sales biliares para ejercer su acción.

La mayor parte del colesterol de los alimentos se encuentra en forma de ésteres (combinación del colesterol libre con un ácido graso), también en presencia de calcio y sales biliares, sobre todo tauroconjugados. Son hidrolizados por la carboxi éster hidrolasa o esterasa no específica y se libera colesterol libre, que es la forma en que se absorberá. Esta enzima también dependiente de las sales biliares puede actuar sobre los ésteres de las vitaminas A y E y también sobre los enlaces éster de algunos diglicéridos y monoglicéridos. Los productos finales de la digestión de ambos frutos seguirán un proceso de absorción similar al que siguen los procedentes de la digestión de los triglicéridos.

Absorción (fase mucosa)

La capacidad de absorción de los lípidos, a diferencia de algunos otros aspectos de la digestión, está presente desde el recién nacido. Esta absorción tiene lugar en el duodeno distal y en los 100 primeros centímetros del yeyuno. Se entendía

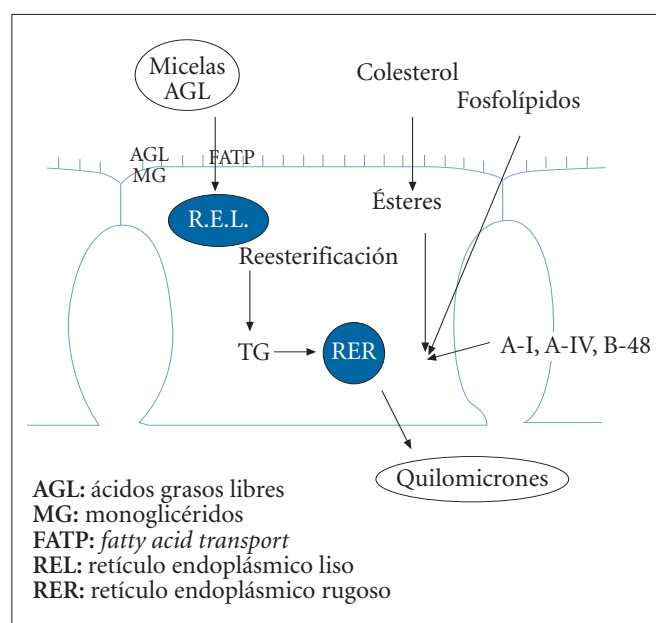


FIGURA 6. Absorción de los triglicéridos y ácidos grasos en el tubo digestivo.

como un proceso pasivo pero recientemente se ha referido que puede realizarse por medio de un transportador en un proceso que es energía dependiente y saturable⁽²⁷⁾. En la absorción influye el tipo de grasa ingerida y el resto de los componentes de la dieta, como la fibra y otros. Los ácidos grasos de cadena corta (C4-C10) son solubles en el contenido gástrico por lo que se absorben y, unidos a la albúmina y a través de los vasos tributarios de la porta, llegan al hígado donde serán utilizados sobre todo como productos energéticos (beta oxidación mitocondrial). Con fines didácticos se puede decir que la absorción del resto de lípidos se produce en tres fases: 1) absorción por el enterocito; 2) procesamiento intracelular; y 3) exportación a la linfa mesentérica (Fig. 6).

Absorción en el enterocito

Los productos resultantes de la digestión, vehiculados por las micelas de ácidos biliares en la luz intestinal, llegan a las

vellosidades y, tras difundir en la capa superficial, atraviesan la membrana y penetran en la célula por su polo apical, siendo la cantidad de moléculas absorbidas proporcional a las que se ponen en contacto. Los productos no digeridos y los ácidos grasos de cadenas corta y media son también solubles en la membrana lipídica de la célula epitelial, por lo que pueden penetrar de forma directa en cantidades pequeñas sin la colaboración de las sales biliares. Hay evidencia de que algunos ácidos grasos libres pueden entrar en la célula por la acción de una proteína de membrana con alta afinidad por los ácidos grasos de cadena larga, saturados o insaturados⁽²⁸⁾.

Procesamiento intracelular

Una vez en el interior de la célula, los ácidos grasos con un número de carbonos superior a 12 se unen a las proteínas transportadoras FATP (*fatty acid transport proteins*), que se llamaron ileal y hepática por los órganos donde inicialmente fueron identificadas⁽²⁹⁾ y que son especialmente importantes en la transferencia intracelular de ácidos grasos ya que protegen la membrana apical de altas concentraciones, como las que habría en momentos postprandiales. Estas proteínas pertenecen a una familia formada por al menos 6, siendo la FATP 4 y la FATP 2 las mejor conocidas⁽³⁰⁾, se expresan a niveles altos (hasta el 1-2% de las proteínas citosólicas) y sus mRNAs codifican hasta el 3% de la proteína intestinal. Las FATP se unen a los ligandos hidrófobos y son importantes en la captación y transporte de los ácidos grasos dentro del enterocito y se supone que su acción es captar los ácidos grasos fuertemente unidos a la membrana apical y transportarlos al RE liso donde tendrá lugar la reesterificación (Fig. 6).

La resíntesis de los triglicéridos se puede hacer por dos vías metabólicas: la vía del monoglicérido y la vía del glicerofosfato. En la primera, responsable de al menos del 70% de la resíntesis de TG postprandial, el aceptor es un monoglicérido a partir de 2 monoglicéridos y ácidos grasos activados por la ACoA por medio de la ACoA sintetasa. Las enzimas mono y diglicerol acil transferasas son las responsables de la formación posterior a di y triglicéridos. Un aspecto interesante es que para la formación intracelular de TG unos ácidos grasos lo harán con preferencia a otros, según la afinidad de las FABPs por ácidos grasos de distinta longitud y grados de saturación. En la vía del glicerofosfato, en la que éste procedente del glicerol fosforilado o metabolismo de la glucosa es el aceptor, se acoplan una molécula de alfa glicerofosfato con 2 de acil CoA formando diglicéridos y, tras una nueva acilación, se forman los triglicéridos⁽³¹⁾. Esta vía aumenta en situaciones de ayuno y en los periodos entre las comidas y es el único mecanismo de síntesis de fosfolípidos tales como la fosfatidil colina, fosfatidil etanolamina y fosfatidil serina. Algunos monoglicéridos continúan su digestión por medio de una lipasa de la célula intestinal y liberan ácidos grasos y glicerol.

El colesterol de la dieta puede entrar en la célula de forma libre pero una gran mayoría sale de la célula en forma de ésteres de ácidos grasos lo cual indica la existencia de un proceso de reesterificación intracelular muy activo. La propor-

ción colesterol libre / colesterol esterificado se ve influida por el aporte de forma que si éste es bajo se excreta de la célula una mayor cantidad de colesterol libre.

Formación y transporte de quilomicrones

Los triglicéridos resintetizados, el colesterol y los fosfolípidos absorbidos junto con las pequeñas cantidades sintetizadas se agregan en glóbulos con las porciones polares hacia la superficie y son transportados al retículo endoplásmico rugoso por las proteínas microsomales de transferencia donde se unen a las apoproteínas sintetizadas A-I, A-IV y B-48 con la colaboración de la proteína de transferencia de triglicéridos mitocondrial (PTTM). La formación de los quilomicrones se completa en el aparato de Golgi y desde allí son posteriormente liberados.

De esta manera el glóbulo se fusiona con la membrana basolateral del enterocito y se excreta por exocitosis a los espacios intercelulares y pasa a la linfa por el quilífero central de la vellosidad. Desde allí son transportados a través del conducto torácico a las venas del cuello y a la circulación sistémica.

Los ácidos grasos de cadenas corta y media por ser más hidrosolubles y porque en general no se convierten en TG en el retículo endoplásmico, pueden parcialmente pasar directamente desde las células epiteliales a los capilares de la vellosidad y de allí directamente hacia la sangre portal.

Las grasas no absorbidas, ácidos grasos de cadena corta y ácidos grasos saturados de cadena larga, llegan a la luz del intestino grueso y seguirán un camino distinto en relación con la longitud de su cadena. Los de cadena corta, mayoritariamente acético, propiónico y n-butírico, y que proceden también de la fermentación de carbohidratos no absorbidos, pueden ser una importante fuente de energía para los colonocitos. Sobre los de cadena larga no absorbidos por su elevado punto de fusión y estado por tanto semisólido, actúan las bacterias allí existentes y los hidroxilan por lo que tras reaccionar con iones divalentes, sobre todo calcio, forman jabones insolubles que serán eliminados. De esta forma las grasas encontradas en las heces derivan de la saponificación de los productos no absorbidos y de restos procedentes de membranas celulares y bacterianas⁽³²⁾.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Generalidades

El término proteína proviene del griego πρωτα (“prota”) y significa “lo primero”. Las proteínas junto con las grasas e hidratos de carbono son macronutrientes constituidos por carbono, hidrógeno y oxígeno y la presencia de un 16% de nitrógeno diferencia las proteínas del resto.

Las proteínas están constituidas por unidades básicas llamadas **aminoácidos**. Clásicamente se dividen (Tabla VII) en 10 aminoácidos *esenciales*: valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, lisina, arginina, histidina, metionina y treonina y 10 *no esenciales*, es decir, sintetizables por el metabolismo a partir de otros: glicina, alanina, prolina, serina, ácido glutámico, cisteína, tirosina, asparragina y glutamina. Algunos son esenciales en determinadas épocas o situa-

TABLA VII. Clasificación y formulas de los aminoácidos (modificada de A.M. Requejo⁽³⁷⁾)

Aminoácidos de cadena ramificada		Aminoácidos esenciales		Aminoácidos básicos	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CHCOOH}$	Valina	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—CHCOOH}$	Lisina	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Arginina
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CHCOOH}$	Leucina	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{H}_2\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH} \end{array}$	Histidina	$\begin{array}{c} \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \backslash \quad / \\ \text{NH} \end{array} \text{—CH}_2\text{—CHCOOH}$	Histidina
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—CHCOOH}$	Isoleucina				
Aminoácidos aromáticos		Otros aminoácidos			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CHCOOH}$	Fenilalanina	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	Metionina	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH} \end{array}$	Treonina
$\text{C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{—CHCOOH}$	Fenilalanina				
Aminoácidos no esenciales					
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Glicina	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HSCH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Cistina*	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HO—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Tirosina*
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Alanina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{NCCH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Asparagina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Glutamina
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{—CHCOOH}$	Prolina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HOCCH}_2\text{—CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ácido aspártico		
$\begin{array}{c} \text{NOCH}_2 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Serina				
$\begin{array}{c} \text{HOCCH}_2\text{CH}_2 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ácido glutámico				

* Esencial en pretérmino.

ciones de la vida, como es el caso de los recién nacidos pretérmino (tirosina, cisteína y un derivado de este último, la taurina) y se han llamado condicionalmente esenciales o semiesenciales ya que su formación está limitada, requiriendo entonces su aporte exógeno⁽³³⁾.

La ausencia o ingesta inadecuada de un aminoácido esencial conduce a un balance nitrogenado negativo al limitar la capacidad de síntesis proteica. El valor biológico de una proteína está determinado por la eficiencia de su utilización en el crecimiento y se correlaciona con el porcentaje de aminoácidos esenciales. Además de la clasificación citada, existen otras muchas maneras de clasificar los aminoácidos; según

su pH, en básicos, neutros y ácidos. Según su estructura, en aromáticos, alifáticos, con cadena ramificada, grupos imino, etc.

Para conformar la estructura final de una proteína los aminoácidos se unen entre sí por enlaces peptídicos (extremo carboxilo con extremo amino) (Fig.7) con una secuencia determinada genéticamente, *estructura primaria*, formando un polipéptido. Las cadenas de polipéptidos mediante puentes de hidrógeno toman una forma helicoidal o frunciada denominada *estructura secundaria*. Finalmente, estas hélices se pliegan sobre sí mismas en el espacio para formar una estructura tridimensional que se llama *estructura terciaria*.

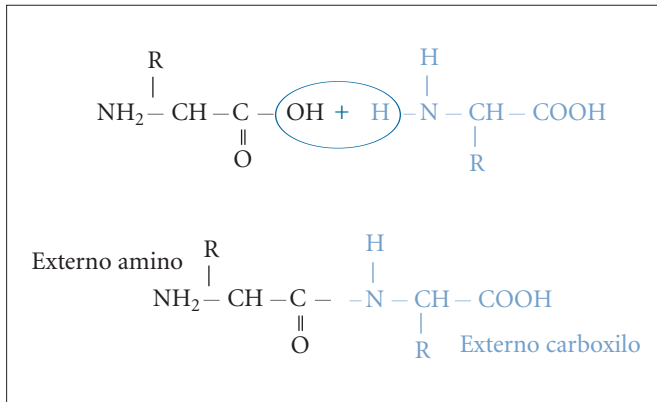


FIGURA 7. Formación del enlace peptídico.

En algunas ocasiones varias cadenas de polipéptidos se disponen en una estructura espacial más compleja, denominada cuaternaria, es el caso de las inmunoglobulinas y de muchas de las enzimas.

Las proteínas poseen múltiples funciones en el organismo, todas ellas de suma importancia. Así, pueden actuar dando soporte y estructura a algunos tejidos, o también regulando procesos o formando parte del metabolismo como es el caso de las enzimas, hormonas, inmunoglobulinas, transportadores de membrana, lipoproteínas, etc. Las nucleoproteínas son responsables de factores genéticos y hereditarios. Las proteínas en determinadas situaciones son una fuente de energía y suponen el 10-15% de la ingesta calórica diaria. Incluso está descrito que algunos péptidos durante el propio proceso de asimilación digestiva cumplen funciones reguladoras de la misma digestión, absorción e inmunidad local en el intestino, como sucede con algunos péptidos derivados de la caseína que aumentan la absorción de calcio.

Digestión

Cada día el intestino adulto ingiere unas 50-70 g⁽³⁴⁾ de proteínas y absorbe unos 50-120 g. de aminoácidos, pero es capaz de llegar a 500-700 g⁽¹¹⁾. Parte de las proteínas absorbidas proceden del propio organismo, son proteínas endógenas (45-50%)⁽³³⁾ que llegan a la luz intestinal (Fig. 8).

Al final de la lactancia el niño tendrá un aparato digestivo capaz de hidrolizar, absorber y utilizar la totalidad de los alimentos⁽¹¹⁾ pero la digestión y absorción de proteínas están bien desarrolladas en el RN incluso prematuro.

La digestibilidad de una proteína depende de muchos factores. Las proteínas vegetales, en general, son peor absorbidas pero existen proteínas animales cuya digestión es relativamente complicada, como el colágeno o la queratina³³. Ciertas manipulaciones de la comida, como el calor, causan adherencias inter e intramoleculares que generan polímeros de difícil digestión⁽³³⁾. A pesar de todo, sólo un 3-5% del nitrógeno ingerido se pierde por las heces⁽³³⁾. Separaremos la digestión en las diferentes partes del tubo digestivo para su mejor comprensión:

- **Boca:** la saliva no contiene enzimas proteolíticas. La digestión bucal se reduce a la masticación.

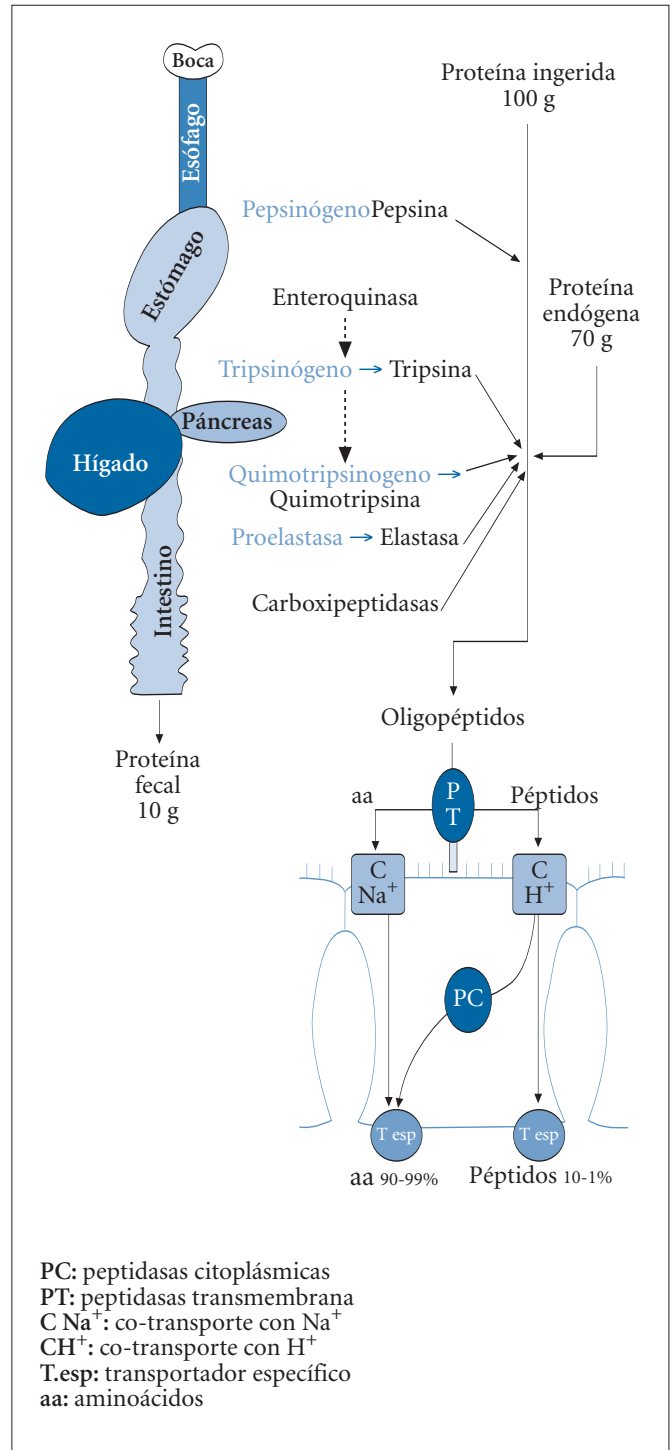


FIGURA 8. Digestión y absorción de las proteínas.

- **Estómago:** aquí comienza la verdadera digestión de las proteínas mediante la pepsina, que supone un 10%-20%³⁴ del total de la digestión proteica. En adultos la gastrectomía no parece afectar a la absorción de nitrógeno. Esto indica que el ácido y la pepsina no juegan un papel crítico en la asimilación de aminoácidos⁽¹¹⁾. Las **pepsinas** (I y II) (Fig. 9) son unas endopeptidasas (rompen enlaces del interior de las cadenas peptídicas) secretadas en forma de proteína inactiva o zimógeno (pepsinógenos I y II). Su secre-

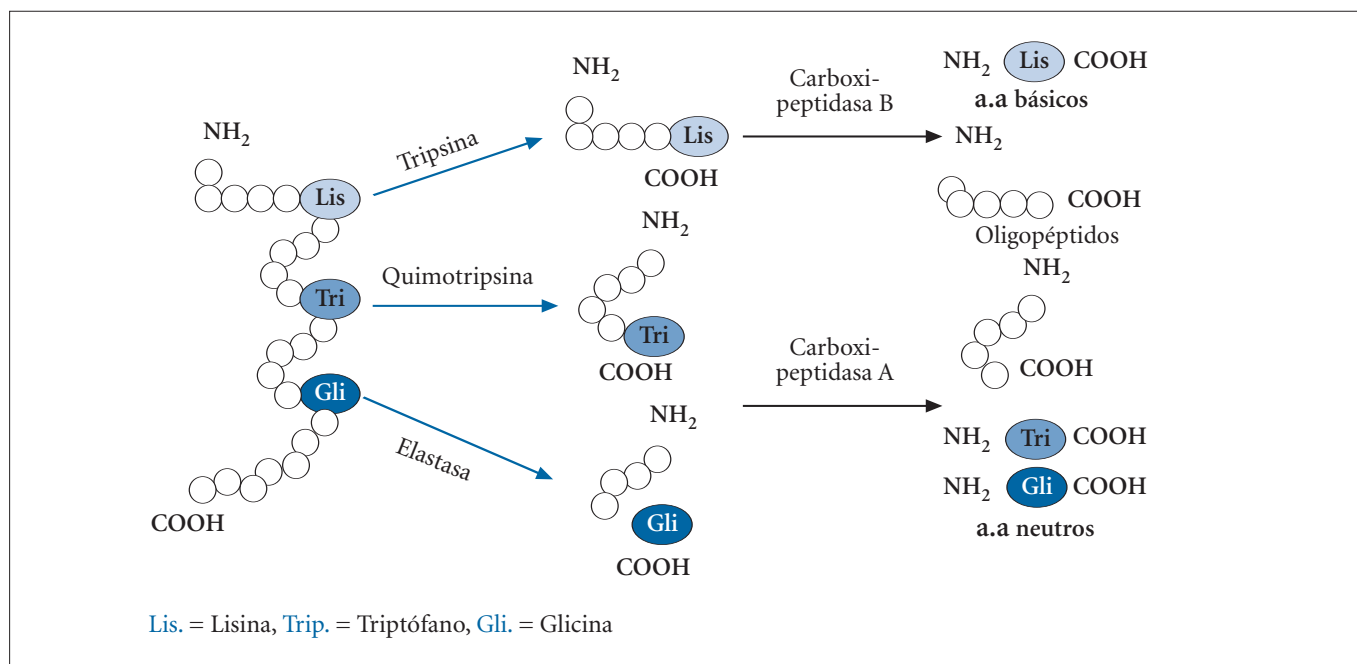


FIGURA 9. Digestión de las proteínas mediante enzimas pancreáticas.

ción es estimulada por factores neurales, como el reflejo vagal a través de la acetilcolina, y hormonales, como la gastrina, secretina e histamina. Su activación mediante la liberación de un pequeño péptido básico⁽³⁾ se produce por acción del ácido clorhídrico, siendo mayor la actividad enzimática entre un pH 1,8 y 3,5, e inactivándose con un pH mayor de 5. Su acción consiste en degradar las proteínas de los alimentos en polipéptidos grandes o peptonas⁽³⁵⁾. Actúa preferentemente sobre enlaces adyacentes de leucina y aminoácidos aromáticos. Una de sus características esenciales es que tiene actividad frente al colágeno, componente importante del tejido conjuntivo intercelular⁽⁴⁾, también sobre la caseína (proteína muy resistente a la acción de las enzimas pancreáticas) y, sin embargo, no es activa ni sobre la lactoalbúmina ni sobre la lactoglobulina⁽³⁵⁾.

- **Intestino delgado:** es el lugar fundamental de la digestión proteica, demostrado por el hecho de que la ausencia de actividad proteasa pancreática o la deficiencia congénita de enteroquinasa lleva a una situación proteica crítica. La mayor parte de la digestión proteica tiene lugar en la parte proximal del intestino delgado, es decir, duodeno y yeyuno. Tanto las proteínas de la dieta como las de origen endógeno son degradadas, pudiendo constituir estas últimas hasta un 50% del total de proteínas digeridas.
- El **páncreas** es un órgano destacado en la digestión proteica (Fig. 8). Su secreción es estimulada por la acetilcolina del sistema nervioso autónomo, la colecistoquinina de la mucosa duodenal y la secretina de la mucosa duodeno yeyunal. Esta última estimula más bien la secreción de líquidos y bicarbonato⁽³⁴⁾. Las enzimas pancreáticas tienen su mayor acción a pH de 7-8. Actúan

liberando un 60-70% de oligopéptidos y aminoácidos libres en un 40-30%. Las enzimas pancreáticas pueden ser endopeptidasas (25-28kD), como las tripsinas I y II, quimotripsina y elastasas (Fig. 9) o exopeptidasas que, como su nombre indica, actúan sobre las terminaciones libres de la cadena, extremos amino o carboxilo. Las exopeptidasas pancreáticas son las carboxipeptidasas I y II.

- **El complejo tripsinógeno/tripsina (I-II)** es activado por la enteroquinasa intestinal, enzima del borde en cepillo que en presencia de ácidos biliares inicia la cadena de transformación de las proenzimas pancreáticas. La aparición de tripsina será la que transforme el resto de zimógenos pancreáticos en enzimas activas. La tripsina actúa sobre enlaces adyacentes a aminoácidos básicos (lisina o arginina). La actividad de la tripsina en el lactante pequeño es similar a la del adulto (Tabla VIII).
- **El complejo quimotripsinógeno/quimotripsina** pasa de pro-enzima a enzima activa en presencia de tripsina. La quimotripsina rompe enlaces adyacentes a aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) o neutros. La actividad de estas enzimas en el primer trimestre de la vida es de un 10-60% la del adulto (Tabla VIII).
- **El complejo proelastasa/elastasas**, una vez activadas por la tripsina-lisan uniones adyacentes a aminoácidos alifáticos neutros (alanina, glicina y serina). Este sistema enzimático es el que digiere las fibras de elastina que mantienen, la arquitectura de las carnes.
- **Las carboxipeptidasas.** (A y B) actúan sobre el extremo carboxilo de los péptidos tras las endopeptidasas, liberando péptidos de uno en uno mientras que la carboxipeptidasa A actúa sobre aminoácidos aromáticos neutros o ácidos y la B, sobre los básicos⁽¹⁴⁾. Estas exopeptidasas

TABLA VIII. Actividad de las proteasas en lactante pequeño/adulto.

Enzima	%
Tripsina	100
Quimotripsina	10-60
Carboxipeptidasas	10-60
Enteroquinasa	10

en las primeras etapas de la lactancia sólo poseen una actividad del 10-60%.

- Situándonos en el propio **enterocito**, se encuentran enzimas tanto en el borde en cepillo como a nivel intracelular que hidrolizan los oligopéptidos que llegan a este nivel (Fig. 8).
- **Las peptidasas del borde en cepillo**, cuya mayor actividad está en el íleon, pueden romper oligopéptidos de hasta 8 aminoácidos. En la membrana apical hay aminopeptidasas que actúan sobre terminales amino, siendo las principales las aminopeptidasas N y A, que utilizan como sustrato los aminoácidos neutros y ácidos, respectivamente. Otros tipos son la oligoaminopeptidasa, la aminopeptidasa P, la dipeptidilaminopeptidasa IV, etc. También hay carboxipeptidasas para los extremos carboxilo y básicamente se encuentran dos subtipos: la carboxipeptidasa P y la dipeptidilcarboxipeptidasa, también llamada enzima convertora de angiotensina. Aunque en la membrana en cepillo hay actividad carboxipeptidasa, endopeptidasa y dipeptidasa, la mayoría es de tipo aminopeptidasa, así la actividad dipeptidasa en este extremo de la célula intestinal supone sólo un 10% del total⁽³⁶⁾.
- **Las peptidasas citoplasmáticas** son di y tripeptidasas intracelulares termolábiles y de alta especificidad. Suponen el 90% de las dipeptidasas totales del enterocito. Se han caracterizado algunas, como son la glicina-leucina dipeptidasa, prolidasa y aminotripeptidasa⁽¹³⁾.

El resultado final de la digestión son aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos fácilmente absorbibles por los enterocitos.

Absorción

La absorción de las proteínas es el paso de los productos resultantes de la digestión desde la luz intestinal al torrente sanguíneo y requiere atravesar los dos polos de la célula intestinal, la membrana en cepillo y el lado basal.

Membrana en cepillo

Existen dos formas básicas de absorción de aminoácidos, en forma libre o como péptidos, siendo esta última más eficaz que el transporte de aminoácidos libres en este lado del enterocito. Esto explica por qué los déficit de transportadores de membrana específicos de aminoácidos libres, como la enfermedad de Hartnup, cistinuria, prolinuria, no cursan con manifestaciones digestivas⁽³⁷⁾ sino con pérdida tubular renal de los mismos ya que en el intestino puede ser solventado el problema como transporte de péptidos. Existe la necesidad de múltiples transportadores debido a la diferencia de tamaño y carga de los aminoácidos y péptidos.

TABLA IX. Sistemas de transporte de aa en el borde en cepillo.

Sistema	Sustrato	Dependencia		
		Na ⁺	Otros	Déficit
B0	Aminoácidos neutros	Na ⁺		Hartnup
B+,0	Aminoácidos neutros básicos y cisteína	Na ⁺		
B+,0	Aminoácidos neutros básicos y cisteína	No		Cistinuria
y0	Aminoácidos básicos	No		
IMINO	Prolina, hidroxiprolina	Na ⁺		
X-AG	Aminoácidos ácidos	Na ⁺		Aciduria dicarboxil

Los aminoácidos libres (Tabla IX)

Se absorben por mecanismos pasivos de difusión y también por procedimientos activos y específicos⁽⁵⁾.

- Un transporte activo electrogénico que es el Co-transporte de Na⁺ y que supone un 75% del transporte de aminoácidos en el borde en cepillo.
- Un transporte facilitado independiente del Na⁺ a cargo de proteínas especiales que supone aproximadamente un 20%.
- La difusión pasiva representa un porcentaje muy pequeño (menor del 5%).

Se han identificado transportadores bien definidos para aminoácidos neutros, ácidos y básicos. El número de transportadores parece que son al menos 9⁽³⁷⁾, siendo algunos de ellos específicos, como el de la histidina y otros. La absorción de los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y la metionina es más rápida, siendo los más lentos de absorber el glutámico y el aspártico⁽³⁷⁾.

Los dipéptidos y tripéptidos

Los pequeños péptidos son una forma en la que los aminoácidos son más fácilmente absorbidos. A pesar de que un di o tripéptido es susceptible de hidrólisis en el borde en cepillo en una importante proporción (30-50% dependiendo de la concentración), normalmente es directamente absorbido al interior del enterocito⁽⁴⁾. El transporte peptídico es más rápido que el de aminoácidos libres y se da predominantemente en zonas proximales del intestino. Parece haber transportadores de membrana activos acoplados a H⁺ de amplia especificidad y que pasan intactos la membrana. Son cientos para los dipéptidos y miles para los tripéptidos⁽³⁷⁾.

Membrana basolateral

Los productos de degradación de las proteínas pasan la membrana basal por transportadores con gran especificidad independientes del sodio (Fig. 2). También parece existir un sistema dependiente de sodio pero menos importante en este lado de la célula. El defecto de uno de estos sistemas de transporte, a diferencia de lo que sucedía en el borde en cepillo, sí lleva a la enfermedad digestiva malabsortiva, como en el caso de la lisinuria con intolerancia proteica, ya que aquí no

TABLA X. Sistemas de transporte de aa en la membrana basolateral.

Sistema	Sustrato	Na ⁺
A	Aminoácidos neutros prolina, hidroxiprolina	Sí
ASC	Aminoácidos neutros de 3-4 carbonos	Sí
asc	Aminoácidos neutros de 3-4 carbonos	No
L	Aminoácidos neutros	No
y+L	Aminoácidos catiónicos/neutros	No/Sí

Modificada de Vadivel⁽¹³⁾.

existe otro transporte paralelo que puentee el déficit (Tabla X).

Una pequeña fracción de proteínas completas se absorbe y pasan al torrente circulatorio. Estas proteínas pueden estar relacionadas con la alergia alimentaria, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal.

Más del 99% de los productos finales de la digestión de las proteínas son aminoácidos⁽⁴⁾.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LAS VITAMINAS Y MINERALES

Vitaminas y minerales son componentes de la dieta esenciales para el funcionamiento del organismo. Llamadas micronutrientes, porque se requieren en pequeñas cantidades, generalmente, no pueden ser sintetizadas por el cuerpo humano en las cantidades necesarias, por lo que se depende de su aporte exógeno. Aunque no generan energía, son imprescindibles para el óptimo metabolismo de principios inmediatos, y se precisan en muchos procesos metabólicos y fisiológicos implicados en el crecimiento y desarrollo, la defensa contra infecciones y la reproducción.

Vitaminas

Constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicos, y se denominan según su solubilidad en hidrosolubles o liposolubles aunque actualmente se prefiere denominarlas por su estructura química.

Las **vitaminas hidrosolubles** se caracterizan por ser el componente principal o único de una coenzima:

- **Tiamina (vitamina B₁)** coenzima necesaria para la decarboxilación oxidativa de ácidos alfa-cetónicos, incluidos los piruvatos, y para la actividad de la enzima transcetolasa del ciclo de las pentosas. Es fundamental para la síntesis de ácidos nucleicos y de ácidos grasos. Se obtiene de la dieta; y de la síntesis por la flora colónica; aunque no se conoce mucho sobre este último proceso, se han identificado varios mecanismos de absorción⁽³⁸⁾ (Tabla XI), realizándose por un proceso dual en el yeyuno, a bajas concentraciones por un transportador activo sodio-independiente que implica fosforilación⁽³⁹⁾ y a altas concentraciones, por difusión pasiva. El depósito corporal es de

TABLA XI. Mecanismo de absorción de las vitaminas.

Vitaminas hidrosolubles	Mecanismos absorción
Cobalamina (vit. B₁₂)	Unión a FI → complejo B ₁₂ -FI absorción vía receptor específico en enterocito
Tiamina (vit. B₁)	Transporte activo Na-dependiente
Riboflavina	Hidrólisis y fosforilación
Piridoxina (vit. B₆)	Difusión simple
Ácido ascórbico (vit. C)	Transporte activo na-dependiente
Folato	Hidrólisis de poliglutamatos dietéticos por folato-conjugasa en bec enterocito; Transportador activo na-dependiente o difusión facilitada de monoglutamato al enterocito
Vitaminas liposolubles	Mecanismos de absorción
Retinol (vit. A)	Difusión pasiva
Colecalciferol (vit. D)	Difusión pasiva
Tocoferol (vit. E)	Difusión pasiva
Fitomenadiona (vit. K₁)	Absorción mediada por transportador
Menaquinona (vit. K₂)	Difusión pasiva

unos 30 mg, con vida media de 9 a 18 días, y el exceso se excreta en la orina.

- **Riboflavina (vitamina B₂)**, forma parte de dos coenzimas, la flavina mononucleótido y la flavina adenina dinucleótido, implicadas en reacciones de oxidación y reducción. Es necesaria para la síntesis de acetilcolina. Tras ser liberada en el estómago por los ácidos gástricos, es hidrolizada por fosfatasas intestinales, y su transporte al enterocito es regulado por un transportador sodio dependiente.
- **Piridoxina (vitamina B₆)**, coenzima de muchos tipos de reacciones de transaminación y decarboxilación de aminoácidos, metabolismo del glucógeno y biosíntesis de lípidos. Existe en 6 formas: piridoxina, piridoxal y piridoxamina y sus formas fosforiladas, que son hidrolizadas en el borde en cepillo del enterocito por fosfatasas alcalinas, mientras que las formas no fosforiladas se absorben por difusión pasiva. La fosforilación se completa en el hígado. La principal forma circulante es el piridoxal fosfato, unido a albúmina y aproximadamente el 80% está almacenado en el músculo. Como es un cofactor esencial de la cistationina beta sintetasa en el proceso para eliminar la homocisteína, en su déficit se produce hiperhomocisteinemia.
- **Niacina**, es el nombre genérico del ácido nicotínico y sus derivados nicotinamida y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺), que interviene en gran número de reacciones de oxidación y reducción. Se absorbe como NAD por intestino delgado proximal. El organismo puede sintetizarla a partir del triptófano,
- **Cobalamina (vitamina B₁₂)** que actúa como coenzima, junto con el ácido fólico, en la síntesis de ADN. Es una molécula con un átomo de cobalto que en su forma de

coenzima está unido a moléculas específicas, resultando en metilcobalamina y en adenosilcobalamina, mientras que la cianocobalamina es la forma farmacéutica e intercambiable de la vitamina B₁₂. Es sintetizada exclusivamente por microorganismos, por lo que sólo se halla en alimentos de origen animal. Implicada en la conversión de homocisteína a metionina y metil-malonil CoA a succinil Co A. El proceso de absorción es complejo: 1) gástrico; 2) por intestino delgado proximal; 3) por íleon; y 4) por la circulación enterohepática. Los 2 primeros requieren pH ácido. En presencia del ácido gástrico y pepsina, la cobalamina es liberada de la forma proteica y transferida a una proteína ligadora, la cobalofinina, o haptocorrina⁽⁴⁰⁾, presente en saliva y jugo gástrico. Este proceso es óptimo a pH 1-1,3, por lo que no ocurre en aclorhidria. El tercer paso precisa la secreción de una proteína ligadora de cobalamina, el factor intrínseco (FI) por las células parietales gástricas. La cobalamina+cobalofinina son degradadas en duodeno por proteasas pancreáticas, y en el medio duodenal con pH neutro; se unen al factor intrínseco resistente a proteasas, llegando al íleon terminal, donde interactúan con un receptor específico en la superficie del microvilli, la cubulina. La absorción ileal precisa varias proteínas ligadoras, pH neutro y calcio iónico, y dura unas 6 horas. En las células del íleon se une a la transcobalamina II (TCII), que es imprescindible para el transporte a todos los tejidos. Aproximadamente la mitad del *pool* circulante de cobalamina se segrega a la bilis diariamente y, desde ahí, la mitad es excretada en la bilis al duodeno. Allí es liberada por la tripsina pancreática y de nuevo, unida al FI para ser reabsorbida al llegar al íleon.

- **Acido ascórbico o vitamina C**, que funciona como agente reductor y antioxidante, cofactor de metaloenzimas y donante de electrones a enzimas para la síntesis de colágeno, carnitina y catecolaminas, y en el metabolismo de la tirosina. Se absorbe por transporte activo sodio dependiente, a bajas concentraciones, y por difusión pasiva en las altas. El porcentaje de vitamina C absorbida disminuye si aumenta la concentración intraluminal, y cae hasta un 50% tras la ingesta de 1 g El exceso se metaboliza a oxalato, o se excreta en la orina.
- **Folatos** son los derivados del ácido pteroil glutámico o ácido fólico, que se encuentran en los alimentos en forma de poliglutamatos. Necesarios como cofactores en el metabolismo de los aminoácidos y en la síntesis de ADN y ARN, y son el sustrato, junto con la cobalamina, para la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. Los humanos y otros mamíferos, no pueden sintetizarlos y deben obtenerlos de la dieta, o de la síntesis por la microflora intestinal en el intestino grueso. Los folatos-poliglutamatos de la dieta deben ser hidrolizados a mono glutamatos en el borde en cepillo para ser absorbidos por transporte activo. Precisan dos proteínas intestinales, la glutamatocarboxipeptidasa II y el transportador de folato reducido (RFC). Dentro del enterocito, el ácido fólico es reducido y metilado a metiltetrahidrofolato (5MTFH) y llevado, a través de la membrana basolateral, a la circula-

ción portal y al hígado. Dentro del hepatocito, se convierte en poliglutamato fólico para almacenaje y metabolismo. Un 10% del *pool* hepático de ácido fólico se segrega en la bilis en forma de 5MTFH, pasando a la circulación enterohepática. El resto pasa a la circulación sistémica. Su excreción urinaria se regula por filtración, y la eficaz reabsorción por el túbulo renal. El 1%, del *pool* de ácido fólico se excreta en la orina y el 0,1%, en las heces. El déficit de vitamina B₁₂ produce déficit funcional de folato, ya que es necesaria para la actuación de la metionín-sintetasa, que cataliza la síntesis de metiltetrahidrofolato.

- Las **vitaminas liposolubles** se diferencian de las anteriores por sus distintas funciones enzimáticas, su almacenamiento prolongado, mayor riesgo de toxicidad y procesos de absorción similares a los de los triglicéridos de los alimentos. Como ellos, deben ser solubilizados en el lumen duodenal, en presencia de bilis y enzimas pancreáticas, y luego transportadas por las micelas mixtas. Las esterasas pancreáticas las liberan en el borde en cepillo del enterocito para su absorción. Dentro de estas células, se incluyen en los quilomicrones para su secreción a los vasos linfáticos y de allí se incorporan al hígado. Las enfermedades pancreáticas, biliares e intestinales que afectan a la absorción de los lípidos, promueven déficit de vitaminas liposolubles.
- **Vitamina A.** Es un complejo que incluye al retinol esterificado y los carotenoides, precursores del retinol. Todos tienen propiedades antioxidantes. Es esencial para mantener la visión, convirtiéndose retinol en rodopsina, que estimula potenciales de membrana, para transmitir señales luminosas al nervio óptico. Esencial también para la expresión genética y diferenciación celular. Favorecen su absorción la grasa dietética, proteínas y la vitamina E, y la dificultan los agentes oxidantes en la dieta. En la luz intestinal los ésteres de retinol se hidrolizan por pancreato esterasas a retinol, que se une a las micelas y luego a los enterocitos por una proteína transportadora. El transporte es activo y se regula por saturaciones altas o bajas. Dentro del enterocito es llevado por la proteína ligadora de retinol (RBP) al retículo endoplásmico liso. Allí se reesterifica y sale incorporado a quilomicrones que lo transportan, vía linfáticos, al hígado, donde se almacena. Recircula, tras hidrólisis, unido de nuevo a la RBP.
- **Vitamina D.** Denomina a un grupo de esteroides que regulan la absorción y homeostasis del calcio. La forma natural activa de la vitamina es el colecalciferol o vitamina D₃, y el ergocalciferol, o D₂, la forma sintética. La vitamina D₃ es una provitamina que se sintetiza en la piel, desde el 7-dehidrocolecalciferol, tras exposición a rayos UV, aunque también está en alimentos. Actúa como una pro hormona que el organismo convierte en calcitriol, que funciona como una hormona. La vitamina D₃ ingerida se solubiliza incorporada a las micelas en intestino delgado, pasa por difusión pasiva al enterocito y, unida a quilomicrones, se incorpora al hígado por vía linfática. El colecalciferol se hidroxila en el hígado a 25 OH colecalciferol, o calcitriol, que es vitamina D₃ activa, y la principal forma circulante. También es el sustrato para sintetizar, en las células del túbulo

proximal renal, tras nueva hidroxilación, la 1, 25 (OH)₂ colecalciferol, la otra forma activa. La síntesis y absorción de 25 OH colecalciferol se regulan por los niveles circulantes de parathormona (PTH), calcio y 25 OH₂D₃. Se estimula por hipocalcemia relativa, que aumenta los niveles de PTH. Su principal acción consiste en mantener el nivel de calcio sérico, a través de la regulación de su absorción intestinal, al aumentar la absorción de calcio, y así el calcio circulante suprime la secreción de PTH.

- **Vitamina E.** Nombre genérico de 8 compuestos, llamados tocoferoles. Dos son importantes en nutrición humana. La forma natural predominante es un isómero de alfa tocoferol. Su absorción es por proceso similar al de la vitamina D. Sus depósitos en hígado suelen ser escasos, por lo que su déficit es precoz en los niños con hepatopatía. Su función antioxidante de lípidos puede hacer jugar un rol importante en la prevención de enfermedades, como la coronariopatía. Existe una forma sintética hidrosoluble que se absorbe bien, y se indica en los síndromes de malabsorción.
- **Vitamina K.** Proviene de filoquinonas de vegetales de hoja verde, y de menaquinonas sintetizadas por bacterias intestinales. La menaquinona se absorbe por difusión pasiva en íleon distal, en presencia de sales biliares y, en colon, aunque menos eficazmente. La filoquinona, sin embargo, se incorpora a las micelas, y se absorbe por un sistema activo de transporte. Parece demostrado que la dieta provee mayor cantidad de vitamina K que las bacterias intestinales. Es esencial para la coagulación sanguínea, por su efecto en la protrombina, y factores II, VII y IX.

Minerales y oligoelementos

Como las vitaminas, son nutrientes esenciales que se incorporan al organismo con la alimentación. Algunos de ellos se denominan macroelementos porque se encuentran en cantidades superiores al 0,01% del peso corporal. Son carbono, oxígeno, hidrógeno, nitrógeno, azufre, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio y cloro. Otros, que están en cantidades inferiores a la referida, se llaman microelementos o elementos traza y son hierro, cinc, cobre, cromo, cobalto, flúor, selenio y yodo.

- **Calcio.** Es el quinto elemento más abundante en el organismo. El 99% está en el esqueleto, el resto es intravascular, intracelular e intersticial. Es esencial en múltiples funciones vitales, como la contracción muscular, la conducción nerviosa, la coagulación de la sangre y la permeabilidad de las membranas celulares. La biodisponibilidad del calcio desde los lácteos, y carne, es mejor que desde los vegetales, porque en éstos, está unido a fitatos y oxalatos que dificultan su absorción, aunque parece que más importancia que los factores dietéticos tiene la potente regulación de la homeostasis del calcio, en la que intervienen la vitamina D₃, el calcitriol, la parathormona y la calcitonina, junto a otras hormonas, como estrógenos, testosterona y glucocorticoides. El calcio se absorbe activamente en el duodeno, y pasivamente en el íleon, ya algo en el colon. Se ioniza a pH bajo en el

estómago. La absorción activa, vía una proteína ligadora de calcio, domina si la ingesta de calcio es baja. Este transporte activo se sitúa en el duodeno proximal, y depende de la vitamina D. Intervienen 3 mecanismos: 1) absorción en la membrana en cepillo, a través de canales de calcio, por gradiente electroquímico; 2) transporte activo a través del enterocito, por difusión facilitada por un transportador, la calbindina, también inducida por la vitamina D₃; y 3) extrusión del calcio a través de la membrana basolateral, proceso que ocurre contra gradiente electroquímico, requiere energía y precisa de una ATPasa e intercambiador sodio/calcio. La regulación homeostática del calcio se consigue, fundamentalmente, por aumento o disminución del transporte activo. La difusión pasiva paracelular de calcio ocurre en todo el intestino delgado cuando la ingesta es adecuada o alta.

- **Fósforo.** Componente esencial del hueso, el resto se halla en tejidos blandos en forma de ion soluble, y en líquido extracelular, formando parte de enzimas, ligado a proteínas, lípidos y carbohidratos, como parte de los enlaces de alta energía (ATP y GTP) y del ADN y RNA. Se absorbe en intestino delgado, como ion acoplado al calcio y dependiente de la vitamina D; no acoplado al calcio, pero dependiente de la vitamina D; y de forma independiente de la vitamina D, acoplado a glucosa y sodio. La regulación del nivel de fósforo extracelular se realiza por filtración y reabsorción en el túbulo renal, regido fundamentalmente por la parathormona.
- **Magnesio.** Es un catión intracelular, e interviene en muchos procesos, sobre todo en la producción y utilización de energía y activación de enzimas de transporte a través de la membrana celular. Se absorbe principalmente en duodeno distal y yeyuno. Parece que los factores que incrementan la absorción del calcio también favorecen la absorción de magnesio, aunque favoreciendo la de calcio⁽⁴¹⁾.
- **Hierro.** Componente esencial de la hemoglobina. Disponible en la dieta en dos formas, hierro heme e hierro no heme, o hierro inorgánico, con absorción y metabolismo diferentes. La absorción de hierro se regula según sus depósitos corporales, incluyendo hígado y sistema retículo endotelial, y por la demanda presentada por la cantidad de hematíes. El hierro inorgánico sólo puede absorberse en forma de Fe⁺⁺ (reducido). Por eso los agentes reductores, como la vitamina C, estimulan la absorción. El hierro heme se presenta como mioglobina y hemoglobina en carnes y pescados. Su absorción es superior a la del hierro no heme. Dentro de la célula una enzima, hemoxygenasa, libera Fe, que se une a una proteína intracelular, la ferritina, o sale de la célula, como hierro no heme, siempre que pueda unirse a una proteína de vida media larga, la transferrina, para circular en el plasma. Su almacenamiento, en forma de ferritina, se realiza principalmente en el sistema retículo endotelial del hígado, bazo y médula ósea. Una vez que la transferrina está saturada con hierro, el acumulado en las células de la mucosa intestinal se pierde cuando mueren.

- **Cobre.** Componente de metaloenzimas que intervienen en la oxidoreducción. Su absorción ocurre principalmente en estómago y duodeno, tanto por difusión pasiva, como por transporte activo, por mecanismos no bien conocidos. Tanto el exceso de vitamina C, fitatos, y otros minerales, como hierro y cinc, parecen disminuirla. Tras su absorción, ligado a la albúmina, es transportado al hígado, donde se une a la ceruloplasmina, que se comporta como un donante de cobre a las células de los tejidos periféricos, por un proceso mediado por receptores específicos de membrana. Se excreta en heces, tras degradación de la ceruloplasmina, y algo en orina.
- **Cinc.** Forma parte de múltiples enzimas, que intervienen en el metabolismo de nucleótidos y principios inmediatos. Tiene un *rol* esencial en la transmisión génica y en los procesos de inmunidad celular y del crecimiento. Se absorbe en intestino delgado, sobre todo en yeyuno, por transporte específico, que se satura con un contenido de 5 mg de cinc en el alimento. Es utilizado en el enterocito en los procesos dependientes del cinc, o es ligado a una proteína, la metalotioneína, que también se une al cobre y al cadmio. A través de la membrana basolateral, es liberado y ligado a la albúmina, enviado a la circulación portal, hasta el hígado. Allí se une a proteínas, como alfa2 macroglobulina (40%), albúmina (57%) y aminoácidos (3%), y es transportado a otros tejidos. Se excreta por orina y sudor, pero sobre todo en las heces, y en situaciones de déficit se reabsorbe, muy eficazmente, en intestino distal.

RESUMEN

Tras una breve introducción de la evolución de los conocimientos se analizan los mecanismos de digestión y posterior absorción de los principios inmediatos, de los minerales más importantes y de las vitaminas. En todos los nutrientes se hace especial mención al margen de los mecanismos ya conocidos, a las aportaciones más recientes de la investigación, como los transportadores de membrana y las mutaciones génicas en los defectos en los que se conoce. Igualmente se profundiza en las implicaciones de los mecanismos de absorción y digestión en la nutrición del niño y adolescente normales y en situaciones de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Philips SF. The growth of knowledge in human digestion and absorption. *Gastroenterology* 1997; 112:1404-1405.
2. Borgström B, Dahlquist A, Lundh G, Sjöjall J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest.* 1957; 36:1521-1529.
3. Philips SF, Camilieri M. Digestion, absorption, and malabsorption in the small intestine. En: Kirsner JB, ed. *The growth of gastroenterologic knowledge during the 20th century.* Philadelphia: Lea & Febiger. 1994: 91-114.
4. Turk E, Zabel B, Munolos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature.* 1991; 350: 354-6.
5. Marsh M, Riley SA. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. En: Feldman M, Scharrschmidt BF, Sleisenger MV eds. *Gastrointestinal and liver disease.* Philadelphia: Saunders; 1992. p.1471-1500.
6. Berdanier CD. Nutrient-gene interactions. En: Ziegler, Filer LJ eds. *Present knowledge in nutrition.* 7th Ed. Washington: ILSI Press; 1996. p.574-580.
7. García Luna P, López Gallardo G. Evaluación de la absorción y del metabolismo intestinal. *Nutr Hosp.* 2007; 22(Suppl 2): 513-20.
8. Fomon S, Ziegler E, Thomas LN, Jensen RJ, Filer U. Excretion of fat by normal full term infants fed various milks and formulas. *Am J Clin Nutr.* 1970; 28: 1299-1313.
9. Nelson D, Cox M. Glúcidos y glucobiología. En: Lehninger ed. *Principios de Bioquímica* 4ª ed. Ed. Barcelona: Omega; 2005. p.238-272
10. Metzler D. *Biochemistry: The chemical reactions of living cells.* Elsevier 2ª ed. San Diego: Academic Press; 2001. p.167-169.
11. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica.* Elsevier 11, ed. Madrid: 2006. p.808-817.
12. Caspary WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 299S-308S.
13. Traber, PG. Carbohydrate assimilation. En: Yamada T, Alpers D, Laine L, Kaplowitz N, Owyang CH, Powell D. eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology.* 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003. p.294-309.
14. Farrell J. Digestion and Absorption of Nutrients and Vitamins. En: Feldman: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Elsevier; 2002. p.1715-1740.
15. Wright EM, Turk E, Hager K, Lescale-Matys L, Hirayama BA, Supplisson S, Loo DDF. The Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1). *Acta Physiol Scand.* 1992; 146: 201-207.
16. Stevens BR, Fernández A, Hirayama B, Wright EM, y Kempner ES: Intestinal brush border membrane Na⁺/glucose cotransporter functions in situ as a homotetramer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87: 1456-60.
17. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM: Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature.* 1987; 330: 379-381.
18. Wright EM, Hirsch JR, Loo DD, Lampighi GA. Regulation of Na⁺/glucose co-transporters. *J Exp Biol.* 1997; 200:287.
19. Sánchez de Medina F. Hidratos de Carbono. En: Tojo R. ed. *Tratado de Nutrición Pediátrica;* 2001. p.119-130.
20. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates: sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 819-821.
21. Schmitz J. Maldigestion and malabsorption. En: Walker WA, Goulet O, Kleinman N, Sherman P, Shneider B, Sanderson I, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 4ª Ed. St Louis: Mosby; 2004. p.8-20.
22. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol.* 1996; 26: 191-209.
23. Moreau H, Laugier R, Gargouri Y, Ferrato F, Verger R. Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1221-1226.
24. Lowe ME. Pancreatic triglyceride lipase and colipase: insights into dietary fat digestion. *Gastroenterology* 1994; 107:1524-1536.
25. Johnson L. Digestion and absorption. En: Jhonson LR ed. *Gastrointestinal Physiology.* 6ª Ed. Mosby; 2001. p.119-141.
26. Kullack-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ, Entero hepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology.* 2006; 126: 232-236.

27. Black D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: 519-524.
28. Lipka G, Schulthess G, Thurnhofer H, Wacker H, Wehrle E, Zeman K et al. Characterization of lipid exchange proteins isolated from small intestine brush border membrane. *J Biol Chem*. 1995; 270: 5917-25.
29. Hsu KT, Storch J. Fatty acid transfer from liver and intestinal fatty acid binding proteins to membrane occurs by different mechanisms. *J Biol Chem*. 1996; 271:1317-23.
30. Gertow K, Bellanda M, Erikson P, Boquist S, Hamsen A, Sunnerhagen M, Fisher RM: Genetic and structural evaluation of fatty acid transport protein 4 in relation to markers of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 392-399.
31. Mansbach C, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293: 645-650.
32. Caspary W. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am J. Clin Nutr*. 1992; 55: 299-308.
33. Gil A, Sánchez de Medina F. Aminoácidos semiesenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En Gil A (Ed). *Tratado de Nutrición*. Madrid: Acción Médica; 2007. p.484-520.
34. Marsh M, Riley SA. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. En Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MV ERds. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders; 1992. p.1728-1733.
35. Requejo AM, Ortega RM. Proteínas y aminoácidos. En Tojo R. (Ed). *Tratado de Nutrición pediátrica*. Ed Doyma; 2001. p.101-116.
36. Zaloga GP, Siddiqui RA. Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem*. 2004; 4(8): 815-21.
37. Martínez de Victoria, E. Mañas M, Yago MD. Fisiología de la Digestión. En Gil A (Ed). *Barcelona: Tratado de Nutrición*; 2007. p. 249-293.
38. Hamid M, Zainab M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: un update *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 140-146.
39. Laforenza U, Patrini C, Alvisi C, Faelli A, Licandro A, Rindi G. Thiamin uptake in human intestinal biopsy specimens including observations for a patient with acute thiamine deficiency. *Am. J. Clin. Nutr*. 1997; 66: 320-336.
40. Halsted CH. Absorption of water- soluble vitamins. *Curr Opin Gastroenterol*. 2003; 19: 113-117.
41. Moya M, Castro A. Minerales mayores y alteraciones de la mineralización. En Tojo R. *EdTratado de Nutrición Pediátrica*; 2001. p.215-225.

Síndrome de vómitos cíclicos

E. Ramos Polo, M. Marco Hernández, J.J. Díaz Martín

INTRODUCCIÓN

El vómito es una respuesta refleja altamente integrada a diversos estímulos y principalmente somática. La actividad muscular implicada afecta a los músculos respiratorios, así como a los músculos abdominales. El vómito consiste en una expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca. Consta de tres fases distintas: náusea, arcada y vómito⁽¹⁾.

Náusea

La náusea es una sensación física que puede ser inducida por estímulos viscerales, laberínticos o emocionales y no siempre evoluciona a arcada o vómito. Está caracterizada por un deseo inminente de vomitar, el cual puede sentirse en la garganta o en el abdomen. Con frecuencia, está asociada con síntomas y signos autonómicos como salivación, palidez, sudoración y taquicardia, así como anorexia. La peristalsis activa cesa durante la náusea y las partes más inferiores de la curvatura mayor descienden bastante abruptamente. En contraste con la pérdida de tono en el fundus y cuerpo del estómago se producen contracciones frecuentes en el antro gástrico (taquigastria), con contracciones generalizadas de la segunda parte del duodeno. La taquigastria es también evocada por el mareo en el hombre y está fuertemente relacionada con los síntomas de la náusea⁽²⁾. El bulbo duodenal está distendido y hay reflujo del bulbo al estómago. Se ha observado peristalsis retrógrada dentro del estómago desde zonas distantes como el duodeno proximal⁽³⁾.

Arcada

La arcada puede, naturalmente, suceder sin vómito. La arcada implica una serie de movimientos espasmódicos y respiratorios abortivos con la glotis cerrada, durante los cuales un esfuerzo inspiratorio de los músculos del tórax y diafragma, creando una presión negativa intratorácica, ocurre simultáneamente con una contracción espiratoria de los músculos abdominales. El diafragma se mueve hacia abajo violentamente con cada movimiento nauseoso, pero el rango de movimientos es pequeño inicialmente. Al mismo tiempo, hay movimientos del estómago y su contenido. El fundus se dilata y permanece flácido, pero el píloro y el antro se contraen.

Vómito

Las náuseas culminan en una contracción sostenida de los músculos abdominales, acompañada de un descenso

incrementado del diafragma. Todo el diafragma se contrae, excepto la porción final, que se relaja. Para que ocurran los vómitos el mecanismo antirreflujo debe ser superado, y esto no es enteramente explicado por el incremento en la presión abdominal, aunque contracciones fuertes y sostenidas de los músculos del abdomen son un componente importante. La única porción del estómago que se contrae durante el vómito son el píloro y el antro, el fundus y el esófago están relajados, abriéndose la boca. La relajación del esófago inferior observada durante los vómitos es tan marcada que ha sido denominada canalización⁽⁴⁾.

Observaciones radiológicas en animales y humanos muestran que vómitos y arcadas son acompañados de herniación temporal por encima del diafragma del esfínter gastroesofágico y del estómago. El desplazamiento del cardias dentro del tórax y la eliminación del esófago abdominal significan que el tono del esfínter esofágico inferior no puede ser aumentado por el soporte de presiones externas que recibe cuando está colocado dentro del abdomen. Incrementos en la presión intra-abdominal y contracciones del estómago transmitidas a través del esófago inferior pueden entonces fácilmente vencer la contracción del relativamente débil esfínter esofágico inferior y su función antirreflujo. Ésta es una de las razones por qué los vómitos a menudo son un hecho prominente de las hernias de hiato anatómicas, particularmente cuando son pequeñas; una hernia de hiato grande podría en cierto sentido actuar como reservorio del contenido regurgitado de la porción distal del estómago.

El vómito en escopetazo es precedido y acompañado por ondas peristálticas gástricas particularmente vigorosas y profundas. Éstas pueden ser observadas clínica y radiológicamente. El vómito en escopetazo está asociado típicamente con la estenosis hipertrófica de píloro pero puede también ser observado cuando hay una disfunción motora del píloro (piloroespasmo) y cuando hay una hernia hiatal anatómica. La combinación de hernia hiatal y estenosis hipertrófica del píloro es conocida como síndrome frenopilórico de Roviralta. Esta combinación ocurre diez veces más frecuentemente de la que podría ser observada por azar y subraya, pero no explica, la asociación íntima entre las funciones del esófago más inferior y del píloro. La hernia hiatal es una malformación presente desde el nacimiento, mientras que la estenosis pilórica infantil es casi siempre adquirida postnatalmente. Cualquiera que pueda ser la secuencia de eventos

que conduzcan al síndrome frenopilórico, no hay duda de que las señales aferentes procedentes del esófago más inferior son un potente estímulo para el vómito. Hay también evidencia de que la presión del esfínter esofágico más inferior es modificada por péptidos reguladores intestinales, particularmente gastrina, y el mismo péptido promueve contracción y, en los animales jóvenes, hipertrofia de la musculatura circular del píloro⁽⁵⁾.

No obstante, estudios en niños recién nacidos sanos no han mostrado correlación entre los niveles de gastrina y la presión del esfínter esofágico inferior en reposo, aunque algunas relaciones se observaron después de las comidas⁽⁶⁾. Una variante del síndrome frenopilórico ha sido descrita en neonatos, en los cuales incompetencia y reflujo a través de ambos, píloro y esfínter esofágico inferior, coexisten. Esto ha sido atribuido a una deficiencia de la hormona intestinal motilina⁽⁷⁾.

CENTRO DEL VÓMITO

El acto del vómito, incluidos los correlativos fisiológicos de las náuseas y arcadas, está bajo el control del sistema nervioso y dos áreas de la médula. El así llamado centro del vómito se encuentra en la región de la médula correspondiente al núcleo solitario y una porción adyacente a la formación reticular lateral. Está cerca de otros centros medulares que regulan la respiración, centros inspiratorio y espiratorio, centro vasomotor, el núcleo salivatorio, el núcleo vestibular y el sistema bulbofacilitatorio e inhibitorio¹. Aunque el concepto de centro del vómito puede ser simplista, se ha observado que los miembros de una familia en la cual los individuos padecían ataxia hereditaria no eran capaces de vomitar. El fallo para vomitar está presente a una edad joven, el reflujo está ausente, y no hay respuesta emética a la apomorfina intravenosa. La ataxia se hereda más tarde. Éste es un desorden autonómico dominante, y los hallazgos clínicos sugieren que la lesión neurológica está situada en la médula, incluyendo el centro del vómito⁽⁸⁾.

A pesar de ésta y muchas otras evidencias, el centro del vómito no puede ser delimitado con precisión, y estudios recientes han lanzado dudas acerca de su existencia como una simple entidad⁽⁹⁾. Un modelo alternativo propone que en vez de un simple centro del vómito que coordina estímulos de diferentes fuentes, varios núcleos individuales efectores implicados en la respuesta motora del vómito interactúan, así, la respuesta coordinada es un resultado de dichos núcleos actuando conjuntamente⁽¹⁰⁾. Factores paracrinos locales pueden estar implicados. Este concepto explica por qué todos los componentes motores del vómito tienen otras funciones importantes y reguladoras y no producen vómito en circunstancias normales. Esta definición más amplia no invalida el hecho básico de que el centro del vómito se encuentra en la médula.

El centro o centros concernientes pueden ser activados por impulsos aferentes que surgen de la faringe posterior, del abdomen o de otras partes del cerebro. La sensación del tacto y vías vagales aferentes convergen en la médula y vías aferentes gástricas pueden modular los estímulos gustativos.

La náusea puede iniciarse por cualquiera de estas vías fuertemente asociadas, por cualquier gusto no placentero o, más frecuentemente, por sensaciones vagales originadas en el tracto alimentario superior. Estos estímulos pueden originarse en mecanorreceptores (por distensión)⁽¹¹⁾ o quimiorreceptores de la mucosa. Los reflejos vagovagales locales explican la relajación del estómago proximal observada antes del vómito. El centro medular es, también, activado por impulsos de un segundo centro que es conocido como la zona gatillo quimiorreceptora del vómito, la cual se encuentra en el área postrema en el suelo del cuarto ventrículo. Esta región es sensible a gran variedad de agentes químicos, representados por la apomorfina, pero no a estímulos eléctricos. Éste es considerado como una estación aferente del centro del vómito y no puede producir vómito por sí mismo a menos que el centro medular del vómito esté intacto¹. Esta región puede ser activada para provocar vómito de dos maneras: directamente por agentes endógenos y exógenos o por estímulos derivados del intestino o de cualquier parte y transmitidos por vías vagales aferentes más lejanas. Una amplia variedad de neurotransmisores potenciales, receptores y enzimas han sido encontrados en el área postrema⁽¹²⁾. Ésta es particularmente rica en receptores opiáceos, encefalinas y dopamina. Ejemplos de agentes actuando directamente en este centro se incluyen opiáceos exógenos, ipecacuana, digoxina, agentes citotóxicos y agentes endógenos probablemente incluyendo encefalinas y adrenalina, así como niveles elevados de urea, amonio, cuerpos cetónicos y otros metabolitos tóxicos. También se cree que ciertos estímulos procedentes del intestino o de otra parte (por ej., exposición a radiaciones) pueden liberar un agente emético endógeno, posiblemente péptido Y, el cual puede tener un efecto humoral en el área postrema. Los vómitos parenterales asociados con enfermedades agudas y febriles distantes del intestino tales como meningitis, amigdalitis, otitis media, neumonía e infecciones del tracto urinario son de fisiología incierta pero podrían utilizar cualquiera de estos sistemas aferentes.

Se han identificado varios receptores, cuya activación produce el reflejo emético: histamínicos, muscarínicos M1, encefalinas, dopamina C2 y serotonina 5-HT₃. El centro del vómito tiene principalmente receptores dopaminérgicos y la activación de los receptores 5-HT₃ provocan la liberación de dopamina⁽¹³⁾. Los receptores histamínicos tipo H1 se concentran principalmente en el núcleo solitario y en el núcleo vestibular. También se conoce la existencia de receptores CB1 cannabinoides localizados en los centros medulares del vómito y receptores NK1⁽¹³⁾.

Las principales fibras eferentes relacionadas con el vómito son transportadas en los nervios frénicos, nervios espinales y por fibras especiales desde el vago a los músculos voluntarios de la faringe y laringe.

VÓMITOS PSICÓGENOS

El vómito es una respuesta bien reconocida a estrés psicológico agudo en niños y adultos. Durante el estrés y la ansiedad, los niveles de adrenalina en el fluido cerebroespinal

TABLA I. Causas de vómitos en la infancia.**Enfermedades digestivas***Funcionales y psicogénicas*

- Vómitos neonatales idiopáticos
- Vómitos en relación con la toma: rumiación, anormal relación madre-hijo
- Vómitos cíclicos
- Vómitos autoinducidos

Malformaciones y obstrucciones

- Hernia hiatal y reflujo gastroesofágico
- Malformaciones en el vaciamiento gástrico
- Obstrucciones adquiridas del vaciamiento gástrico: gastritis erosiva, enfermedad granulomatosa crónica
- Estenosis hipertrófica del píloro
- Vólvulo gástrico o intestinal
- Malrotación y obstrucción parcial
- Atresias
- Íleo meconial
- Enfermedad de Ménétrier
- Síndrome de obstrucción intestinal distal: equivalente del íleo meconial
- Lactobezoar
- Duplicaciones
- Invaginación
- Megacolon agangliónico: enfermedad de Hirshsprung
- Úlcera péptica
- Tricobezoar

Infecciones

Gastroenteritis, vómitos epidémicos, intoxicaciones alimentarias, infecciones del tracto urinario (incluidas hidronefrosis y cálculos renales), infecciones del tracto respiratorio (incluyendo otitis) y apendicitis

Enfermedades neurológicas

Meningitis y encefalitis, traumatismos intracraneales del parto, migraña, mareo con el movimiento, aumento de la presión intracraneal (hidrocefalia, hematoma subdural, tumores, hipertensión arterial, kernicterus)

Trastornos tóxicos y metabólicos

Hiperplasia adrenal congénita, fenilcetonuria, aminoacidopatías y acidurias orgánicas, galactosemia, hipercalcemia, uremia, enfriamiento neonatal, drogas (digoxina, agentes citotóxicos, anticonvulsivos), exceso de vitamina A, diabetes mellitus (cetoacidosis), venenos.

Trastornos hepáticos

Hepatitis, fallo cardiaco, síndrome de Reye

TABLA II. Errores del metabolismo que causan vómitos.

- Defectos del ciclo de la urea
- Intolerancia congénita a la lisina
- Academia propiónica
- Academia isovalérica
- Enfermedad del jarabe de arce
- Fenilcetonuria
- Tirosinemia hereditaria
- Hipervalinemia
- Galactosemia
- Hiperlglicinemia
- Hiperplasia adrenal congénita: déficit de 21-hidroxilasa
- Enfermedad de Leigh
- Hipercalcemia idiopática
- Acidosis tubular renal

carnívoros que en los herbívoros. La inducción del vómito en el hombre por apomorfina administrada con el estímulo que el sujeto desea evitar es un método establecido de aver-sión terapéutica. De la misma manera, muchos vómitos infantiles pueden ser una respuesta de comportamiento aprendi-do a un alimento particular con una asociación no placen-tera y pueden, por ejemplo, seguir a infecciones gastrointes-tinales o a un alimento contaminado que induce el vómito. Una respuesta clínica buena a la retirada de alimento provo-cador (leche) podría entonces ser esperada y no podría cons-tituir confirmación de alergia a la leche de vaca o intoleran-cia. La ausencia de evidencia de laboratorio objetiva de hiper-sensibilidad, o de signos atópicos, en muchos niños diagnos-ticados de alérgicos es entonces realmente entendida.

ETIOLOGÍA DEL VÓMITO

Grados leves de reflujo gastroesofágico y regurgitación asociada son bastante comunes en los primeros meses de vida, incluso se consideran fisiológicos. No obstante, el vómi-to es un síntoma de muchos desórdenes en la infancia y pue-de ser la forma de presentarse o quizás el único síntoma.

La aproximación etiológica a los vómitos en la infancia está determinada por la edad del niño (Tabla I). Durante las primeras semanas de vida, las lesiones obstructivas del tubo intestinal deben ser consideradas, particularmente cuando el vómito está teñido de bilis. Los vómitos persistentes son también un hallazgo de algunos trastornos del metabolismo (Tabla II). Las infecciones meníngeas y del tracto urinario pueden presentar vómitos. Después de la primera semana, las malformaciones obstructivas congénitas son menos fre-cuentes, pero la estenosis pilórica se debe considerar y la her-nia hiatal asociada con esofagitis. En algunos casos los vómi-tos se consideran en relación con las tomas, no se encuentra causa orgánica, cesan cuando el niño ingresa en el hospital con el soporte del personal hospitalario y suelen aparecer en niños de madres inexpertas, ansiosas, incompetentes o que rechazan al niño. En los niños que presentan vómitos des-pués del primer mes se deben descartar infecciones, desór-denes metabólicos como hipercalcemia idiopática e intole-rancia a las proteínas de la leche de vaca.

aumentan y pueden estimular la zona gatillo quimiorrecep-tora (área postrema). La inyección directa de adrenalina pro-vo-ca vómitos en los gatos y otros transmisores endógenos pueden actuar de la misma forma.

La proposición de que náusea y vómitos son parte de un reflejo protector ayuda a explicar algunos trastornos de los niños caracterizados por vómitos persistentes⁽¹⁴⁾. De acuer-do con esta hipótesis, el vómito constituye una respuesta de comportamiento aprendida a una sustancia potencial-mente tóxica o no placentera. Los animales carnívoros apren-den muy rápidamente que ciertas presas son potencialmen-te venenosas, el vómito es un reflejo más desarrollado en los

En los niños mayores hay otros síntomas importantes presentes que determinan la línea de investigación que suele conducir al diagnóstico. Causas importantes de vómitos que deben ser consideradas en niños incluyen apendicitis y otras urgencias quirúrgicas, incluyendo torsión testicular, gastroenteritis, intoxicaciones, neumonía basal, púrpura de Schönlein-Henoch y cetoacidosis diabética. Vómitos persistentes o recurrentes ocurren con presión intracraneal aumentada, uremia y migraña; también, en niños con úlcera péptica y con hernia hiatal. La anorexia nerviosa y otros problemas psicológicos deben ser tenidos en cuenta.

CLÍNICA DEL VÓMITO

Historia

Es de gran interés la descripción del vómito: ¿era la cantidad superior a la última comida?; ¿eran en escopetazo?, presentes en la estenosis hipertrófica del píloro, en la hernia hiatal y en la hiperplasia adrenal. Los vómitos nocturnos se relacionan con la hernia hiatal y los vómitos acompañados de dolor sugieren esofagitis. Los cambios en la postura pueden afectar a la frecuencia y gravedad de los vómitos y esto indica que puede padecer una hernia de hiato. Conocer el apetito del niño y su actitud hacia la comida nos puede sugerir una anorexia nerviosa y/o bulimia nerviosa. Otros síntomas que deben ser investigados incluyen diarrea, estreñimiento e ictericia. Se debe conocer si en la familia hay antecedentes de migraña o de enfermedad ulcerosa péptica.

Exploración

Se deben buscar signos de deshidratación o de candidiasis. La ictericia en un niño con vómitos nos debe hacer descartar hepatitis, infección urinaria, malformaciones de las vías biliares y obstrucción alta incluyendo estenosis hipertrófica del píloro. Una fontanela tensa nos sugiere meningitis, tumor cerebral, hidrocefalia, hematoma subdural, hipercalcemia o intoxicación por vitamina A. Los vómitos pueden presentarse en enfermedades renales y suprarrenales y en la coartación de aorta; también, en la taquicardia paroxística. Se debe palpar el abdomen y observar si hay distensión, peristalsis anormal y anomalías en los sonidos abdominales. Descartar si hay masas, organomegalias y áreas de defensa.

DIAGNÓSTICO DEL VÓMITO

Se deben realizar análisis de orina para descartar proteinuria, hematuria, bilirrubina, acetona y sustancias reductoras así como aminoaciduria si se sospecha una causa metabólica; se hará urinocultivo y el sedimento se examinará microscópicamente.

La muestra de sangre debe ser analizada y determinar urea, electrolitos, calcio, fósforo y estado ácido-básico. La acidosis metabólica puede ser la primera indicación de un error del metabolismo de los ácidos orgánicos; el análisis de los aminoácidos en sangre es necesario si otros hechos son sugestivos de un error congénito del metabolismo. Si la historia sugiere una enfermedad hepática se practicarán los test de función hepática, y si se sospecha síndrome de Reye deben determinarse los niveles de glucosa y amonio en sangre.

Una radiografía de abdomen, en bipedestación y posición de supino, es necesaria si se sospecha obstrucción, una lesión intratorácica inesperada con malformación cardiaca o hernia diafragmática ocurren suficientemente a menudo como para justificar una radiografía de tórax de rutina. La radiografía con contraste ha sido reemplazada como investigación de primera elección por la ecografía abdominal, la cual es particularmente útil para el diagnóstico de estenosis hipertrófica de píloro infantil e invaginación. El valor del estudio con la papilla de bario está considerablemente influenciada por la experiencia y el interés del radiólogo, particularmente para la identificación de reflujo y/o hernia hiatal⁽¹⁵⁾. Cuando el estudio de imagen de las vías urinarias esté indicado, debe ser realizado inicialmente por ecografía pero una urografía intravenosa y/o un cistograma post-miccional es necesario para una mejor definición de anomalías anatómicas, como la obstrucción pélvico-ureteral, mientras que el SCAN isotópico (DMSA) aporta información sobre la función renal. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear, aunque son de gran valor en algunos casos seleccionados, no están indicadas en la investigación de los vómitos *per se*.

En los niños en que se sospecha esofagitis, particularmente entre los que han vomitado sangre, una endoscopia digestiva superior es una técnica diagnóstica valiosa. En estos casos pequeñas biopsias superficiales deben ser tomadas porque la apariencia visual puede ser errónea. La endoscopia con o sin biopsia puede también confirmar o descartar úlcera péptica, duodenitis y gastritis en niños mayores. Si se sospecha o se observa reflujo gastroesofágico, su grado se determina mejor con una pHmetría. Existe una buena correlación entre la presencia de esofagitis encontrada en la biopsia y la prolongada exposición al ácido gástrico indicada por la pHmetría. La escintigrafía gastroesofágica es incluso un método más sensible para demostrar el reflujo gastroesofágico, pero es muy sensible para un uso rutinario. Ésta es también menos satisfactoria que los estudios radiológicos de contraste para demostrar lesiones anatómicas. Su principal indicación puede ser la investigación de infecciones respiratorias bajas recurrentes, inexplicables en casos de sospecha de reflujo y aspiración.

Estudios funcionales: la manometría esofágica evalúa la función motora del cuerpo esofágico y de los esfínteres inferior y superior (propulsión, coordinación y relajación). La gammagrafía con indio y tecnecio, ingiriendo líquidos o sólidos marcados respectivamente con estos isótopos, permite estudiar el vaciamiento gástrico; otro método para valorar el vaciamiento gástrico es la prueba del aliento con carbono trece, administrando una comida de prueba con ácido octa-noico marcado con carbono trece, que se absorbe y se oxida a dióxido de carbono y que puede ser medido en el aliento. La electrogastrografía cutánea registra la frecuencia y regularidad de la actividad bioeléctrica gástrica a través de electrodos localizados en la piel de la pared abdominal (área del antro); identifica disrritmias gástricas. La manometría gastrointestinal registra las presiones intraluminales de forma directa a través de catéteres localizados en el antro y el intes-

tino delgado; identifica patrones anormales de función intestinal y la presencia de biocontratibilidad intestinal; distingue entre las formas biogénicas y/o neurogénicas e identifica obstrucciones mecánicas no detectadas por pruebas de imagen.

Evaluación del sistema nervioso autonómico (simpático y parasimpático): el sistema simpático se explora mediante la prueba ortostática⁽¹⁶⁾ (determina el porcentaje de cambio en el pulso cardiaco y en la presión arterial que origina la variación de la posición del paciente hasta alcanzar una posición de 40°); y la prueba de mano en agua fría a 0°C durante un minuto⁽¹⁷⁾ (la introducción de la mano en agua fría a 0°C durante un minuto produce vasoconstricción y aumento de la presión arterial en 15-20 mmHg). El sistema parasimpático se explora con pruebas reflejas cardiovasculares: la prueba consiste en la medición de las variaciones del intervalo RR que se produce como respuesta a la bradicardia que induce las respiraciones profundas a través del reflejo vasovagal ante la maniobra de Valsava voluntaria (variabilidad cardiaca)⁽¹⁸⁾.

La investigación psiquiátrica esta indicada si existen trastornos de conducta. Éstos incluyen una historia con hallazgos sugestivos de anorexia o bulimia nerviosa, síndrome de vómitos cíclicos, ingestión de drogas narcóticas, envenenamiento y tricotomanía.

Numerosos trastornos congénitos del metabolismo pueden presentarse en el periodo neonatal con vómitos como un síntoma prominente (Tabla II). El diagnóstico es casi siempre hecho en base a las investigaciones del laboratorio, siendo los síntomas asociados y los signos físicos, inespecíficos. Éstos incluyen letargia, rechazo del alimento, fallo del crecimiento, ataques, alteraciones del tono muscular (flaccidez y espasticidad) y coma. Las anomalías no específicas del metabolismo que pueden ser encontradas incluyen incremento del amonio en sangre, acidosis metabólica, hipoglicemia, cetonuria.

SÍNDROME DE VÓMITOS CÍCLICOS (CVS)

Concepto

El síndrome de los vómitos cíclicos fue descrito por primera vez por Heberden en París (1806) y por Samuel Gee en Londres (1882)^(19,20). Se trata de un trastorno gastrointestinal funcional, de naturaleza desconocida, frustrante y desconcertante, que se caracteriza por la aparición súbita de episodios recurrentes, estereotipados, de náuseas y vómitos intensos, de una duración variable (horas a días), autolimitado y separado por periodos en los cuales el paciente se encuentra totalmente libre de síntomas. Estas características lo distinguen claramente del vómito crónico en donde el niño tiende a experimentar un patrón diario de vómitos.

Prevalencia

Su incidencia exacta es desconocida, pero se cree que ha aumentado en los últimos 15 años, aunque este supuesto parece más consecuencia de su mejor reconocimiento, afectando al 1,9% de los niños en edad escolar es algo más frecuente en las niñas (55%) que en los niños (45%). La edad

media de debut es 5,2 años y la de diagnóstico de 7,8 años⁽²¹⁾. Se han descrito también en personas adultas y con carácter familiar^(22,23).

Etiopatogenia

Li considera que los vómitos cíclicos son idiopáticos en el 88% de los casos⁽²⁴⁾. El síndrome suele aparecer asociado a migraña (81%). En el 7% de los casos se ha encontrado una anomalía gastrointestinal y en el 5% de los casos, una etiología extraintestinal.

Este síndrome ha permanecido como un desorden de vómitos episódicos de patogénesis desconocida desde que fue descrito en francés por Hebergen (1806) y en inglés por Gee (1882).

Migraña, CVS y mecanismos relacionados

Muchos consideran el CVS como un equivalente de la migraña, porque ambos cuadros comparten muchos rasgos (Whitney⁽²⁵⁾, Farquar⁽²⁶⁾). CVS y migraña son episódicos, con episodios desencadenados por estrés o excitación, o comienzan durante la noche o primeras horas de la mañana. Además, comparten algunas características fisiológicas. El sistema nervioso autónomo se considera mediador de síntomas clave (palidez, letargia, salivación), comunes a ambos trastornos. Se ha encontrado una historia familiar positiva de migraña más frecuentemente en niños con CVS (Pfau⁽²⁷⁾, Anderson⁽²⁸⁾, Li⁽²⁹⁾), y se ha observado una respuesta positiva a la terapia antimigrañosa respecto al subgrupo de CVS no migrañoso.

Whitney⁽²⁵⁾, en 1898, reconoció una conexión potencial entre migraña y CVS. La relación entre CVS y migraña estaba basada en el solapamiento de las características clínicas, la ocurrencia de ambos desórdenes en el mismo niño y la historia familiar de migrañas. Cinco décadas más tarde, Farquar⁽²⁶⁾, en 1915, acuñó el término migraña abdominal para identificar a un grupo de niños con otra variante de migraña manifestada primariamente por episodios de dolor abdominal recurrente. Basados en la historia familiar y en la respuesta terapéutica, la literatura más reciente refuerza la ligazón con la migraña. Pfau y col.⁽²⁷⁾ encontraron una historia familiar positiva de migraña más frecuentemente en niños con CVS (71% vs 14%) comparada con niños con vómitos crónicos y encontraron que el 75% respondieron a la profilaxis migrañosa con el cese de los episodios. Similarmente, Anderson y col.⁽²⁸⁾ encontraron que 83% y 91% de su cohorte con CVS respondieron al tratamiento antimigrañoso profiláctico con ciproheptadina y amitriptilina. Li y col.⁽²⁹⁾ comunicaron que aquellos con CVS que tenían los criterios de CVS asociado a migraña (historia familiar positiva, subsecuente desarrollo de cefaleas migrañosas o ambos tenían doble proporción de respuestas positivas (79% vs 36%) a la terapia antimigrañosa respecto al subgrupo de CVS no migrañoso.

Hay otras evidencias fisiológicas de que CVS y migrañas comparten algunas características fisiológicas. El sistema nervioso autónomo se considera mediador de síntomas clave (palidez, letargia y salivación) comunes a los niños con migraña. Meossi y col.⁽³⁰⁾ han hallado respuestas barorreflejas (rit-

mo cardiaco disminuido) a los cambios posturales en niños con dolor abdominal periódico, vómitos y cefaleas comparados con sujetos control; se ha comunicado una mayor respuesta simpática a los cambios posturales en niños con CVS y adultos con cefalea migrañosa comparados con sujetos adultos control; y se ha descrito un predominio adrenérgico sobre el parasimpático colinérgico en niños con CVS entre episodios comparados con el encontrado en sujetos normales⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Los potenciales evocados visuales presentan alteración en niños con VCS, migraña abdominal y cefalea migrañosa respecto a controles sanos. También se ha observado alteración del flujo sanguíneo cerebral en adultos con migraña; Oki y col.⁽³¹⁾ han documentado hipoperfusión bitemporal interictal mediante estudio tomográfico de emisión de positrones en un niño con CVS.

Hay paralelismo en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo neural y vascular que ayuda a soportar las similitudes entre CVS, migraña abdominal y cefalea migrañosa. Se sospecha que las perturbaciones autonómicas son importantes en la cascada fisiopatológica.

Diversos senderos potenciales cerebro-intestinales pueden jugar un papel en la etiología y patogénesis del CVS, incluyendo la migraña, los cuales tienen vertientes neurógenas, mitocondriales, en los canales iónicos y aspectos hormonales; el estrés, que incluye descarga hipotalámica y aumento del factor liberador de la corticotropina, CRF, e histamina; y una disfunción autonómica, que tiene aspectos cardiovasculares y gastrointestinales. Cada vía podría actuar separada o más probablemente interrelacionarse en rutas patofisiológicas. Se ha intentado integrarlas en un esquema cerebro-intestinal.

Los eslabones clínicos y fisiológicos entre migraña y CVS son extensos, es pertinente revisar algunos de los mecanismos conocidos en la migraña que se puedan relacionar con CVS. Welch⁽³²⁾ ha estudiado las alteraciones electrofisiológicas regionales y metabólicas celulares que producen hiperexcitabilidad neuronal postsináptica en la migraña. La excitabilidad cerebral puede resultar de una disfunción celular a través de al menos dos mecanismos identificados: producción reducida de energía mitocondrial y concentración de cationes divalentes intracelulares alterada.

La migraña clásica con áura parece resultar de un metabolismo de energía alterado en la corteza cerebral. La migraña clásica también aparece en el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus)⁽³³⁾.

Fluctuaciones en las hormonas femeninas y el estrés también juegan un papel modulador en la hiperexcitabilidad cerebral. Las migrañas menstruales se cree son desencadenadas por una caída precipitada de los niveles de estrógenos justo antes del inicio de la menstruación⁽³⁴⁾. Estos mecanismos probablemente se aplican a CVS así como a la migraña. En el síndrome de MELAS, la migraña y el CVS ocurren presumiblemente causados por el mismo defecto en la cadena respiratoria mitocondrial. Soporte indirecto de la presencia de defectos mitocondriales sutiles deriva de que, en el 89% de los niños con CVS, las migrañas se encontraban sólo en la línea materna⁽²⁹⁾.

Las alteraciones de los canales iónicos han sido asociadas con fenómenos episódicos, ha sido propuesto que estos defectos podrían causar CVS también. La migraña con hemiplejía producida por una alteración del canal del ión calcio presta apoyo indirecto a esta posibilidad. Paralelo a las migrañas menstruales, la respuesta de CVS catamenial a dosis bajas de estrógenos sugiere que la disminución menstrual de estrógenos está también implicada. No obstante, el mecanismo preciso por el cual las perturbaciones electrofisiológicas, los gradientes de iones y hormonas, resultan en vómitos es desconocido.

Pueden existir otros eslabones entre el metabolismo de la energía y CVS. Los desórdenes de la oxidación de ácidos grasos tales como el déficit de acyl-CoA deshidrogenasa están asociados con un cuadro similar al de Reye con crisis metabólicas, hipoglucemia, hiperamonemia y vómitos graves. Es posible que una oxidación defectuosa de los ácidos grasos en un niño expuesto al estrés del ayuno pudiera resultar en hiperexcitabilidad en áreas que afectan a la cascada del vómito⁽³⁵⁾.

Respuesta al estrés del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y CVS

La respuesta al estrés del eje HPA parece jugar un papel importante en la fisiopatología del CVS. El estrés de las infecciones, el psicológico y el físico, se han identificado como precipitantes de los episodios de CVS. Una activación excesiva del eje HPA ha sido documentada por Wilfe, Sato y Pasrich en niños y adultos con CVS. El cuadro descrito por Sato incluye CVS, letargia profunda e hipertensión que ocurre sólo en los episodios de CVS. Los niveles de corticotropina (ACTH) y cortisol aumentan justo antes del episodio, acompañados de un incremento subsecuente de hormona anti-diurética (ADH) y prostaglandina E₂ y catecolaminas séricas y urinarias. La secreción de otras hormonas hipotalámicas (gonadotropina y hormona liberadora de tirotrópina) permanecen sin cambios. La exagerada liberación de ADH y catecolaminas puede justificar la hipertensión y la retención de fluidos.

Situado encima de la cascada del estrés, el CRF hipotalámico puede inducir la secreción pituitaria de ACTH, de cortisol y catecolaminas por la adrenal.

Disfunción autonómica

La disfunción del sistema nervioso autónomo puede jugar bien un papel central o auxiliar en la expresión clínica del CVS. Muchos de los síntomas de CVS incluyendo palidez, rubor, fiebre, letargia, exceso de salivación, vómitos y diarrea están mediados por el sistema nervioso autónomo. Aunque palidez y salivación pueden no específicamente acompañar a náusea y vómito, el eslabón entre CVS y disfunción autonómica puede ser más específico. En un ejemplo extremo, la disautonomía familiar de Riley-Day puede manifestar episodios separados de vómitos, resultado de una dismotilidad gastrointestinal intermitente de alta intensidad.

Se ha estudiado la función simpática y colinérgica en pacientes con CVS, encontrándose que la respuesta simpática de vasoconstricción al frío y a la postura era menor en

pacientes con CVS⁽³⁶⁾. También se han encontrado estudios de inclinación anormales que muestran taquicardia postural o síncope vasodepresor; y reflejo axónico pseudomotor postganglionar anormal en niños con CVS, resultados compatibles con una neuropatía autonómica⁽³⁷⁾.

Datos preliminares sugieren la presencia de una disritmia que puede ser detectada indirectamente por electrogastrograma entre episodios cuando el niño está bien. En soporte de este mecanismo, Vaderhoof y col han utilizado, eficazmente, bajas dosis de eritromicina, un análogo de la motilina que incrementa la motilidad intestinal, para prevenir los episodios de vómitos.

A día de hoy, hay todavía muchas preguntas. No se conoce todavía si estas perturbaciones autonómicas son reproducibles y si están temporalmente reguladas por centros superiores o son características del sistema autónomo. Se desconoce, también, si estos fenómenos están simplemente enlazados a náusea y vómito, o si ellos indican una susceptibilidad específica a este desorden.

Modelo patofisiológico

Ningún modelo patofisiológico abarca las tres vías y explica las manifestaciones clínicas de CVS. Usando un modelo de migraña abdominal y cefaleas migrañosas, pues ambos pueden asociarse con CVS, se sospecha que CVS es un desorden cerebro-intestinal de origen central. Las alteraciones del metabolismo mitocondrial o los defectos de los canales iónicos podrían realzar la susceptibilidad al estrés. De ser así, ¿qué neuropeptidos trasladan la despolarización cortical a través del centro eferente del vómito o vía del postulado CRF?, permanecen desconocidos. También, es desconocido si la autoperpetuación del episodio, una vez desencadenado, ocurre centralmente como en una migraña o periféricamente, quizás realzado por una hiperreactividad simpática.

Sintomatología clínica

Samuel Gee captó agudamente las tres principales características del síndrome de vómitos cíclicos en 1882: recurrentes, separados, estereotípicos y permaneciendo completamente bien entre los ataques. El dato patognomónico de la clínica y de los criterios diagnósticos es el patrón cíclico de los vómitos, explosivo pero episódico (Tabla III). Basados en el patrón temporal se puede distinguir a los niños con un patrón de vómitos cíclicos de otro con vómitos crónicos⁽³⁸⁾. El niño vomitador cíclico tiene un patrón intenso pero intermitente (pico de intensidad 4 vómitos por hora y 2 episodios por semana), mientras que el vomitador crónico tiene un patrón de vómitos de bajo grado pero casi diario (< 4 vómitos por hora y > de dos episodios por semana). Estos dos grupos difieren en gravedad y síntomas clave. El grupo cíclico requiere rehidratación intravenosa más a menudo y tiene una prevalencia incrementada significativa de cefalea migrañosa, cefalea y fotofobia en la familia. Entre los niños con un patrón cíclico los desórdenes no gastrointestinales como trastornos neurológicos (incluyendo migraña abdominal), endocrinos y metabólicos predominan sobre los desórdenes gastrointestinales en una proporción de 5 a 1; por

TABLA III. Criterios diagnósticos de consenso del síndrome de vómitos cíclicos.

a) Criterios diagnósticos esenciales

- Episodios de vómitos graves, recurrentes y separados
- Intervalos variables de salud normal entre episodios
- Duración de horas a días de los episodios de vómitos
- Causa no aparente de vómitos (pruebas negativas de laboratorio, radiológicas y endoscopias)

b) Criterios de soporte diagnóstico

1^{er} Patrón:

- Estereotípico: cada episodio es similar en su momento de inicio, intensidad, duración, frecuencia, síntomas asociadas y signos en cada individuo
- Autolimitado: los episodios se resuelven espontáneamente si no se tratan

2^o Síntomas asociados:

- Náusea, dolor abdominal, cefalea, mareo, fotofobia y letargia

3^o Signos asociados:

- Fiebre, palidez, diarrea, deshidratación, sialorrea, aislamiento

otra parte, entre los niños con un patrón vomitador crónico, los trastornos gastrointestinales (esofagitis péptica) predominan sobre los no gastrointestinales en una proporción de 7 a 1.

Puede estar precedido por un pródromo de corta duración, aproximadamente de una hora a hora y media de duración sin aura visual, que se manifiesta en forma de náuseas, palidez, letargia y anorexia, seguidas a continuación del cuadro de vómitos en toda su expresión. El vómito es típicamente proyectivo (50%) y puede contener bilis, moco y sangre debido a la herniación retrograda del cardias, y aunque con menor frecuencia a un síndrome de Mallory-Weiss.

El vómito en sí mismo adopta una sorprendente intensidad, con un promedio de 6 emesis/hora una vez cada 10 minutos y un total de 15 emesis o más por episodio.

El niño/a adopta una actitud que ha sido definida como "coma consciente": prefiere el ambiente oscuro y tranquilo, se niega a hablar y los ruidos, olores, etc, le molestan y le provocan vómitos. También es frecuente el rechazo a tragar la saliva, expulsándola constantemente a una toalla o recipiente. Por el contrario, otros niños ingieren grandes cantidades de líquidos para aliviar la sensación de pirosis y dolor retroesternal o se provocan el vómito buscando el alivio momentáneo que sigue a cada emesis.

La duración de cada episodio es variable, de 3-4 horas a 3-4 días, y es llamativo el hecho de que muchos pacientes perciben la finalización del cuadro, expresándolo, "como ya no vomito más, ya puedo comer".

Los síntomas autonómicos son frecuentes, especialmente la letargia y la palidez.

Entre los síntomas digestivos además del vómito (100%), presentan dolor abdominal (80%), arcadas (76%) y náuseas (72%). La presencia de estos síntomas no establece si el órgano diana primario es el cerebro o el aparato digestivo.

TABLA IV. Síndrome de vómitos cíclicos asociados a migraña.

- Dolor abdominal recurrente grave que interfiere con las actividades diarias normales
- Las crisis de dolor duran más de una hora
- Se asocia a palidez, anorexia, náuseas, vómitos
- Resolución completa del dolor entre los ataques
- Historia familiar de migraña craneal o posterior desarrollo de cefalea migrañosa

Los síntomas neurológicos están presentes en menos de la mitad de los pacientes, por lo que no sustentarían plenamente la hipótesis de la relación entre la migraña y el SVC. Tales síntomas están liderados por las cefaleas (40%), fotofobia (32%) y fonobia (28%).

Dos tercios de los pacientes pueden identificar un desencadenante próximo como el estrés psicológico tanto positivo (cumpleaños, fiestas, vacaciones, viajes etc.) como negativos problemas familiares, escolares, etc.; el estrés físico, ansiedad, infecciones respiratorias, sinusitis crónica, atracones, ingesta de alimentos específicos (chocolate, quesos, glutamato). En ocasiones se aprecia un perfil de personalidad determinado mostrándose como niños/niñas muy inteligentes, perfeccionistas e intolerantes^(23,24,39,40).

Diagnóstico

El vómito no es un síntoma específico y el vómito cíclico es un cuadro complejo que puede ser consecuencia de un problema de cualquier órgano importante del organismo. Aunque se han hecho intentos para asegurar el diagnóstico mediante una descripción y definición detallada, no hay ningún test específico que permita precisar el diagnóstico del CVS y esta etiqueta puede utilizarse solamente después del paso del tiempo y de la exclusión de otras enfermedades.

La aplicación de los criterios diagnósticos, discutidos en el primer simposio internacional sobre el síndrome de los vómitos cíclicos realizado en Londres en 1994, es de gran ayuda (Tabla III).

El padecimiento por lo menos de 3 episodios, la ausencia de síntomas entre cada uno y la repetición del cortejo sintomático en cada uno de ellos son muy orientativos.

Hay un notable solapamiento entre el CVS, y la migraña abdominal y craneal. Parece probable que la mayor parte de los vómitos cíclicos son una forma de migraña en la infancia y adolescencia si bien la evidencia es circunstancial. La prevalencia de migraña en niños con el CVS (21%) es el doble que en la población pediátrica general (10,6%); también la prevalencia del CVS en niños con migraña (3,8%) es el doble que en la población general (1,9%). Además, hay hechos clínicos comunes entre estas entidades como son el modo de presentación, desencadenantes, la mejoría de las crisis, el buen estado de salud entre cada episodio, la asociación de síntomas gastrointestinales y sensoriales, las alteraciones vasomotoras durante los episodios y la prevalencia significativamente más alta de migraña entre los familiares de primer grado de los niños con el CVS⁽³⁰⁾ (Tabla IV).

TABLA V. Estudios diagnósticos iniciales en niños con síndrome de vómitos cíclicos.

Análisis de sangre

- Hemoglobina, fórmula y recuento
- Proteína C reactiva
- Electrolitos, creatinina y glucosa
- Test de función hepática
- Enzimas pancreáticas
- Test de embarazo

Orina y heces

- Análisis de orina, anormales, sedimento y urocultivo
- Sangre oculta en heces y estudio microscópico

Estudios radiológicos

- Ecografías hepática, biliar, pancreática y renal
- Estudios de contraste del tracto gastrointestinal superior y del intestino delgado
- Resonancia magnética cerebral

Endoscopia

- Esófago-gastro-duodenoscopia
- Colonoscopia con ileoscopia

No hay ninguna prueba específica para hacer el diagnóstico del CVS, por lo tanto no hay que olvidar nunca la posibilidad de patologías serias como su desencadenante ya que puede haber una enfermedad subyacente en uno de cada ocho pacientes, por lo que hay que prestar atención a signos y síntomas de alarma como cefaleas intensas, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal localizado, pérdida de peso, empeoramiento progresivo, episodios prolongados que requieren hospitalizaciones repetidas, cambios en el patrón de los síntomas o ante el fracaso de cualquier tratamiento (Tabla VI).

Durante el episodio se debe realizar hemograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma, amilasa, gasometría capilar, pruebas hepáticas. Despistaje de enfermedades metabólicas ante la mínima sospecha. Los estudios de imagen (gastroduodenal y tránsito intestinal, ecografía abdominal, TAC, RNM, endoscopia, etc., se valoran y pondrán en práctica cuando haya signos de alerta (Tabla V).

Se ha valorado qué actitud es más efectiva en el diagnóstico del CVS: una evaluación diagnóstica completa, un tratamiento empírico con terapia antimigrañosa durante dos meses o un estudio gastrointestinal de intestino delgado más un tratamiento empírico con medicación antimigrañosa durante dos meses. Parece ser que un estudio radiológico de intestino delgado seguido de un tratamiento empírico antimigrañoso es el enfoque más efectivo en relación al coste en el tratamiento inicial del CVS. No obstante, la presencia de hematemesis, vómitos biliosos, cefalea persistente, dolor en el flanco o acidosis deben sugerir al clínico un trastorno subyacente y realizar una evaluación antes de finalizar los dos meses de tratamiento de prueba⁽⁴¹⁾.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del CVS es clínico, basado en tres criterios principales de la historia clínica: tres o más episodios sepa-

rados de vómitos, seguidos de una completa normalidad clínica, y un estereotipado patrón de inicio, duración y síntomas. Otras cuestiones diagnósticas útiles relativas a los síntomas asociados, a la historia familiar de migrañas y a la intensidad de los vómitos (Tablas I y III). No obstante, porque CVS puede ser simulado por numerosos trastornos que afectan a una amplia variedad de sistemas, por criterio es un diagnóstico por exclusión. Incluso cuando el diagnóstico haya sido establecido, es esencial que el médico deba aproximarse a cada nuevo ataque con la mente abierta de un investigador, más que con la actitud complaciente de “justo otro ataque”⁽⁴²⁾. Muchos de los trastornos que son difíciles de distinguir del CVS en la clínica son un riesgo vital si el diagnóstico es demorado o no se realiza.

Los vómitos episódicos pueden ser el resultado de desórdenes muy heterogéneos (Tabla VI). Las tres categorías más importantes fueron enfermedades gastrointestinales, enfermedades extraintestinales e idiopáticas. A menudo (41%) hay una comorbilidad (esofagitis péptica) que, basados en la falta de respuesta a la terapia antiemética (antagonistas H₂), es incidental al cuadro de CVS idiopático.

Entre las enfermedades gastrointestinales, las lesiones más graves fueron rotación del intestino delgado, apendicitis, duplicación quística, obstrucción del intestino delgado por bridas, enterocolitis de Hirschsprung, quiste del colédoco, colelitiasis y discinesia vesicular. La complicación más seria es vólvulo con necrosis intestinal.

Entre las enfermedades extraintestinales se pueden encontrar trastornos neuroquirúrgicos, otorrinolaringológicos y lesiones urológicas, incluyendo neoplasias subtentoriales, malformaciones de Chiari, *shunts* ventrículo-peritoneales no funcionantes, sinusitis crónica e hidronefrosis aguda por obstrucción urétero-pélvica. Estos desórdenes son diagnosticados mejor con pruebas de imagen craneal (CT o MRI) y con ecografía renal. Otros trastornos no quirúrgicos posibles son mitocondriopatía, enfermedad de Addison, porfiria intermitente aguda y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Aunque las causas psicológicas, como alteración de las relaciones padre e hijo, bulimia, Münchhausen por poderes han sido propuestos, este tipo de psicopatología parece ser raro.

Los análisis de orina y sangre para descartar trastornos metabólicos, endocrinos y viscerales es aconsejable realizarlos durante los episodios, porque el resultado puede ser normal durante los intervalos sanos. Un test de *screening* positivo (ácido láctico sérico o aciduria dicarboxílica urinaria altos) debe conducir a un test más específico (perfil de acilcarnitina, de acilglicina, análisis de las mutaciones para síndrome de MCAD y MESLAS). Otros test definitivos incluyen endoscopia (lesión péptica), CT de senos (sinusitis crónica), radiografía de intestino delgado (malrotación), ecografía renal (uropatía obstructiva) y CT o MRI craneal (Chiari, malformación o tumor). Parece ser que evaluando aquellos con episodios más graves y refractarios (más de 3 por día), con síntomas atípicos (dolor lateral abdominal) o con cambios en los síntomas (náuseas persistentes) se obtiene una mayor probabilidad de diagnósticos etiológicos.

TABLA VI. Diagnóstico diferencial del síndrome de vómitos cíclicos.

Gastrointestinal

- Enfermedad ulcerosa péptica, incluyendo esofagitis
- Obstrucción intermitente del intestino delgado
- Pseudoobstrucción intestinal crónica e idiopática
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndromes de malabsorción
- Malrotación
- Enfermedades hepato biliares
- Pancreatitis
- Apendicitis

Renal

- Hidronefrosis
- Nefrolitiasis
- Infección del tracto urinario

Neurológico

- Tumor cerebral con incremento de la presión intracraneal
- Disautonomía familiar
- Epilepsia abdominal
- Endocrino
- Enfermedad de Addison
- Diabetes mellitus

Metabólico

- Acidemias orgánicas
- Aminoaciduria
- Trastornos del ciclo de la urea
- Porfiria intermitente aguda
- Desórdenes de la oxidación de los ácidos grasos
- Desórdenes mitocondriales

Otros

- Embarazo
- Münchhausen por poderes
- Ansiedad, depresión

Pronóstico

La historia natural del síndrome en la mayoría de los casos es hacia la desaparición de los síntomas en la medida en que el niño crece, lo que es un hecho, alrededor de la preadolescencia y de la adolescencia precoz, pero hay muchos niños (28%) en los que ha desaparecido el cuadro de vómitos, pero desarrollan una migraña. En un seguimiento de 26 niños con CVS, 15 niñas y 1 niño, hasta la adolescencia se observó que un 46% habían sufrido migraña, 27% de forma habitual y 19% previamente, en contraste con el 12% de la población control⁽⁴³⁾, la proporción aumenta con el paso del tiempo. Cerca de un tercio de los pacientes continúan sufriendo ataques de vómitos cíclicos después de la adolescencia. Es pues inapropiado considerar el CVS como un trastorno pediátrico que desaparece en la pubertad o durante la adolescencia. No sólo los pacientes tienden a desarrollar cefaleas, sino que muchos continúan padeciendo vómitos episódicos⁽⁴³⁾.

Tratamiento

Dado que la fisiopatología es desconocida, la falta de ensayos terapéuticos controlados y la existencia de una respues-

TABLA VII. Tratamiento del síndrome de vómitos cíclicos.

Medicación (vía y dosis)	Objetivo (mecanismo)
Medidas de soporte	
Suero salino fisiológico, suero glucosado, cloruro potásico, i.v.	Tratamiento de la deshidratación, enfermedad de Addison, alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos
Difenhidramina i.v., 1.25 mg/kg/6 h	Sedación, antiemesis
Clorpromacina v.o./i.v.:1-2 mg/kg/día	Sedación, antiemesis
Lorazepam i.v., 0,05-0,1 mg/kg/6 h	Sedación, ansiólisis, antiemesis
Terapias abortivas (si menos de 1 episodio/mes, administrado al principio del episodio)	
Ondansetrón i.v. 0,15-0,2 mg/kg, cada/4-6 h.	Antiemesis (antagonista 5HT ₃)
Sumatriptán nasal 20 mg (si >40 kg)	Antimigrañoso (5HT _{1D} agonista)
Tratamiento preventivo (si más de 1 episodio/mes, dosis diaria)	
Amitriptilina 0,21-3,4 mg/kg	Antimigrañoso
Ciproheptadina 0,1- 0,3 mg/kg/día, cada 6-8 horas	Antimigrañoso
Eritromicina 20 mg/kg/día	Procinético
Fenobarbital 2-3 mg/Kg/día	Antimigrañoso, antiepiléptico
Propranolol: 0,5-1 mg/Kg/día	Antimigrañoso

ta placebo alta, el tratamiento de la SVC, sigue siendo empírico y tiene diferentes ejes (Tabla VII)⁽⁴⁴⁾:

- Abortar si es posible la crisis.
- Mejorar de forma sintomática los episodios que no puedan ser abortados.
- Prevenir los episodios en la fase prodrómica.
- Tratamiento profiláctico para reducir la frecuencia de las crisis.

El tratamiento de los episodios lleva consigo medidas de soporte que dependen del estado clínico del niño que debe descansar en una habitación tranquila, a oscuras, para evitar la sobrestimulación que puede actuar como un factor desencadenante. Hay que utilizar una solución hidroelectrolítica con glucosa al 10%, que puede tener una eficacia del 42%, cuya cantidad depende del grado de deshidratación si existe.

Se recomienda la utilización del ondansetrón, que bloquea los receptores serotoninérgicos 5HT₃ por vía IV, para el tratamiento de las náuseas y de los vómitos a la dosis de 0,15-0,3 miligramos/kg cada 4-6 horas. Si los vómitos persisten, se puede emplear el lorazepam, a la dosis de 0,05 a 0,2 miligramos/kg/dosis cada 6 horas. Esta benzodiazepina une a sus propiedades sedantes y ansiolíticas un efecto antiemético notable. Los neurolepticos, como la clorpromacina, parecen menos eficaces además del riesgo de producir reacciones extrapiramidales, pero se pueden utilizar a la dosis de 1 mg/kg/día, cada 6 horas, por vía IV según respuesta clínica. La esofagitis péptica y la disfagia pueden prevenirse con la utilización de ranitidina, a la dosis de 4-5 mg/kg/día o de omeprazol, a la dosis de 1-3 mg/kg/día, ambos medicamentos se pueden utilizar por vía IV a dosis similares. Los dolores abdominales responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos por vía oral o IM. Puede haber una secreción inadecuada de hormona antidiurética, que precisa el tratamiento adecuado.

Si el paciente reconoce los pródromos, hay una historia familiar de migraña, y cumple los criterios diagnósticos del SVC asociados a migraña o el síndrome clásico y son capaces de tomar y retener la medicación oral, pueden intentar abortar la crisis tomando un antiemético como el ondansetrón o lorazepam un protector gástrico como la ranitidina o el omeprazol a las dosis indicadas, así como ibuprofeno, para mitigar los dolores abdominales. También se ha utilizado el sumatriptán, un antagonista 5HT por vía intranasal o subcutánea⁽³⁹⁾.

La fase de recuperación puede durar de minutos a días y muchos pacientes reconocen el final del episodio y piden comer. Aun así, la tolerancia hay que hacerla de forma cuidadosa y sin prisa para evitar recurrencias.

Los pacientes con episodios frecuentes, graves y prolongados, o cuando a pesar de que los ataques se presentan menos de una vez al mes o son moderados, o haya fracasado el tratamiento abortivo, pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico⁽⁴⁵⁾.

Los medicamentos utilizados para la profilaxis de los episodios son la amitriptilina, la ciproheptadina, el propranolol, antiepilépticos, como el fenobarbital, la flunarizina y los procinéticos. En los pacientes con antecedentes de migraña está indicado empezar con un agente antimigrañoso.

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico cuyo mecanismo de acción como antimigrañoso no está muy claro, se da a la dosis de 0,2-3,4 mg/kg/día. El aumento de dosis debe ser progresivo, así como la suspensión. Como efectos secundarios se describen la sedación y la ganancia ponderal por estimulación del apetito⁽²²⁾.

La ciproheptadina tiene diversos efectos mediante su acción antihistamínica y antiserotonina, además tiene acciones sedantes y anticolinérgicas. Como efectos adversos se mencionan la ganancia de peso por su acción estimulante

del apetito. Se da a la dosis de 0,1-0,3 mg/kg/día, (rango total de dosis [10-200 mg])⁽⁴⁶⁾.

El betabloqueante propranolol se da como efectivo a la dosis de 0,5-1mg/kg/día. Hay que vigilar la tensión arterial⁽³⁹⁾.

Otros medicamentos que se han utilizado son el fenobarbital, a la dosis de 2-3 g/kg/día.

La flunarizina, un calcio antagonista no selectivo, con una eficacia reconocida en la profilaxis de la migraña y, dada la relación de ésta con el SVC, se ha utilizado con éxito como profiláctico, a la dosis de 5 mg/día⁽²¹⁾.

La eritromicina, cuando se sospecha un trastorno de la motilidad gastrointestinal (20 mg/kg/día/oral)⁽³⁹⁾.

La L-carnitina, también se ha mostrado eficaz como profiláctica, aun teniendo los pacientes niveles normales de este cofactor implicado en el transporte de los ácidos grasos a través de las membranas mitocondriales celulares y el éxito de la L-carnitina en disminuir la frecuencia de los episodios, estaría en la compensación de los requerimientos altos debido a un *turnover* incrementado en un subgrupo de estos pacientes. La dosis recomendada es la de 50 mg/kg/día.

RESUMEN

El vómito es un síntoma común en pediatría. Es un proceso reflejo que consiste en la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca. Consta de 3 fases: náusea, arcada y vómito. El acto del vómito está bajo el control del centro del vómito, un área específica del sistema nervioso central, integrado por el núcleo solitario y una porción adyacente a la formación reticular lateral. La etiología es variada y depende de la edad. Hay vómitos psicógenos por estrés, por causas digestivas funcionales, malformativas y obstructivas. También, las infecciones, enfermedades neurológicas, trastornos tóxicos, metabólicos y hepáticos causan vómitos. La clínica depende de la causa, que suele estar relacionada con la edad. Una buena historia clínica, una exploración minuciosa, junto con los exámenes complementarios precisos ayudan a establecer un diagnóstico adecuado del origen del vómito.

El síndrome de los vómitos cíclicos es un trastorno gastrointestinal funcional frustrante y desconcertante cuya etiología no es del todo conocida, estando emparentado con la migraña y con alteraciones del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. El síntoma fundamental es el vómito de presentación súbita, y a veces violenta, en forma de episodios recurrentes y estereotipados. El patrón de los vómitos nada tiene que ver con el de los vómitos crónicos. La duración de cada episodio, en los que puede haber factores desencadenantes conocidos de diversa índole, es variable y cada uno de ellos está separado por períodos en los cuales el paciente está libre de síntomas. El padecimiento de 3 ó más episodios orientan el diagnóstico. Su reconocimiento es de gran interés para no realizar pruebas innecesarias. La presencia de hematemesis, vómitos biliosos, cefalea persistente, dolor en flanco o acidosis deben sugerir un trastorno subyacente. En su tratamiento se utilizan medidas abortivas cuando el paciente es capaz de identificar un precipitante, tratamiento del episodio en sí y tratamiento profiláctico cuando los

episodios son graves o muy frecuentes. El pronóstico es bueno, si bien cierto número de pacientes desarrollan con el tiempo una migraña.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev.* 1953; 5: 193-230.
2. You CH, Chey WY. Study of electromechanical activity of the stomach in humans and in dogs with particular attention to tachygastric. *Gastroenterology.* 1984; 86(6): 1460-8.
3. Lumsden J, Holden WS. The act of vomiting in man. *Gut.* 1969; 10: 173-9.
4. Johnson HD, Laws JW. The cardia in swallowing, eructation, and vomiting. *Lancet.* 1966; 2(7476):1268-73.
5. Dodge JA, Karim AA. Induction of pyloric hypertrophy by pentagastrin. An animal model for infantile. *Gut.* 1976 Apr; 17(4): 280-4.
6. Moroz SP, Beiko P. Relationship between lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin concentration in the newborn infant. *J Pediatr.* 1981; 99: 725-8.
7. Rode H, Cywes S, Davies MR. The phreno-pyloric syndrome in symptomatic gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg.* 1982; 17(2): 152-7.
8. McLellan DL, Park DM. Failure to vomit in hereditary ataxia. Report of a family. *Neurology.* 1973; 23: 725-8.
9. Miller AD, Wilson VJ. 'Vomiting center' reanalyzed: an electrical stimulation study. *Brain Res.* 1983; 270(1):154-8.
10. Andrews PLR, Hawthorn J. The neurophysiology of vomiting. *Clin Gastroenterology* 1988; 16: 561-568.
11. Darling DB, Fisher JH, Gellis SS. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in infants and children: analysis of the incidence in North American children. *Pediatrics* 1974; 54: 450-5.
12. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata. *Neurochem Int.* 1985; 7: 191-211.
13. Vera R, Martínez M, Salgado E, Láinez N, Illarramendi JJ, Albi-stur JJ. Treatment of emesis induced by chemotherapy. *An Sist Sanit Navar.* 2004; 27 Suppl 3: 117-23.
14. Davis CJ, Harding RK, Leslie RA, Andrews PLR. The organization of vomiting as a protective reflex: a commentary on the first day's discussion. En: Davis CJ, Lake-Bakaar GV, Grahame-Smith DG, eds. *Nausea and vomiting: mechanisms and treatment.* Berlin: Springer-Verlag; 1986.
15. Carré JJ. Clinical significance of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child.* 1984; 59: 911-12.
16. Khurana RK, Nicholas EM. Head-up tilt table test: how far and how long? *Clin Auton Res.* 1996; 6: 335-41.
17. LeBlanc J, Cote J, Jobin M, Labrie A. Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. *J Appl Physiol.* 1979; 47: 1207-11.
18. Khurana RK. Valsalva ratio: a non-invasive and quantifiable test of vagal function. *Trans Am Neurol Assoc.* 1981; 106: 107-9.
19. Heberden W. Commentaries on the history and cause of diseases: the late sequelae of recurrent vomiting in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1974; 16: 15-22.
20. Gee S. On fitful or recurrent vomiting. *Saint Bartholomew's: Hospital Rep;* 1882. p.1-6.
21. Faucher S, Heuzey MF, Rouyer V, Mouren Simeón M. À propos du syndrome des vomissements cycliques. *Archives de Pédiatrie.* 2003; 10:385-391.

22. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, and Feldman EJ. Cyclic vomiting syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Medicine*. 2005; 3: 20.
23. Barrio Merino A. Síndrome de vómitos cíclicos. *An Esp Pediatr* 2002;56:151-64. 51.Li BUK. Proceedings of the international scientific symposium on cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 21: S1-62.
24. Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32(3):997-1019.
25. Whitney HB. Cyclic vomiting: A brief review of this affection as illustrated by a typical case. *Arch Pediatr*. 1998; 15: 839-845.
26. Farquar HA: abdominal migraine in children. *BMJ*. 1956; 1: 1082-1085.
27. Pfau BT, Li BUK, Murria RD, et al. Differentiating cyclic vomiting from chronic vomiting patterns in children: Quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics*. 1996; 97:364-368.
28. Anderson J, Lockhart J, Sugerman K, et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics*. 1997; 100:977-981.
29. Li BUK, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr*. 1999; 134: 567-72.
30. Meossi C, Domenico R, Saponati G, et al: Autonomic neural functioning in children with the periodic syndrome. *Pediatrica medica e Chirurgica*. 1993; 15: 361-365.
31. Oki J, Miyamoto A, takahaski S, et al. Cyclic vomiting and elevation of creatinine kinase associated with bitemporal hypoperfusion and EEG abnormalities: A migraine equivalent? *Brain Dev*. 1998; 20: 186-189.
32. Welch KMA. Scientific basis of migraine: Specualtion on the relationship to cyclic vomiting. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 26S-30S.
33. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA Leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990; 348: 651-653.
34. Welch KMA, Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine: A review and hipothesis. *Cephalalgia*. 1984; 4:227-236.
35. Rinaldo P: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders and cyclic vomiting síndrome. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 97S-102S.
36. D Rashed H, Abell TL, Familoni BO, Cardoso S. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(8 Suppl): 74S-78S.
37. Chelimsky TC, Chelimsky GG. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44(3): 326-30.
38. Li BU, Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(8 Suppl): 13S-18S.
39. Li BU. K. and Balint JP. Cyclic Vomiting Syndrome: Evolution in our Understanding of a Brain-Gut Disorder. *Advances in Pediatrics*. 2000; 47: 117-160.
40. Ertekin V, Ayse M and Altinkaynak S. Prevalence of Cyclic Vomiting Syndrome in a Sample of Turkish School Children in an Urban Area. 2006; 40: 896-898.
41. Olson AD, Li BU. The diagnostic evaluation of children with cyclic vomiting: a cost-effectiveness assessment. *J Pediatr*. 2002; 141(5): 724-8.
42. Forbes D. Differential diagnosis of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 21 Suppl 1: S11-4.
43. Dignan F, Symon DN, AbuArafeh I, Russell G. The prognosis of cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child*. 2001; 84(1): 55-57.
44. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, Feldman EJ. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med*. 2005; 3: 20.

Dolor abdominal agudo y crónico: orgánico, funcional y psicosomático

C. Maluenda Carrillo, G. Ochando Perales, A. Pereda Pérez

INTRODUCCIÓN

En su presentación como dolor agudo (DA) y en caso de persistir durante largo tiempo como dolor crónico (DC), ya sea de forma continua o intermitente; el dolor abdominal resulta una patología con alta prevalencia tanto en atención primaria como en especializada. Establecer cuándo considerar crónico un dolor abdominal es cuestión de consenso. Por similitud con otras patologías podrían establecerse en dos semanas y, en cualquier caso, antes de los dos meses.

Históricamente el dolor abdominal se ha venido denominando dolor abdominal recurrente (DAR) según los criterios de Appley en 1975, que lo definía como aquel dolor que se presentaba al menos en tres episodios en los últimos tres meses, de suficiente intensidad como para afectar a la actividad del niño. Si ello es manifestación de una alteración orgánica o funcional sólo apreciada por el paciente es sólo un síntoma. En caso de poder ser comprobada por el observador se consideraría un signo. El objetivo es identificar una enfermedad, es decir, establecer un diagnóstico, fundándonos en los síntomas y signos de ésta. El conjunto de síntomas y signos que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado morbozo constituyen un síndrome.

El DAR es un diagnóstico demasiado vago, por lo que los miembros del grupo de ROMA II decidieron no incluirlo entre los trastornos digestivos funcionales. Por otra parte, para los procesos orgánicos los avances científicos acaecidos desde entonces como la endoscopia, la laparoscopia o la identificación del *Helicobacter pylori* han permitido establecer un diagnóstico. De forma similar los avances en padosiquiatría permiten hoy excluir a pacientes con esta patología⁽¹⁾. El término DAR tal y como se utiliza clínicamente y en la bibliografía debe abandonarse⁽²⁾.

En el modelo biomédico, los síntomas son causados por una enfermedad; una enfermedad se define por anomalías anatómicas o bioquímicas. Si la enfermedad no se encuentra, el paciente tiene una enfermedad funcional. Este diagnóstico de trastorno funcional por exclusión resulta inadecuado y costoso. La mayoría de los pacientes con dolor crónico no van a presentar patología orgánica ya sea de causa anatómica, infecciosa, inflamatoria o metabólica, ni tampoco trastorno psiquiátrico.

Por otra parte, dentro del contexto de un modelo biopsicosocial, se entiende que los síntomas estén presentes en

ausencia de enfermedad orgánica o psiquiátrica. Al diagnóstico de estos pacientes, por otra parte más numerosos, se intenta llegar por la combinación variable de síntomas que no se pueden explicar por anomalías estructurales o bioquímicas y que constituyen los denominados trastornos gastrointestinales funcionales (TGFs).

El paciente con dolor abdominal crónico tendrá una enfermedad orgánica o psicosomática o bien un trastorno funcional gastrointestinal. Es posible la coexistencia en un mismo paciente de más de una enfermedad.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO

Introducción

En el manejo del niño con dolor abdominal es útil analizar por separado el niño con dolor agudo del niño con dolor crónico.

En los niños la mayoría de los dolores abdominales agudos (DAA) son de carácter leve y autolimitado aunque, en ocasiones, pueden ser el inicio de un problema médico o quirúrgico urgente. Es muy importante por ello hacer en estos casos un diagnóstico adecuado y precoz, que nos permita instaurar un tratamiento correcto lo antes posible.

La etiología puede ser médica o quirúrgica. La causa médica más frecuente de DAA es la gastroenteritis aguda, siendo la apendicitis aguda la causa más habitual de DAA quirúrgica. La apendicitis aguda es la etiología más frecuentemente encontrada en los niños de edad escolar, a los que es necesario intervenir. Aproximadamente entre un 5 y un 15% de los niños que consultan por un cuadro de DAA de más de 2 horas de evolución serán intervenidos quirúrgicamente⁽³⁾.

Concepto

Se define como DAA todo dolor abdominal de comienzo brusco, generalmente intenso, que precisa un diagnóstico y tratamiento médico o quirúrgico ambos urgentes⁽⁴⁾.

Etiología

La etiología del DAA es amplia, siendo importante en la práctica clínica establecer el diagnóstico diferencial entre causas médicas y quirúrgicas. En la tabla I se exponen las causas más frecuentes de dolor abdominal en pediatría y en la tabla II su relación según las diferentes edades⁽⁵⁾, aspecto este muy importante en la práctica clínica para hacer un diag-

TABLA I. Principales causas de dolor abdominal agudo en pediatría (Tomado ref. 5).

Digestivas	Enfermedades metabólicas
- Gastroenteritis	- Cetoacidosis diabética
- Apendicitis	- Hipoglucemia
- Adenitis mesentérica	- Porfiria
- Estreñimiento	- Insuficiencia adrenal aguda
- Traumatismos abdominales	Respiratorios
- Obstrucción abdominal	- Neumonías
- Peritonitis	Hematológicas
- Úlcera péptica	- Anemia células falciformes
- Divertículo de Meckel	- Púrpura Henoch-Schönlein
- Enfermedad inflamatoria intestinal	- Síndrome urémico hemolítico
- Hepatitis	Medicamentos y tóxicos
- Colecistitis	- Eritromicina
- Colelitiasis	- Salicilatos
- Pancreatitis	- Intoxicación por plomo
Genitourinarias	Miscelánea
- Infección tracto urinario	- Cólico del lactante
- Litiasis	- Faringitis
- Dismenorrea	- Edema angioneurótico
- Embarazo ectópico	- Fiebre mediterránea familiar
- Endometriosis	- Dolor funcional
- Hematocolpos	

nóstico diferencial de las mismas.

Fisiopatología

Respecto a la fisiopatología del DAA diferenciamos los siguientes tipos de dolor.

Visceral

Se produce por distensión de las terminaciones nerviosas que rodean las vísceras. Se describe como cólico e intermitente, dependiendo su localización de la víscera afectada:

- Epigástrico: estómago, duodeno, sistema pancreato-biliar.
- Periumbilical: intestino delgado, colon ascendente.
- Suprapúbico: colon descendente.

No debemos olvidar que, en ocasiones, estos cuadros se presentan de forma no típica, como dolor difuso y mal definido.

Somático

Por procesos inflamatorios que producen una irritación de las terminaciones nerviosas localizadas en el peritoneo parietal. El paciente lo describe como agudo, constante y bien localizado.

Referido

Puede ser referido intra-abdominal y extra-abdominal. En los intra-abdominales, aunque en principio el dolor es referido a un lugar que no corresponde teóricamente con la víscera afectada, evolutivamente la localización del dolor, junto con los datos obtenidos por la exploración clínica repetida, permiten identificar su origen. Así, una apendicitis inicialmente se refiere como una molestia periumbilical mal definida pero su inflamación y consiguiente irritación del

peritoneo parietal localizarán evolutivamente el dolor en fosa ilíaca derecha.

En cuanto al dolor referido extra-abdominal, las causas más frecuentes están representadas por los procesos respiratorios tanto de vías altas (ORL) como de vías bajas (neumonías), que pueden producir más molestias abdominales que torácicas.

La cetoacidosis diabética es la alteración metabólica que con más frecuencia produce dolor abdominal.

Anamnesis

En todo niño con DAA debe realizarse una historia clínica y exploración física minuciosas encaminadas a detectar la causa desencadenante. En cuanto a la anamnesis se considera de especial interés.

Edad

La edad es un factor muy importante para orientarnos a las distintas patologías propias de cada una de ellas (Tabla II).

Dolor

Las características del dolor en cuanto a localización, inicio, carácter, intensidad, factores que lo desencadenan o mejoran, duración e irradiación, son de la máxima importancia. Especial interés tiene cuando el dolor es localizado y sobre todo si lo hace a nivel de fosa ilíaca derecha en cuyo caso siempre es obligado descartar una apendicitis.

Traumatismos recientes

Una historia de traumatismo abdominal reciente puede indicar la etiología del dolor.

Síntomas asociados

En el DAA de causa quirúrgica, el dolor precede a los vómitos, siendo lo contrario la norma en el DAA de etiología médica. La presencia de vómitos biliosos está asociada a obstrucción intestinal, la presencia de diarrea generalmente a gastroenteritis, aunque también puede ser un síntoma que acompañe a otros procesos. La diarrea con sangre se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal o a gastroenteritis infecciosa. La observación de heces como “mermelada de grosellas” obliga a realizar una ECO abdominal para descartar una invaginación.

Cuando existan síntomas urinarios (disuria, polaquiuria) sugiere una infección del tracto urinario. La presencia de tos y dificultad respiratoria nos orientará a un origen respiratorio (neumonía). Poliuria-polidipsia a diabetes mellitus. Dolor articular, púrpura y orinas hematóricas a una púrpura de Henoch Schönlein. En las niñas mayores la fecha de la última regla y la actividad sexual son importantes para dirigir el diagnóstico hacia una causa ginecológica.

Enfermedades anteriores

Especialmente importante es la existencia de cirugía abdominal anterior. Su existencia nos orientará a una obstrucción intestinal por bridas. Otras enfermedades como la ane-

TABLA II. Causas de dolor abdominal agudo según la edad (Tomado ref. 5).

0-1 años	2-5 años	6-11 años	12-18 años
Cólico del lactante	Gastroenteritis	Gastroenteritis	Apendicitis
Gastroenteritis	Apendicitis	Apendicitis	Gastroenteritis
Estreñimiento	Estreñimiento	Estreñimiento	Estreñimiento
Infección urinaria	Infección urinaria	Dolor funcional	Dismenorrea
Invaginación	Invaginación	Infección urinaria	Enf. inflamatoria pélvica
Vólvulo	Vólvulo	Trauma	Embarazo ectópico
Hernia incarcerada	Trauma	Faringitis	Torsión ovario/testículo
Megacolon	Faringitis	Neumonía	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Anemia cel. falciformes	Anemia falciforme	
	Adenitis mesentérica	Adenitis mesentérica	
	Púrpura de Henoch- Schönlein	Púrpura de Henoch-Schönlein	

mia de células falciformes y la porfiria debieran ser incluidas siempre en el interrogatorio.

Exploración

Examen físico

Es importante efectuar un examen físico completo y en especial un cuidadoso examen del abdomen.

Estado general

En general los niños con dolor visceral tienden a estar inquietos, mientras que los niños con peritonitis permanecen lo más quietos posible. La fiebre asociada a escalofríos es típica de una pielonefritis o una neumonía. Taquicardia e hipotensión sugieren hipovolemia. En una niña mayor (postmenarquia) en *shock*, debe sospecharse un embarazo ectópico. La presencia de hipertensión puede asociarse a púrpura de Henoch-Schönlein o síndrome hemolítico urémico. La presencia de una respiración de Kussmaul puede indicar una cetoacidosis diabética.

Exploración abdominal

Es muy importante para diferenciar primero si se trata de un proceso médico o quirúrgico y segundo para llegar a una aproximación etiológica.

En cuanto a la exploración abdominal son datos fundamentales a destacar los siguientes: localización del dolor, sensibilidad, presencia de signos de irritación peritoneal, resistencia muscular y búsqueda de masas. La auscultación abdominal, para reconocer la ausencia o presencia y características de los ruidos intestinales. Debe completarse este examen con tacto rectal o vaginal, cuando las características de cuadro clínico así lo requieran. En los varones es obligatoria la exploración de los genitales externos para descartar un escroto agudo.

Signos asociados

La presencia de signos asociados como: palidez, ictericia, púrpura, signo de Cullen y signo de Grey-Turner (indicadores de hemorragia interna) son de gran ayuda cuando están presentes.

Cuando no es posible llegar a una aproximación etiológica, o diferenciar si se trata de proceso médico o quirúrgico,

es necesario realizar pruebas complementarias así como observar de cerca la evolución clínica del proceso.

Exploraciones complementarias

Una anamnesis minuciosa y una exploración física completa y rigurosa son esenciales para hacer un buen diagnóstico. En ocasiones, como decíamos, es preciso además realizar una serie de exploraciones complementarias como hemograma, bioquímica, examen de orina, y en algunos casos radiografía simple de abdomen y de tórax. La ecografía abdominal será de utilidad en algunas ocasiones. La TC tiene sus indicaciones precisas. La realización de laparoscopia como método diagnóstico sólo será necesaria en pacientes muy seleccionados.

Diagnóstico

En la figura 1 exponemos en forma de algoritmo el manejo de estos niños con dolor abdominal agudo.

Tratamiento

El tratamiento podrá ser de 3 tipos: médico, quirúrgico y, en los casos dudosos que así lo permitan, observación de cerca de la evolución por si fuera necesaria la cirugía.

DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO ORGÁNICO

Concepto

Definido como aquel que tiene una duración superior a un mes y en el que se puede identificar una causa fisiológica, estructural o bioquímica, es decir, una enfermedad orgánica. El criterio de más de un mes de evolución del dolor en lugar del criterio anterior de tres meses hace que los pacientes con DAC de causa orgánica se diagnostiquen en periodo inferior a 3 meses, es decir, más precozmente.

En los niños el dolor abdominal crónico orgánico representa una minoría respecto al dolor abdominal crónico no orgánico (10% vs 90%).

Diagnóstico

Es necesario realizar una historia clínica cuidadosa, que permita orientar en lo posible el diagnóstico desde la primera visita.

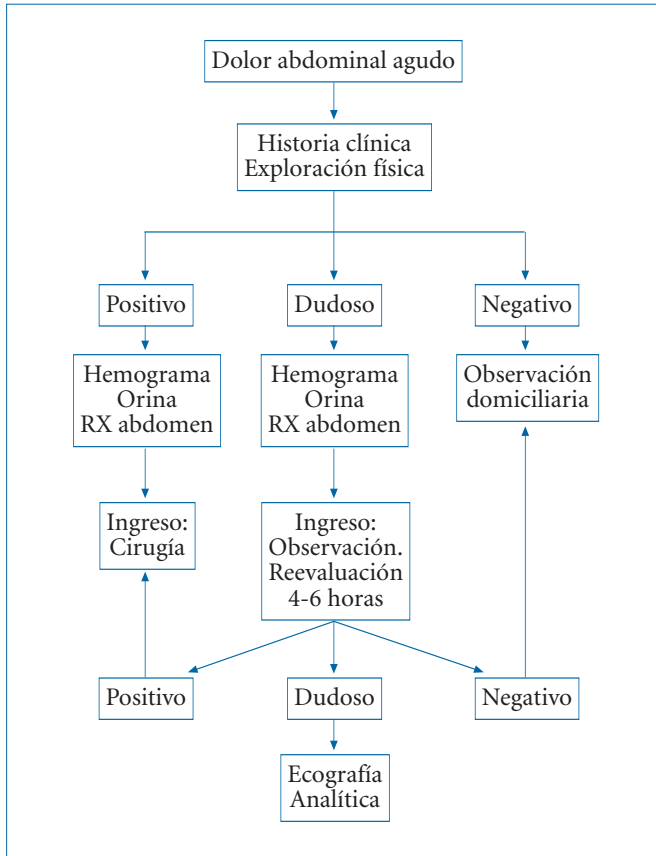


FIGURA 1. Evaluación del niño con dolor abdominal agudo.

Existen unos síntomas y signos de alarma (Tabla III) cuya presencia determina la sospecha de origen orgánico y la necesidad de realizar pruebas complementarias⁽⁶⁾. En el manejo diagnóstico-terapéutico de pacientes con dolor abdominal crónico en los que con datos de la anamnesis y de la exploración clínica se identifican signos predictivos de organicidad es necesario confirmar o descartar enfermedad orgánica mediante la realización de las pruebas de laboratorio y/o de imagen oportunas. La causa orgánica debe ser considerada siempre en pacientes menores de 3-4 años.

Es importante reconocer que la presencia o ausencia de estos signos es orientadora, pues no todos los niños con DAC orgánico presentan signos de alarma, ni estos signos están siempre ausentes en niños con DAC no orgánico.

Tratamiento

La patología orgánica que puede cursar con DAC orgánico (enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis, úlcera péptica, *Helicobacter pylori*, etc.), se estudia en otros capítulos, por lo que nos remitimos a los mismos, en cuanto al diagnóstico y al tratamiento.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES (TGFs)

Los pacientes con síntomas digestivos, en los que se descarta patología orgánica y/o psiquiátrica, constituyen un numeroso grupo, a cuyo diagnóstico se llegaba por un pro-

TABLA III. Signos de alarma en la historia clínica.

Anamnesis	Exploración
<i>Dolor</i>	<i>Peso y talla</i>
Localización: lejos del área umbilical, irradiado	Pérdida de peso o detención de crecimiento
Horario: nocturno, despertando al niño	<i>Palpación dolorosa</i>
<i>Deposiciones</i>	Particularmente si alejada del ombligo o localizada
Cambios en el ritmo o aspecto	<i>Organomegalias o masas</i>
Sangre en heces	<i>Úlceras y fisuras</i>
<i>Otros</i>	Úlceras y fisuras perianales
Digestivos: vómitos, pirosis, plenitud	<i>Tacto rectal</i>
Extradigestivos: fiebre, artritis	Dedil manchado de sangre
	<i>Artritis</i>

ceso de exclusión. Se les calificó de disfuncionales o inespecíficos. El procedimiento de diagnóstico se correspondía con el modelo biomédico clásico en el que se considera la enfermedad como producto de alteraciones en la anatomía o en la fisiología del individuo. Mediante estudios complementarios analíticos y de imagen, se identifica una alteración específica que puede ser susceptible de tratamiento. Incluso con este modelo se permite hacer un diagnóstico precoz y un tratamiento preventivo.

Los pacientes sin patología orgánica demostrable, pero que sí tienen síntomas y que constituyen el grupo más numeroso, se incluyen ahora en el grupo de trastornos funcionales, a cuyo diagnóstico se debe llegar no tras múltiples pruebas de exclusión sino por criterios basados en los síntomas. De hecho los síntomas son mucho más frecuentes que las enfermedades y, por otra parte, muchos síntomas se pueden relacionar con enfermedades digestivas. Asimismo, estos síntomas pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico que en ocasiones tiene una base biomédica en la que puede o suele haber alguna alteración fisiológica.

El modelo biomédico nace por la influencia de Descartes que separa la *psiquis* del *soma* y que en su aplicación a la práctica médica resulta en la dicotomía de los procesos en orgánicos y psiquiátricos. Esta actitud no permite dar respuesta a los que ahora denominamos trastornos funcionales. En 1977, Engel propone el modelo biopsicosocial tratando de superar la separación entre mente y cuerpo. Interpreta la enfermedad como la consecuencia de la interacción de múltiples factores. Los factores psicológicos afectan a la fisiología y también los factores fisiológicos afectan a la psicología. El modelo biopsicosocial distingue entre enfermedad y padecimiento. Los síntomas de una enfermedad en unos pacientes desarrollan el "padecimiento" de la misma y adoptan el papel de enfermos; para otros pacientes esos mismos síntomas son una manifestación de la vida diaria⁽⁷⁾. La enfermedad inflamatoria intestinal en un paciente puede hacerle sentirse enfermo y con similares características en otro paciente no ocurrir esto. El padecimiento es la forma de experimentar la enfermedad por un paciente concreto.

Los trastornos digestivos funcionales (TGFs) en el modelo biopsicosocial están singularmente explicados por Drossman⁽⁸⁾. Sobre una base genética, en los primeros años de la vida factores ambientales como la influencia de la familia en la expresión de la enfermedad, malos tratos físicos o emocionales, así como abusos sexuales o pérdidas familiares pueden afectar al desarrollo psicológico en relación a una susceptibilidad al estrés, al estado emocional o a rasgos de personalidad. Asimismo se altera la fisiología como susceptibilidad a la disfunción intestinal, alteraciones en la motilidad, en la inmunidad de la mucosa o hipersensibilidad visceral. Ambos factores psicológicos y fisiológicos interactúan sobre el eje: sistema nervioso central-sistema nervioso entérico, vías aferentes-vías eferentes que en medicina experimental relacionan bien los síntomas con el nivel de afectación anatómico. En resumen, los TGFs son el resultado de la interacción de factores psicosociales y la alteración de la fisiología intestinal vía eje cerebro-intestino.

La predisposición genética de los TGFs tiene un peso de aproximadamente el 60% siendo el resto atribuible a factores ambientales⁽⁹⁾.

La utilización del término trastorno en lugar de enfermedad, más que una cuestión semántica, supone la aceptación de no tener o no necesitar de tratamiento siendo necesario que el paciente aprenda a aceptar “vivir con ello”. En pacientes pediátricos la voluntad de los padres de aceptar un modelo biopsicosocial se asoció de forma positiva a la resolución del dolor durante el seguimiento⁽¹⁰⁾.

Los TGFs se definen como procesos en que una combinación variable de síntomas recurrentes o crónicos está presente conocida en ausencia de una anomalía bioquímica o estructural conocida. Su diagnóstico se basa en un conjunto de signos o síntomas clínicos. Debe ser un diagnóstico positivo, evitando hacer el diagnóstico por exclusión. Este procedimiento se inicia en 1978 por Manning⁽¹¹⁾, quien a propósito del colon irritable, utilizando el dolor que se alivia con la defecación, el aumento de las deposiciones coincidiendo con dolor, heces más blandas coincidiendo con el dolor, distensión abdominal, moco en las heces y sensación de evacuación incompleta como síntomas más frecuentes de hasta quince analizados; en 32 pacientes con diagnóstico de síndrome de colon irritable por exclusión y en 33 enfermos de enfermedad orgánica digestiva, únicamente cuatro presentaban significación estadística; el 91% de los pacientes con colon irritable presentaban al menos dos de los síntomas referidos. Los criterios de Manning a pesar de basarse en un tamaño muestral pequeño han sido utilizados ampliamente y constituyen el origen de lo que sería posteriormente el proceso de ROMA.

En 1989 se reúnen en Roma un grupo de expertos que en base a síntomas clínicos por consenso establecen los criterios de diagnóstico de los TGFs de los denominados criterios ROMA I. Éstos se aplican a pacientes de todas las edades y se establecen los criterios de diagnósticos aplicados por órganos: esófago, estómago-duodeno, intestino, ano-recto, vía biliar y páncreas y dolor abdominal funcional. Establecidos los criterios por consenso de expertos, la valoración de

los resultados de la aplicación de estos criterios para el diagnóstico se revisa diez años después en el que se llamará criterios de ROMA II. En esta ocasión se consideran los trastornos digestivos funcionales en adultos y de forma independiente en niños. En los primeros se mantiene la clasificación por aparatos y en la edad pediátrica se hace por síntomas: vómitos, dolor abdominal, diarrea funcional y trastornos de la defecación.

Con un proceso similar al anterior se revisan los resultados de la aplicación de los criterios de ROMA II en base a la evidencia y opinión de expertos y en función de los resultados se proponen unos nuevos criterios en lo que denominamos criterios de ROMA III. En estos criterios, los pacientes de edad pediátrica se agrupan según la edad: neonatos y párvulos menores de cuatro años, y niños y adolescentes mayores de cuatro años. En este último grupo, los TGFs se agrupan en tres tipos de trastornos: vómitos y aerofagia, dolor abdominal relacionado con trastornos funcionales y estreñimiento e incontinencia fecal.

En el grupo de dolor abdominal relacionado con TGFs que es el que nos ocupa se incluyen: la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable, la migraña abdominal, el dolor abdominal funcional del niño y un grupo especial denominado síndrome del dolor abdominal funcional de la infancia.

Los criterios de Roma principalmente han proporcionado un lenguaje común para favorecer el entendimiento entre los médicos para abordar los TGFs. No son definitivos y quedan pendientes de revisiones periódicas. Hacen posible el estudio epidemiológico de cada uno de los procesos así como estandarizar la selección de pacientes para estudios clínicos. En el aspecto negativo, dado que los síntomas en los que se basa el diagnóstico pueden coexistir con los síntomas de enfermedades orgánicas digestivas, queda a criterio del médico la exclusión de cualquier señal de organicidad. En estos criterios no se consideran, o se hace escasamente, los factores psicosociales que participan en la fisiopatología del síndrome. En los TGFs en niños y adolescentes que se relacionan con dolor abdominal, siguiendo los criterios de ROMA III, tanto en la dispepsia funcional en el intestino irritable como en la migraña abdominal y en el dolor abdominal funcional hay un criterio común para todos ellos: la no evidencia de proceso inflamatorio anatómico, metabólico o neoplásico que explique el motivo de los síntomas. En los TGFs en adultos se considera en función de la edad, de 45 años en hombres y de 55 años en mujeres, la necesidad de exámenes complementarios incluida la endoscopia para la exclusión de patología orgánica. En la edad pediátrica obviamente ese límite de edad está lejos y las exploraciones estarán en base a signos de alarma en la anamnesis y exploración clínica.

TGFs CON DOLOR ABDOMINAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los niños mayores de 4 años con dolor abdominal, en ausencia de rasgos, signos y síntomas de alarma (Tabla IV), son incluidos por los miembros del Comité de ROMA III, en 4 trastornos diferentes: la dispepsia funcional, el síndro-

TABLA IV. Rasgos signos y síntomas de alarma en niños y adolescentes con TGFs con dolor abdominal (Tomado ref. 12)

- Dolor persistente en cuadrantes superior e inferior derechos	- Dolor que interrumpe el sueño del niño
- Disfagia	- Artritis
- Vómitos persistentes	- Enfermedad perirrectal
- Hematoquecia	- Pérdida involuntaria de peso
- Diarrea nocturna	- Deceleración de la curva de crecimiento
- Historia familiar de enfermedad inflamatoria	- Retraso puberal
- Intestinal, enfermedad celíaca o úlcera péptica	- Fiebre de origen desconocido

me de intestino irritable, la migraña abdominal y el dolor abdominal funcional. Este último dividido en dolor abdominal funcional en el niño y síndrome de dolor abdominal funcional en el niño. Asimismo, el Comité decidió excluir el dolor abdominal funcional inespecífico al ser los nuevos criterios más inclusivos. La gravedad de los síntomas es recogido en un cuestionario desarrollado por el Protocolo de Roma III para TGFs⁽¹²⁾.

Dispepsia funcional

Los criterios para su diagnóstico deben cumplirse al menos una vez por semana, al menos 2 meses antes del diagnóstico, y deben cumplirse todos de los siguientes:

- Dolor persistente o recurrente o *discomfort* localizado en el abdomen superior, por encima del ombligo.
- No se alivia con la defecación, ni se asocia con el inicio de un cambio en la frecuencia de las deposiciones o en la forma de las heces, Síntomas del síndrome de intestino irritable.
- No hay evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique el motivo de los síntomas.

En relación a los criterios de ROMA II se acorta el periodo con síntomas de 3 a 2 meses. Se elimina el uso mandatorio de endoscopia y se eliminan los subtipos de dispepsia funcional: tipo ulceroso, tipo dismotilidad y no específica o inespecífica, por la dificultad para distinguir entre *discomfort* y dolor tanto para el niño como para los padres.

Tratamiento: se recomienda suprimir antiinflamatorios así como alimentos sospechosos. Cuando el síntoma predominante sea el dolor pueden utilizarse antisecretorios. Si predomina el *discomfort* como síntoma serían útiles los procinéticos. Ninguna de estas terapias está validada por estudios controlados.

La presencia de comorbilidad psicológica debe ser tenida en cuenta.

Síndrome de intestino irritable.

Los criterios para su diagnóstico deben cumplirse al menos 1 vez por semana al menos 2 meses antes del diagnóstico y debe incluir todos los siguientes:

- Molestia abdominal no descrita como dolor o dolor asociado a 2 o más de los siguientes síntomas al menos el 25% del tiempo: a) mejoría con la defecación; b) el inicio se asocia con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; y c) el inicio se asocia con un cambio en la apariencia de las heces.
- No existencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique el motivo de los síntomas.

Hay una serie de síntomas que apoyan acumulativamente el diagnóstico: a) anormal frecuencia de las deposiciones, más de 3 deposiciones por día o menos de 3 deposiciones a la semana; b) anormal forma de las heces: grumosas, duras o diarreicas, líquidas; c) anomalías en la eliminación de las heces: tenesmo, urgencia defecatoria o sensación de evacuación incompleta; d) expulsión de moco; y e) hinchazón o sensación de distensión abdominal.

En relación a los criterios de ROMA II se acorta el tiempo de los síntomas de 3 a 2 meses.

Es importante en estos pacientes explorar potenciales eventos desencadenantes y factores psicológicos.

Tratamiento: es muy útil la seguridad en el diagnóstico, la explicación de la dolencia y una actitud tranquilizadora. Objetivos específicos del tratamiento incluyen modificar la gravedad del cuadro y desarrollar estrategias de relación con los síntomas.

El aceite de pipermín ha resultado ser eficaz en niños con SII, pero no así en adultos. Algunos antidepresivos y agentes serotoninérgicos eficaces en adultos con SII no parecen serlo en niños.

Migraña abdominal

Los criterios para su diagnóstico deben cumplirse al menos 1 vez por semana, al menos 2 meses antes del diagnóstico y deben cumplirse todos los siguientes:

- Episodios paroxísticos de intenso dolor agudo periumbilical que dura al menos 1 hora.
- Retorno al habitual estado de salud entre episodios.
- El dolor interfiere con la actividad normal.
- El dolor está asociado con 2 o más de los siguientes síntomas: a) anorexia; b) náuseas; c) vómitos; d) cefalea; e) fotofobia; y f) palidez.
- No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que explique el motivo de los síntomas.

En relación a los criterios de ROMA II se suprime de los criterios la historia familiar y el aura, que sí apoyan el diagnóstico. El número de episodios pasa a ser de 2 en lugar de 3 y la duración del episodio es de 1 hora y no de 2. Se cambia el criterio de intervalos entre episodios libres de síntomas por el de retorno al habitual estado de salud, por la posibilidad de otras patologías con síntomas no relacionados con la migraña abdominal.

Si corresponde excluir: obstrucción del tracto urológico o digestivo; enfermedad de la vía biliar; pancreatitis recurrente; fiebre mediterránea familiar; así como trastornos metabólicos como la porfiria. La respuesta favorable al tratamiento apoyaría el diagnóstico.

Hechos psicológicos como la ansiedad y la depresión y enfermedades somáticas descritas en la migraña clásica y en los vómitos cíclicos pueden estar presentes en la migraña abdominal.

Tratamiento: evitar agentes desencadenantes como nitratos o amins contenidos en los alimentos. Evitar asimismo el ayuno prolongado, alteraciones en el patrón de sueño o la exposición a destellos luminosos. Como terapia preventiva se incluye: pizotifeno, propranolol, ciproheptadina o sumatriptán.

Dolor abdominal funcional en el niño

Los criterios para su diagnóstico deben cumplirse al menos 1 vez por semana, al menos 2 meses antes del diagnóstico y deben incluirse todos los siguientes:

- Dolor abdominal episódico o continuo.
- Criterios insuficientes para otros trastornos funcionales.
- No evidencia de proceso inflamatorio, anatómico, metabólico o neoplásico que motive los síntomas.

Respecto a los criterios de ROMA II se disminuye de 3 a 2 meses el tiempo de presentación de síntomas. Se modifica que el dolor deba ser continuo o casi continuo, así como que el dolor no es fingido, ya que es una experiencia subjetiva que refiere el individuo y así mismo se suprimen algunos días de pérdida de función, ya que en este criterio se confunde síntoma con función. Este criterio de pérdida de función se incluirá en los criterios de síndrome de dolor abdominal funcional en el niño.

Síndrome de dolor abdominal funcional en el niño

Los criterios para su diagnóstico deben cumplirse al menos una vez por semana, al menos 2 meses antes del diagnóstico y debe incluir dolor abdominal funcional al menos un 25% del tiempo y uno o más de los siguientes:

- Cierta pérdida de la actividad diaria.
- Síntomas físicos adicionales, como cefalea, dolor en miembros o dificultad para conciliar el sueño.

Los síntomas de ansiedad, depresión y somatización deben tenerse en cuenta tanto en niños como en padres con dolor abdominal funcional así como con síndrome de dolor abdominal funcional.

Tratamiento: la aplicación del modelo biopsicosocial a niños con TGFs adquiere especial relevancia en niños con síndrome de dolor abdominal funcional. Es importante investigar los factores psicosociales como específicos agentes causales del dolor. Los posibles mecanismos de interacción cerebro-intestino deben ser conocidos por el niño y los padres y de esta forma contribuir a facilitar una actitud tranquilizadora con efecto terapéutico beneficioso. Terapia del comportamiento con o sin antidepressivos tricíclicos se han descrito como beneficiosos en TGFs.

DOLOR ABDOMINAL PSICOSOMÁTICO

Concepto

Los trastornos somatomorfos en la infancia se definen como un grupo de trastornos en los que la característica común es la presencia de síntomas físicos que sugieren una

enfermedad médica y que no pueden explicarse completamente por la presencia de una enfermedad, por los efectos directos de una sustancia o por otro trastorno mental.

El dolor abdominal de etiología psicósomática se encuadraría, según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), dentro del diagnóstico de trastorno por dolor somatomorfo. En dicho trastorno la característica principal es la existencia de dolor no simulado que provoca un deterioro en la actividad del individuo, existiendo unos factores psicológicos que desempeñan un papel importante en el inicio, la gravedad, la exacerbación o la persistencia del mismo. Según la duración del cuadro podemos hablar de trastorno por dolor somatomorfo agudo si la duración es inferior a 6 meses o crónico si es superior a 6 meses^(13,14).

En algunos casos el dolor abdominal puede acompañarse de otros síntomas somáticos (gastrointestinales, dolorosos y neurológicos) recurrentes que producen deterioro en los hábitos diarios del niño y que conocemos como trastorno de somatización.

En la etapa infantil, la sintomatología psicósomática representa una forma prevalente de “expresión de sufrimiento emocional”. El trastorno psicósomático aparece cuando las emociones no pueden expresarse normalmente y cuando la energía que permanece encerrada en el organismo de forma crónica produce una disfunción de los órganos. En la somatización, el mecanismo defensivo es básico, ante la angustia generada por un conflicto psíquico que provoca un traspase de lo psíquico a lo somático, escogiendo un órgano por su valor simbólico⁽¹⁵⁾. El síntoma posee una función defensiva: cuando el síntoma está presente, la angustia desaparece⁽¹⁶⁾.

Etiopatogenia

Según la teoría multifactorial de Levine y Rappaport, el dolor abdominal sería el resultado de la interacción de una serie de causas primarias: predisposición, disfunción orgánica, estilo y hábitos de vida y patrones de respuesta aprendidos, ambiente y acontecimientos estresantes que hacen que un paciente con una misma patología esté asintomático y otro se encuentre incapacitado⁽¹⁷⁾.

En la mayoría de los trastornos psicósomáticos existen unos factores favorecedores o predisponentes que pueden desencadenar la enfermedad en una persona vulnerable, así como la presencia de unos factores precipitantes y otros factores mantenedores que pueden cronificar el proceso⁽¹⁸⁾ (Fig. 2).

Factores favorecedores o predisponentes

La dificultad para la expresión del lenguaje o alexitimia propia de la infancia que conlleva a una dificultad en la vía de descarga de las tensiones internas⁽¹⁹⁾, las características temperamentales del niño (perfeccionista, responsable, tímido, ansioso), el fenómeno de amplificación somatosensorial propio de la edad (tendencia a amplificar las sensaciones somáticas y percibir las como dolorosas), el factor edad (apa-

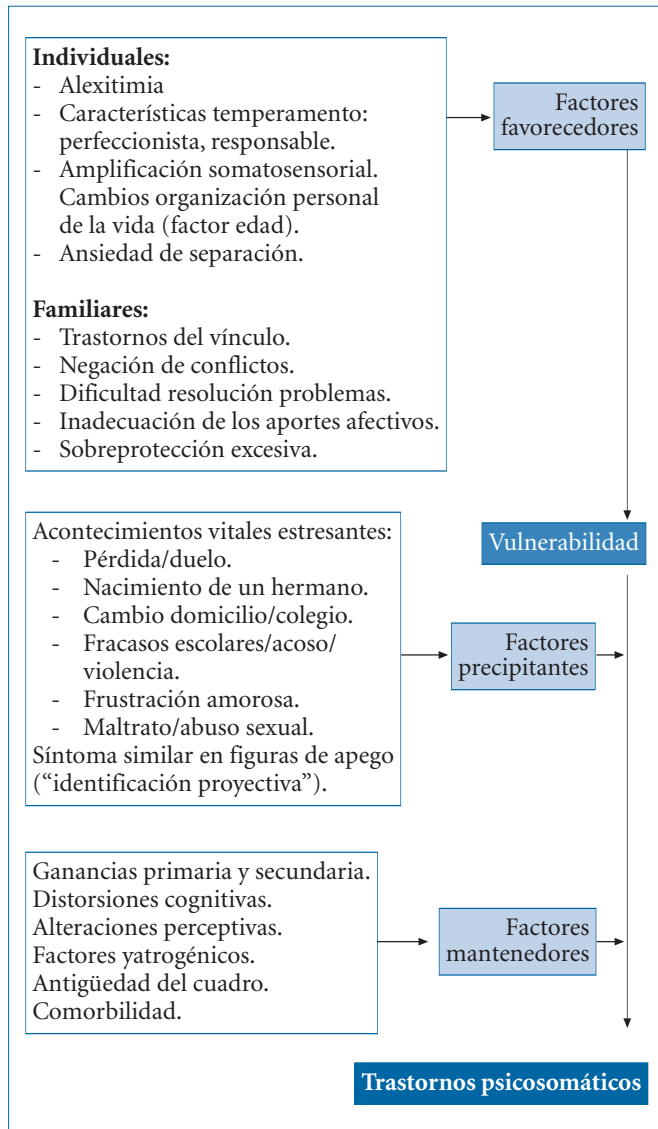


FIGURA 2. Factores de riesgo favorecedores, predisponentes o mantenedores en los trastornos psicósomáticos.

rición del trastorno a una edad y desaparición posterior cuando la personalidad puede expresarse por otros medios), la ansiedad de separación de la figura materna (aparición de dolor en determinados procesos de separación) son factores que deben alertarnos en la valoración de un niño o adolescente con dolor abdominal recurrente para sospechar su posible origen psicósomático. La alteración en el proceso del vínculo con la figura de apego en la primera infancia, los problemas en la esfera alimentaria y del sueño, la inadecuación de los aportes afectivos (madres protectoras, dominantes, posesivas, rígidas o perfeccionistas) o familias con dificultad en la resolución de conflictos que sobredimensionan los problemas de sus hijos con rasgos de teatralidad y con tendencia a negar los problemas son factores importantes en el desarrollo de la enfermedad psicósomática⁽¹⁸⁾.

- **Factores precipitantes.** Los acontecimientos vitales estresantes o *life events* (pérdida de un ser querido, el nacimien-

to de un hermano, los fracasos escolares, la frustración amorosa, las situaciones de acoso o violencia escolar o las situaciones de maltrato o abusos), entre otras muchas, pueden suponer el origen y/o mantenimiento de episodios de dolor abdominal^(18,20,21). Por otra parte, la existencia de dolor abdominal en algún familiar cercano (ulcus, neoplasia gástrica) puede precipitar la aparición de un síntoma similar en el niño, mecanismo conocido como "identificación proyectiva"^(16,18,22-24).

Factores mantenedores

La presencia de una ganancia de beneficios por el hecho de presentar una enfermedad, la antigüedad del cuadro, así como los contactos médicos previos negativos, puede provocar el mantenimiento del síntoma y una evolución tórpida del mismo.

Epidemiología

Los trastornos psicósomáticos son una de las formas clínicas de expresión más común de los trastornos mentales en la infancia y adolescencia. Entre las quejas somáticas, el dolor abdominal supone un 5% en los niños y un 30% en las niñas⁽²⁵⁾ y se ha encontrado una proporción varones/ mujeres de 1/5. La edad de inicio de los síntomas se sitúa entre los 3 y los 5 años, con un pico de inflexión entre los 7 y 9 años de edad⁽¹⁵⁾.

En la práctica clínica, fundamentalmente en Atención Primaria, se tiende a buscar una causa orgánica a las quejas somáticas en la edad pediátrica, por lo que los datos de prevalencia y/o derivación a los servicios especializados son variables, según las fuentes consultadas⁽²⁵⁾.

No se ha podido relacionar la presencia de dolor abdominal de origen psicósomático con un determinado nivel socioeconómico⁽²²⁾. Algunos estudios relacionan el dolor abdominal en la infancia con un aumento del riesgo de presentar otra enfermedad psiquiátrica comórbida (principalmente ansiedad y depresión)^(10,22,26), así como aislamiento social y disminución del rendimiento escolar por absentismo⁽²⁶⁾ y consideran los episodios de dolor abdominal de repetición como un factor predictivo de enfermedad psiquiátrica en la edad adulta^(22,27). Appley decía que "un pequeño dolor de barriga no evoluciona a un dolor grande de barriga, pero puede conducir a un sufrimiento por ansiedad o depresión"⁽²⁷⁾.

Diagnóstico

En el transcurso del estudio, mientras se descarta causa orgánica, o desde el inicio si existe una gran sospecha de trastorno somatomorfo, debe solicitarse la valoración del pidiopsiquiatra a quien corresponden el diagnóstico y el tratamiento. No obstante, es preciso un alto índice de sospecha por el pediatra, debiendo establecer el diagnóstico siempre en base a criterios positivos y no ser un diagnóstico de exclusión⁽²⁸⁾. Podemos encontrar, en una primera aproximación diagnóstica, unos síntomas de alarma en el niño y en su familia que nos orientan a sospechar un trastorno somatomorfo (Tabla V).

TABLA V. Signos de alarma que inducen a pensar posible trastorno somatomorfo.

Signos de alarma	
<i>En el niño</i>	Trastornos del sueño Trastornos alimentarios Enuresis/encopresis Temperamento responsable, perfeccionista Miedos excesivos Ansiedad de separación
<i>En la familia</i>	Conflictividad familiar Negación de conflictos Dificultad en la resolución de problemas Sobreprotección y/o rigidez excesiva Enfermedad física o psíquica en padres

El dolor abdominal debe entenderse dentro de un modelo asistencial biopsicosocial. Para el diagnóstico de su etiología es fundamental la realización de una buena anamnesis y una exploración orgánica y psicopatológica, recogiendo datos en la historia clínica sobre el desarrollo evolutivo (embarazo, parto, establecimiento del vínculo en primera infancia, antecedentes patológicos), relaciones familiares (con figuras parentales, hermanos y antecedentes de patología familiar) y sociales (escolarización, socialización y relaciones con compañeros y profesores) (Fig. 3).

Se debe evaluar la presencia de acontecimientos estresantes ya que suelen estar presentes en la mayor parte de los casos, aunque no son necesarios ni imprescindibles para el desarrollo de patología psicósomática.

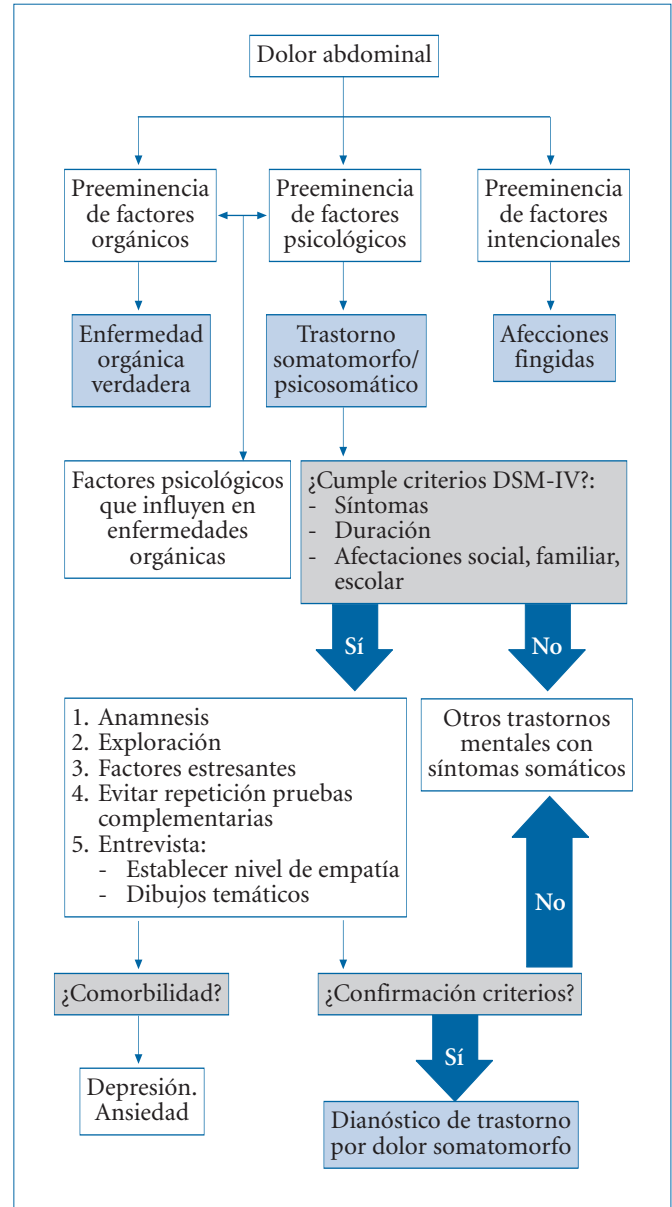
Se debe evitar la repetición de pruebas complementarias innecesarias, ya que esto refuerza el miedo en estos pacientes y sus familias a presentar una enfermedad “tan grave que ni los médicos encuentran cuál es”⁽²⁹⁾.

La entrevista con el niño o adolescente y la familia es fundamental en la detección del dolor abdominal de origen psicósomático. Es necesario establecer un buen nivel de empatía con el paciente, invitarle a que hable acerca de su vivencia del dolor, sus miedos, sus fantasías, ya que éstas pueden ser el origen de su enfermedad. Para evaluar en la consulta dichas vivencias se puede solicitar que realice dibujos temáticos: dibujo de familia (para valorar las relaciones familiares), dibujo de un miedo, de la enfermedad o de un deseo.

Una vez evaluado el paciente se debe valorar si cumple los criterios diagnósticos según las clasificaciones DSM-IV y CIE-10 para el diagnóstico de trastorno por dolor somatomorfo y realizar el diagnóstico diferencial entre otras psicopatologías que pueden presentar dolor abdominal como parte de su sintomatología (Fig. 4).

Tratamiento

La intervención terapéutica en los procesos psicósomáticos no es sencilla y requiere una habilidad en el tratamiento del niño y del adolescente, así como el conocimiento profundo de los fundamentos fisiopatológicos, clínicos y la exploración de dichos procesos patológicos. Es fundamental el conocimiento de las posibles causas orgánicas de dolor abdo-

**FIGURA 3.** Protocolo diagnóstico en el trastorno por dolor somatomorfo.

nal para la evaluación de su posible origen psicósomático, ya que para poder confirmarlo es necesario descartar su origen orgánico.

El niño con dolor abdominal se puede evaluar y tratar de un modo más idóneo dentro de un modelo asistencial biopsicosocial. Aunque los factores psicológicos no ayudan al clínico a diferenciar entre el dolor orgánico o el funcional, es importante tener en cuenta dichos factores en la valoración diagnóstica y el tratamiento de estos niños² pues sí hay evidencia de que la terapia cognitivo-conductual puede ser usada en mejorar el dolor y la adaptabilidad en corto tiempo⁽³⁰⁾.

a. Bases generales

El primer abordaje de los pacientes con dolor abdominal debe llevarse a cabo en atención primaria por el pediatra²⁴,

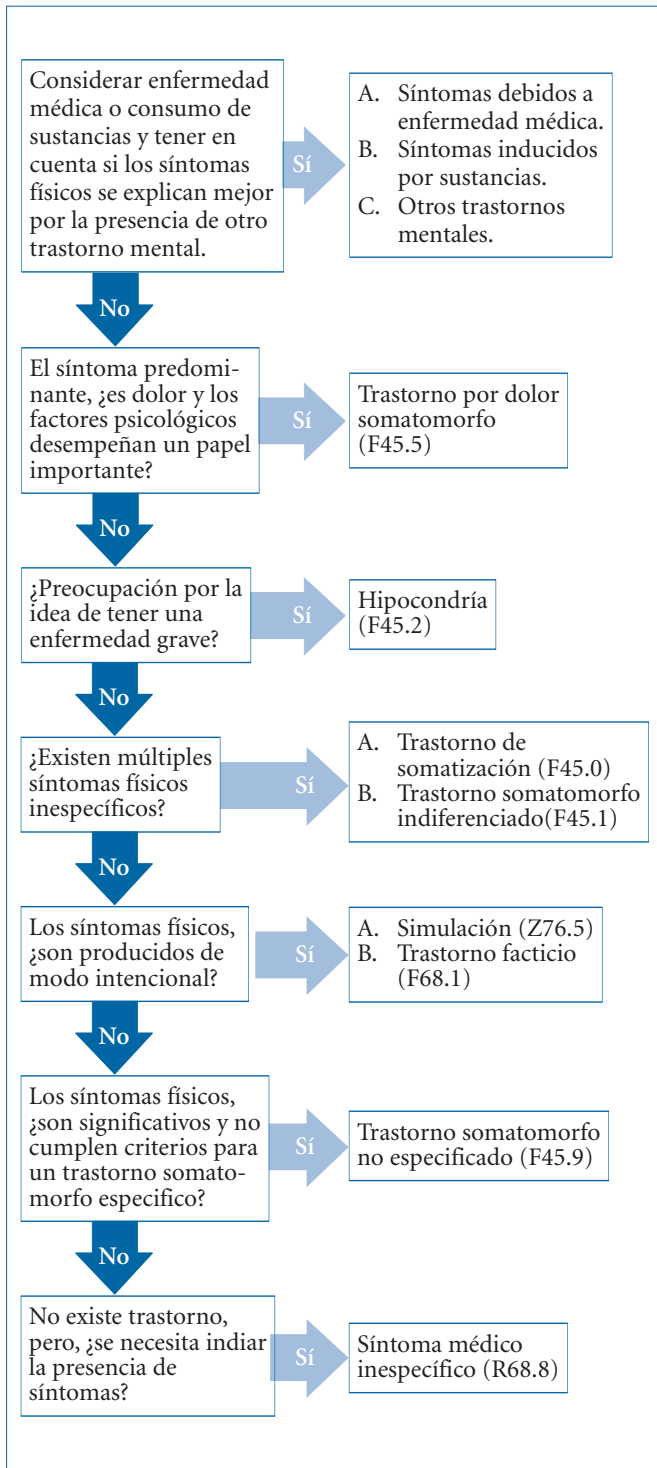


FIGURA 4. Diagnóstico diferencial.

y es fundamental una adecuada orientación diagnóstico-terapéutica desde el inicio del seguimiento a fin de evitar la tendencia a la cronificación del proceso y la desconfianza en el profesional sanitario. Este abordaje consistirá en (Fig.5).

- Escuchar al niño y el valor del síntoma somático para la familia, haciéndole entender que se comprende su padecimiento como algo real y no simulado.

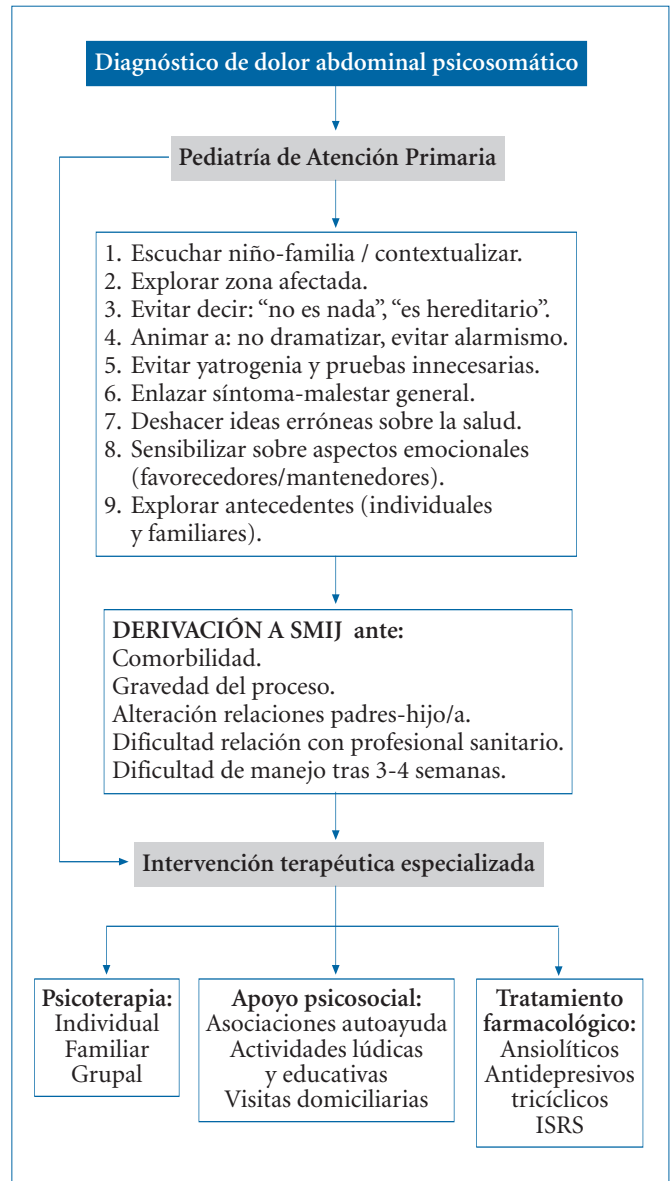


FIGURA 5. Algoritmo terapéutico en trastorno por dolor psicossomático. SMIJ: salud mental infanto-juvenil. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- Se debe evitar: decir que “es hereditario” ya que refuerza las culpabilidades familiares o decir “no es nada” ya que la preocupación familiar es muy importante y la descalificación al profesional “por no entender” lo que le pasa al niño es lo habitual^(23,31,32).
- La educación de la familia es una parte importante del tratamiento. Resulta útil resumir los síntomas del niño y explicar con términos sencillos que, aunque el dolor es real, lo más probable es que no haya ninguna enfermedad subyacente grave o crónica. Puede ser útil explicar que constituye un síntoma frecuente, y que pocos de ellos sufren una enfermedad. Puede compararse con la cefalea, un trastorno funcional que experimenta tarde o temprano la mayoría de los adultos, y que muy raras veces se asocia a una enfermedad grave. Es importante aportar ejemplos, claros

y apropiados para la edad, de los procesos que se asocian con la hiperalgesia, como cicatrices en fase de curación, y las interacciones del cerebro y el intestino, como la diarrea y los vómitos que pueden experimentar los niños en situaciones estresantes (por ej., antes de un examen o de una competición deportiva importante). Se recomienda establecer unos objetivos de tratamiento razonables, dirigido sobre todo a la recuperación de un funcionalismo normal, más que a la desaparición completa del dolor⁽²⁾.

- Se debe explicar en qué consiste la patología psicossomática, considerándolo como una vía de descarga de tensiones internas, deshacer ideas erróneas sobre salud y enlazar el síntoma con otros padecimientos anteriores (dolor abdominal, cefaleas, dolor en extremidades, mareos, palpitaciones).
- Sensibilizar sobre los posibles aspectos emocionales que pueden estar favoreciendo o manteniendo el proceso haciendo comprender a los padres que el proceso debe ser entendido bajo un modelo biopsicosocial. Si los padres aceptan la posibilidad de que determinados factores estresantes o de personalidad del niño pueden motivar dicha patología la resolución del proceso suele ser favorable⁽¹⁰⁾.
- Animar a los padres a no dramatizar la situación cuando aparezcan los síntomas, evitar alarmismo y requerimientos médicos urgentes, animar a la familia a una espera de tiempo prudencial que tranquilice al niño y escuchar y hablar con el niño, animándole a que hable de sus emociones o preocupaciones^(25,31,32).
- Remitir a servicios especializados en salud mental infanto-juvenil ante comorbilidad con otros procesos psicopatológicos que compliquen el manejo del niño (generalmente depresión y ansiedad)^(10,22), gravedad del proceso que precise este tipo de apoyo, alteraciones relacionales con el profesional de pediatría (presiones, descalificaciones) por dificultades de comprensión del proceso psicossomático por parte de los padres, alteración en la relación padres e hijo que dificulte el manejo del paciente en la consulta y dificultad de manejo tras 3-4 semanas con las normas citadas anteriormente^(25,31,32).
- El seguimiento del niño debe establecerse de forma conjunta entre los servicios de Atención Primaria y Especializada, la derivación a la unidad de salud mental infanto-juvenil no debe ser un alta por parte del profesional de pediatría⁽³²⁾.

b. Terapéutica especializada

La psicofarmacología no es el único tratamiento ni el de elección de entrada pero en ocasiones resulta muy útil cuando domina el cuadro ansioso-depresivo, posibilitando el “ablandamiento” de la rigidez operatoria⁽³²⁾.

Los fármacos más útiles son:

- Ansiolíticos: empleados cuando domina el componente ansioso. Se recomienda diazepam a una dosis de 0,3mg/k de peso y día repartido en 3 tomas, durante un periodo no superior al mes ni inferior a las dos semanas.
- Antidepresivos tricíclicos: de ayuda cuando el componente depresivo es importante. El más adecuado podría

ser la amitriptilina a una dosis de aproximadamente 1mg/k de peso y día. El tiempo de tratamiento debe ser prolongado, no inferior a las 6-8 semanas. No hay que olvidar el control de la posible cardiotoxicidad y efectos secundarios (adormecimiento, sequedad de boca) que, aunque suelen ser transitorios, el paciente y la familia deben ser alertados de ello.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): son de gran utilidad dada su escasa toxicidad y pocos efectos secundarios. Se recomienda en la etapa infanto-juvenil la fluoxetina a una dosis de 0,7mg/k de peso y día en una toma única, también durante un periodo prolongado de tiempo (al menos durante 6 meses). La intervención en Atención Especializada incluirá sesiones de psicoterapia y psicoeducación (individual, familiar y grupal), terapia cognitivo-conductual con técnicas en resolución de problemas y apoyo psicossocial (asociaciones de autoayuda y/o actividades lúdico-educativas)^(23,32).

RESUMEN

El dolor abdominal tanto en su presentación aguda como crónica, es una patología prevalente en niños y en adultos, en Asistencia Primaria y en Asistencia Hospitalaria. La etiología orgánica del dolor es la menos frecuente y su diagnóstico de exclusión resulta costoso y muchas veces innecesario, pudiéndose llegar al diagnóstico de dolor abdominal funcional y/o dolor funcional psicossomático por criterios clínicos sin necesidad o con un mínimo de exámenes complementarios. La historia clínica y el examen físico son claves en el diagnóstico de esta patología en la que una serie de signos de alarma resultan de especial relevancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyman P, Rasquin-Weber A, Fleisher D, Hyams J, Milla P, Staiano A, et al. G. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. En: Drossman D, Corazziari E, Talley N, Grant Thompson W, Whitehead eds. The Functional Gastrointestinal Disorders. 2ª Ed. Degnon Associates McLean, VA, USA: 2000. p. 533-576.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 2005; 115: 812-815.
3. Ardela E, Domínguez FJ, Ansó S, Arce J. Dolor abdominal en la edad escolar: *Avances Bol Pediatr*. 2000; 40: 147-154.
4. Boyle JT. Abdominal pain. En: Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins W, eds. *Pediatric Gastrointestinal disease*. 3ª edición. Toronto: BC Decker; 2000. p.129-149.
5. Leung A, Sigalet D. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2003; 67: 2321-26.
6. American Academy of Pediatrics. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Technical report. Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. *Chronic Abdominal Pain in Children*. *Pediatrics* 2005; 115: 370-381.
7. Locke GR. Enfoque biopsicosocial para las enfermedades digestivas. En: Feldman M, Friedman LS, Brant LJ, directores: Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 8ª Edición española. Madrid: Elsevier; 2008. p. 2857-62.

8. Drossman DA. The Functional Disorders and the ROME II process: Drossman DA, Corazzieri E, Talley NJ, Thomson WG, Whitehead WD, eds. En: *The Functional Gastrointestinal Disorders*. 2th ed, USA: Degnon Associates; 2000. p. 1-29.
9. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 1311-7.
10. Crushell E, Rowland M, Doherty M, et al. Importance of parental conceptual model of illness in severe recurrent abdominal pain. *Pediatrics*. 2003; 112: 1368-72.
11. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ*; 1978; 2: 653-4.
12. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterol*. 2006; 130: 1527-37.
13. American Psychiatric Association: Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales: DSM-IV. Barcelona: Toray-Masson; 1995.
14. López Ibor, JJ. (coord.). CIE-10: Trastornos Mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
15. Loño J, Ochando G. Trastornos somatomorfos en la Infancia. *Rev Psiquiatría Infanto-Juvenil*. 2003; 19: 30-35.
16. Martínez-Pina A. Patología psicósomática en la clínica médica y psicológica. Barcelona: Viladot; 1979.
17. Levine MD, Rappaport LA. Dolor abdominal recurrente en niños escolares. La soledad del médico distante. *Clin Pediatr North Am*; 1984. p.969-992.
18. Ochando G, Millán MC, Pereda A. Dolor abdominal de origen psicósomático. *An Pediatr Contin*. 2006; 4 (4): 213-8.
19. Sifneos PE. Alexithymia: past and present. *Am J Psychiatry*. 1996; 53: 137-42.
20. Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnosis procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 43-9.
21. Minne Fekkes MSC, Frans IM, Pijers MD, Verllve-Vanhorick P. Bulling behaviour and associations with psychosomatic complaints and depression in victims. *J Pediatr*. 2004; 144:17-22.
22. Campo J V. Somatisation in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1994; 33: 1223-34.
23. Tomás J, Pedreira JL. Condicionantes psicósomáticos y su tratamiento en la infancia y la adolescencia. Barcelona: Laertes; 2002.
24. Eminson DM. Somatising in children and adolescents. 2. Management and outcomes. *Adv Psychiatr Treat*. 2001; 7: 388-98.
25. Pedreira JL, Sardinero E. Prevalencia de trastornos mentales de la infancia en atención primaria pediátrica. *Actas Luso-esp. Neurol. Psiquiatría*. 1996; 24(4): 173-190.
26. Youssef NN, Atienza K, Langseder AL, Strauss RS. Chronic abdominal pain and depressive symptoms: analysis of the national longitudinal study of adolescent health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(3): 329-32.
27. Hotopf M, Carr S, Mayou R, Wadsworth M, Wessely S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ*. 1998; 316: 1196-200.
28. Berbel O, Ochando G, Ortuño J, Pereda A. Orientación al diagnóstico y tratamiento del dolor abdominal crónico y dolor abdominal recurrente en el niño y adolescente. *Pediátrika*. 2007; 27(1): 9-17.
29. Santalahti P, Aromaa M, Sourander A, Helenius H, Piha J. Have there been in children's psychosomatic symptoms? A 10-year comparison from Finland. *Pediatrics*. 2005; 115: 434-42.
30. AAP Subcommittee and 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. *JPGN*. 2005; 40:249-61.
31. Pedreira JL. Protocolos de salud mental infantil para atención primaria. Madrid: ARAN-ELA;1995.
32. Pedreira JL, Palanca I. Los Trastornos Psicósomáticos en la Infancia y Adolescencia. *Rev. Psiquiatr Psicol. Niño y Adolesc*. 2001; 3(1): 26-51.

Fallo de medro

B. Ferrer Lorente, L. Gómez López, J. Dalmau Serra

INTRODUCCIÓN

El término desmedro o fallo de medro, o su equivalente en inglés *failure to thrive*, se utiliza para describir un cuadro clínico que ocurre en lactantes y niños pequeños caracterizado por una ingesta insuficiente a juicio de los padres, con una curva de peso y frecuentemente de talla no adecuadas para el sexo y la edad y con posible retraso en el desarrollo motor y social. La ganancia ponderal es inferior a la esperada y la instauración es progresiva en el tiempo. La afectación de la curva de talla se produce cuando la duración del proceso es prolongada. La edad de presentación máxima se sitúa entre el primero y el segundo años de vida.

Este síndrome se establece sin una causa aparente y puede evolucionar hasta la malnutrición. Este hecho, junto a que la primera manifestación de algunas enfermedades es el cambio de carácter y el enlentecimiento de la curva de peso, hace que este término de *desmedro* sea utilizado como sinónimo de malnutrición incipiente de etiología no establecida.

La importancia de este síndrome viene dada por su incidencia, muy variable según los criterios que se utilicen para definirlo, si se estudia en el ámbito hospitalario o en Atención Primaria, y de las condiciones socioeconómicas de la sociedad en que se estudia. Dependiendo de estos factores, la incidencia en atención primaria oscila entre el 1% en Suecia y el 10% en algunos estudios en EEUU en los dos primeros años de vida^(1,2). A nivel hospitalario puede suponer entre el 1 y el 5% de los ingresos, pero hasta un 10-15% de los pacientes hospitalizados presentan desmedro que en muchas ocasiones no es diagnosticado⁽³⁾. En algunos trabajos se relaciona con clases sociales más bajas, problemas socioeconómicos y familias numerosas con madres añosas.

Otro de los aspectos que confieren importancia al desmedro son sus consecuencias; a corto y medio plazos, la malnutrición y sus complicaciones (infecciones, diarrea, etc.), así como la posibilidad de requerir hospitalización. A largo plazo, diferentes estudios muestran que los pacientes que han sufrido desmedro pueden presentar en la adolescencia problemas con la alimentación tanto en el hogar como en el comedor escolar, problemas en el desarrollo del lenguaje, habilidades de lectura menos desarrolladas, menor madurez social y mayor incidencia de trastornos conductuales. Estos datos sobre la incidencia y repercusiones del desmedro justifican la necesidad de unos correctos enfoques diagnóstico y terapéutico.

DEFINICIÓN

Entre las definiciones de desmedro, una de las más utilizadas es la de Fomón⁽⁴⁾ que aplica dicho término a lactantes y niños habitualmente menores de 3 años que cumplen las siguientes dos condiciones:

- Incremento de peso menor de 2 desviaciones estándar durante un intervalo igual o mayor a dos meses para lactantes menores de 6 meses o igual o mayor de tres meses para lactantes mayores de 6 meses, y
- Relación peso/talla inferior al percentil 5.

Otras definiciones requieren un peso para la talla igual o inferior al 80% del peso ideal para la edad o pérdida de dos percentiles de velocidad de crecimiento. Todas estas definiciones llevan implícito un crecimiento inadecuado antes de que aparezcan signos o síntomas de malnutrición y no hacen referencia a su etiología. Es evidente que no existe un consenso para definir el fallo de medro^(5,6) y la concordancia entre los diferentes criterios de diagnóstico no es alta⁽⁷⁾.

ETIOLOGÍA

Clásicamente el desmedro se ha clasificado como:

1. Orgánico, cuando hay una enfermedad evidente en su causa.
2. No orgánico en ausencia de ella, lo cual suele implicar un problema social o familiar.

Por ello, en este último caso se utilizan términos como síndrome de privación psicoafectiva o nanismo psicossocial. Actualmente se prefiere el término de desmedro mixto, ya que en un paciente que padece una enfermedad crónica y un desmedro secundario, éste puede agravarse si el medio socio-familiar no es adecuado y, al contrario, un paciente afecto de un desmedro psicoafectivo puede empeorar si presenta simultáneamente y de forma crónica enfermedades como infecciones respiratorias o diarreas.

Existen tres grandes causas para el fallo de medro que no son excluyentes entre sí:

- a. Aporte insuficiente de alimentos: los niños pueden no recibir la cantidad apropiada de alimentos porque la familia no se los ofrece, por rechazo o por incapacidad del paciente para consumirlos. Existen causas orgánicas que limitan la ingesta por vía oral, como la presencia de una

fisura palatina, una cardiopatía, un problema respiratorio o una parálisis cerebral infantil, situaciones en las que el niño se cansa al tomar. La familia suele realizar una dieta poco atractiva desde el punto de vista de la palatabilidad, más parecida a la del lactante por considerarla más sana, pero ocasionalmente pueden consumir galletas u otros alimentos más atractivos por lo que al niño su comida diaria le parece poco sabrosa y tiene poco interés en ella. En algunos casos son las familias las que realizan dietas restrictivas voluntariamente por creencias religiosas o dietéticas. Todos ellos son factores por los cuales se puede reducir el aporte de alimentos de manera involuntaria.

- b. Maladigestión o malabsorción: numerosas enfermedades cursan con alteraciones en la absorción y la digestión de los alimentos (enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, colestasis, etc.).
- c. Necesidades energéticas aumentadas: infecciones, cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas, fibrosis quística, etc.

Los niños con desmedro de causa no orgánica suelen presentar una conducta alimentaria alterada que se caracteriza por falta de interés por la comida, escasa ingesta y saciedad precoz. Son niños generalmente activos, irritables y con menor capacidad de adaptación a situaciones nuevas. Suelen prolongar la alimentación del primer año durante mucho tiempo, incluyendo las comidas trituradas a pesar de que tengan una dentición suficiente para masticar y las habilidades adecuadas para comer sólidos. Manipulan la situación que se ha creado alrededor de la comida para obtener sus deseos. La actitud de la madre ante la comida y la relación que se establece con el niño en el momento de la alimentación es una compleja interacción, clave en la génesis del desmedro no orgánico. La mayoría de las madres reconocen la situación anómala que se ha creado pero no saben o no pueden darle solución. Las conductas maternas ante la alteración en la ganancia de peso influyen sobre el mismo⁽⁸⁾. Estas familias invierten en el diagnóstico y tratamiento del problema, tiempo, recursos financieros y energía comparables con los de otras familias con niños con enfermedades crónicas. El rechazo a probar nuevos alimentos puede tener un componente genético además de la influencia de los factores del entorno⁽⁹⁾.

En algunos casos la falta de medro puede reflejar una situación de maltrato que conlleva una ganancia de peso escasa, un retraso en el desarrollo y alteraciones en la conducta. A través de la historia clínica se puede poner en evidencia factores de riesgo en este sentido como trastornos de conducta de los padres, situaciones que alteren la estabilidad familiar, falta de adherencia a las recomendaciones del pediatra, etc.⁽¹⁰⁾.

Otros factores asociados al desmedro son los problemas iniciales con la succión, la duración de la lactancia y las dificultades para el destete y para la introducción de los alimentos sólidos. Las dificultades iniciales para la alimentación puede ser un marcador sutil de los problemas posteriores con la ganancia de peso⁽¹¹⁾.

PAUTA DIAGNÓSTICA

La valoración es similar a la de cualquier otro niño pero con especial atención a las características de su alimentación. Se debe recoger la situación familiar, económica y el nivel intelectual de los padres, especialmente de la madre, así como el hábito constitucional de los padres en su infancia y el actual. Respecto al niño se deben conocer los datos de la gestación y sus complicaciones si las hubo, la somatometría al nacimiento, la edad de inicio del desmedro y a que lo atribuyen los padres, los hitos del desarrollo psicomotor y datos que nos permitan descartar patología orgánica. De manera específica hay que recoger la siguiente información:

1. Cálculo de la ingesta diaria: aunque el método ideal es el recuento de la ingesta de 3 días, dos días laborables y un festivo o un recuento de frecuencia de ingesta de alimentos, este cálculo requiere un soporte informático adecuado y entrenamiento del profesional para su manejo y de la familia para la realización de las encuestas. Por ello muchas veces no es posible en la práctica por lo que el pediatra debe estar habituado a valorar la ingesta en calidad y cantidad, incluyendo las comidas efectuadas fuera del hogar y el “picoteo” (a menudo calorías huecas) y calcular con estos datos el aporte calórico, de principios inmediatos y nutrientes. En la entrevista el pediatra solicitará: qué alimentos le gustan al niño, qué tipo de alimentos consume y cuántas veces a la semana y en qué cantidad, cómo se elaboran los alimentos (hervido, frito, rebozado, etc.), si come entre horas y qué suele “picotear” y si tiene problemas con las texturas.
2. Actitud ante las comidas: debe consignarse si el niño come solo o con sus hermanos, si come mejor en la guardería, si lo hace solo y qué hace durante la comida, cuánto tiempo tarda en comer, qué hace la familia si el niño no come, si presenta determinados síntomas durante las comidas o después de la ingesta de algún alimento en concreto (dolor abdominal, vómitos o diarrea), etc. Lo óptimo sería ver comer al niño.
3. Valoración de las pérdidas: Recoger la presencia de vómitos y/o regurgitaciones, la frecuencia, cantidad, si se relacionan con un tipo específico de alimento o textura o si son autoinducidos. Especificar las características de las deposiciones que podrían orientar hacia el diagnóstico de una enfermedad digestiva.
4. Carácter y actividad del paciente: valorar la actitud del niño con sus compañeros (juegos, actividad física), si es un niño alegre o triste, si presenta hiperexcitabilidad, alteraciones del sueño, etc.
5. Curva pondoestatural: el registro de la curva ponderal debe ser lo mas completo posible aunque consignando únicamente los datos obtenidos en condiciones estandarizadas con el paciente desnudo y con báscula y tallímetro adecuados. Junto a estos datos deben anotarse las enfermedades padecidas y sucesos sociales (separación de los padres, nacimiento de un hermano) para poder correlacionarlos entre sí. Las gráficas más utilizadas en la población española son las curvas de la Fundación Orbeago de Hernandez y colaboradores⁽¹²⁾. En niños de 2 a 9

años pueden utilizarse las gráficas de Tanner⁽¹³⁾, que correlacionan la talla actual con la talla media de los padres, lo que permite valorar la posibilidad de una talla baja familiar. Se debe incluir también el objetivo genético de la altura ya que una baja talla genética puede no implicar una situación de desmedro. Una fluctuación de hasta dos percentiles entre el nacimiento y los dos años de edad puede ser considerado como un fenómeno normal en el proceso de crecimiento^(14,15) y la desaceleración del crecimiento longitudinal en los primeros años de vida debida a influencias genéticas puede ser fisiológico y no debe interpretarse como una situación de desmedro⁽¹⁶⁾. Los índices nutricionales permiten clasificar el estado nutricional utilizando dos o más medidas antropométricas pero el desmedro es un diagnóstico evolutivo, por lo que un índice nutricional en un momento dado puede no ser de ayuda diagnóstica.

6. Exploración física: junto con el hábito constitucional (leptosómico, asténico, atlético o pícnico) deben consignarse los signos nutricionales clásicos como la turgencia y aspecto de la piel (hidratación y elasticidad), la presencia de lanugo, rágades bucales o eccemas cutáneos, las características del pelo (ralo, áspero o escaso), la distribución del panículo adiposo. Éste tiene un orden de desaparición cuando progresa el desmedro: brazos-tronco, muslos y cara. El tono muscular se evalúa por la resistencia de los músculos abdominales a la palpación y de los brazos y piernas en los movimientos pasivos. Las deficiencias de micronutrientes pueden dar síntomas específicos como palidez conjuntival, queilosis, gingivitis, signos de raquitismo, como craneotabes o rosario costal, xeroftalmía o manchas de Bitot, etc. Algunos de estos signos pueden verse en la tabla I.
7. Estudios complementarios: no existe un único parámetro o una batería de ellos que permitan estudiar totalmente a un paciente con desmedro por lo que se debe hacer un estudio basal que incluya un hemograma completo, ferritina, sideremia e índice de saturación de la transferrina, anticuerpos anti gliadina y antitransglutaminasa, análisis de orina (sedimento y anormales y urinocultivo), parásitos en heces y, si el paciente tiene una talla inferior al percentil 10, determinación de la edad ósea, la cual debe repetirse a los 6-12 meses para su valoración. Deben añadirse los estudios analíticos específicos sugeridos por la historia clínica y la exploración como en el caso en que se sospeche una deficiencia nutricional concreta. La albúmina sérica continúa siendo un parámetro útil para la valoración del estado proteico pero no suele afectarse en el desmedro. Los marcadores proteicos de vida media corta (prealbúmina, retinol, fibronectina) no son útiles en la valoración del desmedro puesto que tan sólo reflejan la ingesta proteica muy reciente y pueden verse alterados en presencia de un proceso inflamatorio.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Los datos obtenidos con la historia clínica, somatometría seriada, la exploración física y los exámenes complementarios

TABLA I. Signos clínicos relacionados con la deficiencia de nutrientes.

Órgano	Signo	Posible deficiencia
Ojos	Queratomalacia	Vitamina A
	Xeroftalmía	
	Inyección conjuntival	Riboflavina
Labios	Palidez conjuntival	Hierro
	Lesiones angulares	Niacina,
	Queilitis	Riboflavina
Encías	Gingivitis	Vitamina C
Lengua	Hiperémica, dolorosa, edematosa	Niacina, Riboflavina
Dientes	Caries	Flúor
Glándulas	Bocio	Yodo
Esqueleto	Craneotabes,	Vitamina D
	Rosario costal,	
	Epifisis cúbito-radio	
Sistema nervioso	Reflejos tendinosos disminuidos, debilidad muscular	Tiamina

(Tomado de: Zerfas AJ, Shorr JJ, Neumann CC: Office assessment of nutritional status. *Pediatr Clin North Am* 1977; 24:253-272).

rios deben permitir el diagnóstico de desmedro no orgánico y desmedro orgánico. En el segundo caso puede ser con afectación predominante del peso o de la talla. Una buena historia y una buena exploración física deben orientar el diagnóstico, y los exámenes de laboratorio deben ser los mínimos e imprescindibles⁽¹⁴⁾.

En nuestro medio las enfermedades orgánicas que afectan más frecuentemente al peso son las enfermedades digestivas, las oncológicas y las infecciosas. En la tabla II se muestra el diagnóstico diferencial del desmedro con afectación predominante de la talla. Esta clasificación de hipocrecimientos permite una orientación diagnóstica basándose en la edad cronológica, la edad ósea, la edad para la talla y la velocidad de crecimiento. Las enfermedades infecciosas crónicas o repetidas son la causa más frecuente de los desmedros mixtos.

TRATAMIENTO

El tratamiento es complejo por lo que debería ser realizado por un equipo multidisciplinario constituido por un pediatra especializado en nutrición, un dietista, un psicólogo y un trabajador social para poder abordar todos los aspectos de este síndrome y estará determinado por las causas subyacentes al desmedro. Las condiciones de trabajo en Atención Primaria suelen requerir que el pediatra asuma todas las funciones del equipo junto con el trabajador social. El tratamiento comprende:

Tratamiento dietético

El mejor tratamiento es el tratamiento temprano que rompa el círculo de anorexia/ansiedad familiar. Hay que tranquilizar a los padres e intentar minimizar la carga de ansiedad de los padres ante la situación de que el niño no come.

TABLA II. Valoración del desmedro con afectación predominante de la talla.

Tipo de patrón de crecimiento	Edad ósea *	Velocidad de crecimiento	Diagnóstico diferencial
<i>Talla baja intrínseca</i>	Igual a EC	Normal	Variante familiar normal Síndromes genéticos Cromosomopatías Displasias óseas Síndromes dismórficos Desnutrición intrauterina Infecciones fetales Tóxicos Metabolopatías con hipoglucemia Irradiación espinal
<i>Retraso de crecimiento</i>	Igual a ET	Normal o lenta	Variante normal Retraso constitucional del crecimiento Síndrome de privación psicosocial Enfermedad crónica moderada Desnutrición incipiente Endocrinopatías
<i>Crecimiento atenuado</i>	Menor que ET	Subnormal	Deficiencia hormona del crecimiento Hipotiroidismo Trastornos del equilibrio ácido-básico Malnutrición proteico-calórica grave

* EC: Edad cronológica, ET: Edad según talla (tomado de: Dalmau J. *Nutrición y fallo de medro*. En: R Tojo, ed. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001. p 695- 702).

Se debe evitar la rigidez a la hora de incorporar la alimentación complementaria y adaptarla en lo que se pueda a las necesidades del niño. El niño debe aprender a masticar a partir de los 10-12 meses⁽¹⁷⁾ por lo que el triturado fino de los primeros purés debe ir haciéndose progresivamente más grueso y, en función del desarrollo de la dentición, ir ofreciendo pequeñas cantidades de alimentos más o menos blandos que permita al niño aprender a masticar. Esto evita el rechazo a masticar en niños de uno a dos años y las náuseas y rechazo cuando se ofrecen texturas más granuladas.

Debe recomendarse una dieta completa adaptada a las costumbres de la familia y a los gustos del paciente. Es preferible que coma poca cantidad pero variado y buscar presentaciones a los alimentos que sean atractivas para el niño. Se puede utilizar algún alimento (arroz o pasta) que guste más y utilizarlo para vehicular otros menos atractivos (legumbres o verduras) que además los complementan desde el punto de vista nutricional. Las legumbres son ricas en calcio y con una cantidad de proteínas próxima a la de las carnes aunque carecen de un aminoácido esencial, la metionina. Los cereales, como el arroz, aportan este aminoácido y a su vez se completan con la lisina de las legumbres, que es el aminoácido limitante de los cereales. Con esta combinación obtenemos proteínas de alta calidad biológica. Este tipo de alimentos constituyen la base de la alimentación tradicional en España y Latinoamérica.

Dado que estos niños se cansan de masticar se pueden utilizar las salsas para reblandecer los alimentos o presentarlos en formas de fácil masticación como albóndigas, croquetas o hamburguesas. Además, el uso de salsas y bechamel nos permite enriquecer calóricamente los alimentos. Los alimentos que no les gustan se pueden enmascarar con otros ali-

mentos, por ejemplo, la leche oculta en los purés, salsas o batidos o las verduras en las lasañas o trituradas en el caldo. Se puede suplementar la alimentación para conseguir mayor aporte calórico bien mediante la adición de alimentos hipercalóricos, como salsas, aceites, frutos secos molidos, rebozados y empanados o enriquecer los postres con miel, mermelada o nata, o con módulos nutricionales para adicionarlos en los biberones o con fórmulas de nutrición enteral.

Existen diferentes tipos de fórmulas para complementar o suplementar el aporte calórico y de nutrientes de la alimentación. Las fórmulas poliméricas de nutrición enteral completa aportan los tres principios inmediatos en la proporción recomendada por los organismos internacionales. Hay fórmulas pediátricas estándar y fórmulas adaptadas para situaciones especiales. Los módulos nutricionales nos permiten adicionar por separado hidratos de carbono, lípidos, proteínas o una combinación de ellos en función de las necesidades del niño. La adición de estos módulos debe guardar el equilibrio entre nutrientes. Suelen contener proteínas enteras, carbohidratos hidrolizados parcialmente y triglicéridos de cadena larga. La elección de una fórmula completa o de un módulo dependerá de la edad del paciente, de la capacidad funcional del aparato digestivo, de las necesidades del niño o de las carencias de su alimentación habitual. El desarrollo de este tema sobrepasa el objetivo de este capítulo y puede ser consultado en el capítulo correspondiente en este mismo manual o en la bibliografía referida^(18,19).

Estas recomendaciones y otras muchas que se podrían añadir implican que el pediatra tenga unos conocimientos básicos de nutrición y dietética así como disponer del tiempo suficiente para explicarlo a los padres.

Normas de conducta alimentaria

En los niños pequeños el acto de comer es a la vez un juego y un acto de relación social, por ello deben darse normas individualizadas al paciente para conseguir que disfrute comiendo. El acto de comer debe realizarse en ambiente relajado. Evitar los picoteos y mantener unos horarios de comidas más bien fijos. La comida debe tener una duración preestablecida evitando que se eternice y a ser posible debe comer con otros miembros de la familia dejándole que toque la comida y que use él mismo los utensilios.

No se debe dar la comida a la fuerza pero no se deben dar alternativas de menú diferente si no le gusta lo que hay. Las raciones deben ser adecuadas al tamaño, la edad y la actividad del niño y se procurará respetar las aversiones a algunos alimentos siempre que la lista no sea interminable. La comida es un acto social, debe ser un rato agradable y debe intentarse que el niño coma con toda la familia siempre que se pueda. Insistir a los padres en que no pierdan la paciencia y explicarles que el tratamiento conductual se basa en la contención y el refuerzo positivo y no en el castigo y las amenazas.

Tratamiento de las deficiencias nutricionales específicas

La deficiencia encontrada con más frecuencia es la ferropenia⁽²⁰⁾. Debe tratarse para evitar la progresión a la anemia. Las fuentes alimentarias más importantes son las carnes, huevos, pescados y cereales fortificados. La absorción del hierro puede mejorarse con el consumo simultáneo de alimentos ricos en ácido ascórbico, como las verduras y las frutas⁽²¹⁾. Obviamente deben tratarse todas las deficiencias demostradas analíticamente pero son infrecuentes excepto en desmedros causados por enfermedades orgánicas graves en cuyo caso la historia clínica y el diagnóstico etiológico indican qué deficiencias hay que tratar. Los suplementos vitamínicos no están indicados salvo si se demuestra analíticamente su deficiencia y en las indicaciones especificadas por la Academia Americana de Pediatría^(22, 23):

- Niños con malabsorción y enfermedad hepática.
- Niños y adolescentes procedentes de familias consideradas como un problema social.
- Niños y adolescentes con anorexia o con conductas alimentarias caprichosas, o que consumen dietas inadecuadas.
- Niños con enfermedades crónicas (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades renales, etc.).
- Niños con obesidad y dietas hipocalóricas.
- Adolescentes embarazadas.

Fármacos

No hay datos que demuestren la eficacia de los fármacos antianorexígenos y la recomendación inicial de fómón desaparece en artículos posteriores^(4,24,25). Su utilización es controvertida y en principio, desaconsejable. En pacientes en que el desmedro ha evolucionado a una desnutrición franca se ha utilizado el megestrol, pero su eficacia real (aumento del tejido no magro) y sus posibles efectos secundarios (supresión de la función suprarrenal) cuestionan su utilidad en el desmedro^(26,27).

Tratamiento psicológico

Es fundamental en el desmedro no orgánico y en el mixto. El pediatra debe iniciarlo y puede requerir la ayuda del psicólogo. Básicamente se basa en explicar a los padres qué es el desmedro, para que puedan comprender la actitud del niño ante la comida. Hay que enseñar unas normas generales de comportamiento de los padres con sus hijos y enseñarles a crear un ambiente agradable a la hora de la comida, que desde luego no incluya la televisión. Se debe tranquilizar a los padres y quitar en lo posible la carga de ansiedad que sienten porque el niño no gana peso.

Tratamiento etiológico del desmedro orgánico

El tratamiento de la enfermedad de base realizado por el especialista conjuntamente con el pediatra de Atención Primaria debe evitar que el desmedro progrese evitando sus consecuencias a corto, medio y largo plazos.

Hospitalización

Llegar a diferenciar las formas de desmedro orgánicas de las no orgánicas, la presión familiar, la cronicidad del proceso y la poca eficacia del tratamiento a corto plazo pueden hacer necesaria la hospitalización del paciente. Las indicaciones son:

- Desmedro de etiología no conocida que esté evolucionando a malnutrición.
- Malnutrición grave.
- Complicaciones asociadas (infecciones, diarrea, deshidratación).
- Problema social familiar no controlable.
- Fracaso en el tratamiento ambulatorio.

Durante la hospitalización el equipo multidisciplinar (pediatra especializado en nutrición, dietista y trabajadora social en caso necesario) debe instaurar conjuntamente todas las medidas citadas.

Si la causa del desmedro es orgánica debe tratarse la misma, mientras que si la causa es una ingesta insuficiente, el tratamiento nutricional será prioritario. En cualquier caso debe iniciarse el tratamiento nutricional si ya existe malnutrición y para conseguir el brote de crecimiento debe administrarse un 25-50% más de calorías sobre los requerimientos basales^(24,28) por lo que en ocasiones puede ser necesaria su administración por medio de gastroclisis nocturna. En estos casos se aporta de esta forma aproximadamente el 60% de la energía calculada. Estos pacientes pueden estar ingresados durante un tiempo prolongado sin aumentar de peso.

La fórmula a administrar, en el caso en que sea necesario prescribir una alimentación enteral nocturna, dependerá de la edad del paciente y del estado de sus funciones digestivas. Los niños con procesos de digestión y absorción normales deben recibir una dieta polimérica completa. Cuando exista una patología digestiva o se trate de niños menores de dos años se puede recurrir a una dieta semielemental.

En la alimentación habitual se puede aumentar el aporte calórico mediante la adición de alimentos hipercalóricos como salsas, aceites o frutos secos molidos o bien mediante la adición progresiva de módulos como se ha comentado en

el punto anterior. Es recomendable el administrar un suplemento vitamínico con hierro y cinc de forma preventiva^(23,24) y tratar las deficiencias que se detecten analíticamente.

Además, se debe realizar durante y después de la hospitalización un plan de intervención a nivel de la familia. Enseñar a la familia técnicas para mejorar la forma de alimentar al niño. Hay que explicar normas generales de comportamiento con las que los padres enfoquen la alimentación de sus hijos y enseñarles a crear un ambiente agradable a la hora de la comida, que desde luego no incluya la televisión. Insistir en que eviten los picoteos y los menús de sustitución (como no le gusta esto, se le da esto otro).

RESUMEN

El desmedro es un síndrome caracterizado por incrementos de peso y/o talla inadecuados, actitudes anómalas ante la comida y retraso del desarrollo motor y del social. Su etiología es multifactorial existiendo factores orgánicos y no orgánicos en su patogenia. La identificación de la enfermedad y/o factores causantes del mismo puede ser difícil y requerir ocasionalmente la hospitalización del paciente. El tratamiento, idealmente, debe ser instaurado por un equipo multidisciplinar que incluya a un pediatra especializado en nutrición, un dietista, un psicólogo y un asistente social. En las fases iniciales o en las formas no graves el pediatra de Atención Primaria debe asumir todas estas funciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahl M, Sundelin C. Feeding problems in an affluent society. Follow-up at four years of age in children with early refusal to eat. *Acta Paediatr*. 1992; 81: 575-579.
- Mitchell WG, Gorrell RW, Greenberg RA. Failure-to thrive: A study in a primary care setting. *Epidemiology and follow-up. Pediatrics*. 1980; 65: 971-977.
- Dalmau J, Gurrea MD, Montero C. Failure to thrive. Nutritional management. En: Ghraft R, Agget P, Lifschitz C, Walker-Smith J, Moran J, eds. *Infant nutrition in special situations*. Madrid: Ergon; 1995. p.313-323.
- Fomon SJ, Nelson SE. Malnutrition, failure to thrive and obesity. En: Fomon SJ, ed. *Nutrition of normal infants*. St. Louis: CV Mosby; 1993. p.63-66.
- Spencer NJ. Failure to think about failure to thrive. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 95-6.
- Hughes I. Confusing terminology attempts to define the undefinable. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 97-8.
- Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 109-114.
- Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. How does maternal and child feeding behavior relate to weight gain and failure to thrive? Data from a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2006; 117: 1262-9.
- Cooke LJ, Hawxorth CM, Wardle J. Genetic and environmental influences on children's food neophobia. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 428-33.
- Block RW, Krebs NF and Committee on Child Abuse and the Committee on Nutrition. *Pediatrics*. 2005; 116: 1234-1237.
- Emond A, Drewett R, Emmett P. Postnatal factors associated with failure to thrive in term infants in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 115-119.
- Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos, Lizárraga A et al. *Tablas de percentiles. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre*; 2004.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's heights at ages 2-9 year allowing for height of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 755-62.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Failure to thrive (Pediatric Undernutrition) En: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 5th edition. Illinois: Elk Grove Village; 2004. p.443-457.
- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in Percentiles of Growth During Early Childhood: Analysis of Longitudinal Data From California Child Health and Development Study. *Pediatrics*. 2004; 113: e617-e627.
- Porter B, Skuse D. When does show weight become failure to thrive? *Arch Dis Child*. 1991; 66: 905-906.
- Northstone K, Emmett P, Nethersole F. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *J Hum Nutr Diet*. 2001; 14(1): 43-54.
- Pedron C, Martínez C. Nutrición Enteral. En: SEGHN, ed. *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica*. Madrid: Ergon; 2004. p. 595-608.
- Moreno JM, Oliveros L, Galiano MJ. Cómo enriquecer la alimentación del lactante: uso de los módulos nutricionales. *Acta Pediatr Esp*. 2003; 61: 406-12.
- Gracia M, Abadía C, Dalmau J. Estudio clínico y evolutivo de 49 pacientes con desmedro. *Acta Pediatr Esp* 1992; 50: 903-906.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la adolescencia. En: A Ballabriga, A Carrascosa (eds). *Nutrición en la Infancia y la Adolescencia*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2001. p. 449-491.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Feeding from each 1 year to adolescent. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 4th edition. Illinois: Elk Grove Village; 1998. p. 125-139.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Vitamins. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 5th edition. Illinois: Elk Grove Village; 2004. p. 339-365
- American Academy Pediatrics Committee on Nutrition. Failure to thrive, malnutrition and anorexia. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. Illinois: Elk Grove Village; 2004. p.443-457.
- Fomon SJ. Normal growth, failure to thrive and obesity. En: Fomon SJ, ed. *Infant nutrition*, 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1974. p. 34-94.
- Stockheim JA, Daaboul JJ, Yogev R, Scully SP, Binns HJ, Chadwick EG. Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. *J Pediatr*. 1999; 134: 368-370.
- Arumugam R, Scheiman AO, Lifschitz C, Gopalakrishna GS. Megestrol acetate treatment for anorexia and undernutrition in children. *J Gastroenterol Nutr*. 1998; 27: 476.
- Maggioni A, Lifschitz F. Nutritional management of failure to thrive. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42: 791-810.

Diarrea aguda

C. Calvo Romero, J. M. Marugán de Miguelsanz, J.M. Bartolomé Porro

CONCEPTO

Definimos la diarrea aguda como un “proceso, habitualmente autolimitado, que se caracteriza por el aumento en el volumen y número de las deposiciones, junto a una disminución de su consistencia habitual”⁽¹⁾. Si se prolonga más de dos semanas hablaremos de diarrea prolongada, considerando que es crónica por encima de 6-8 semanas. Suele ir acompañada de una disminución más o menos importante de peso y una pérdida anormal de agua y electrolitos por las heces. Dado que las deposiciones son variables de unos individuos a otros, a título orientativo detallamos el peso normal de las heces en la tabla I. Las infecciones intestinales son la causa de la mayoría de episodios de diarrea aguda esporádica, e inciden más en los dos primeros años de la vida del niño por su inmadurez digestiva, metabólica e inmunológica. Asimismo, en ese grupo de edad existen unas elevadas necesidades nutricionales, precaria adaptación al ambiente y labilidad hidroelectrolítica, lo que obliga a instaurar una pauta terapéutica lo más precoz posible para evitar la malnutrición, que a su vez favorece y agrava la diarrea.

Esta patología ha sido a lo largo de la historia una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia y, aunque en la actualidad su incidencia y gravedad han disminuido, gracias al progreso en las condiciones higiénicas y sanitarias, continúa representando un problema frecuente ocasionando numerosas consultas, incluso en países desarrollados, y siendo una causa importante de mortalidad en todo el mundo⁽²⁾. La diarrea aguda es el tercer motivo de consulta más frecuente, después de la fiebre y la tos, tanto en los servicios de urgencias hospitalarios como en los centros de atención primaria. Alrededor de un billón de episodios de diarrea aguda ocurren cada año en niños, con una media anual de al menos tres procesos en menores de 5 años de edad, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No obstante, el uso de soluciones de rehidratación oral (SRO) ha tenido un significativo efecto sobre la mortalidad en los últimos 20 años, especialmente en países en vías de desarrollo, pasando de 4,5 millones de muertes anuales en 1979 a 1,6 millones en el año 2002⁽³⁾.

ETIOLOGÍA

Hasta el 80% de las diarreas agudas del niño tienen su origen en una infección entérica, que se tratará más amplia-

mente en otro capítulo. Otras causas para la misma, sobre todo en lactantes, son las infecciones no entéricas, especialmente respiratorias, otitis media, urinarias e intraabdominales. Finalmente, la diarrea aguda puede tener un origen no infeccioso, secundaria a dietas inadecuadas hiperosmolares, intolerancia a alimentos (lactosa, proteínas alimentarias), fármacos, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

La diarrea aguda infecciosa puede ser causada por un buen número de agentes bacterianos y protozoos, pero más del 75% de los casos donde se llega a identificar la causa son producidos por virus (Tabla II). El número de virus identificados como posibles causantes de diarrea ha ido incrementándose con la mejora de las técnicas diagnósticas, pero el rotavirus sigue siendo la causa más común de gastroenteritis en niños en todo el mundo, estimándose según los últimos datos en más de 111 millones de casos al año⁽⁴⁻⁶⁾.

Muchos patógenos bacterianos pueden causar diarrea infecciosa, incidiendo más en niños en edad escolar. El porcentaje relativo de cada uno puede variar en función del área geográfica, grupo de edad y técnicas utilizadas. También existen individuos asintomáticos portadores de patógenos, sin repercusión clínica, y en un 10-20% de episodios de diarrea existe coinfección y se logra identificar más de un patógeno. Las infecciones intestinales tienen un mecanismo de transmisión predominantemente fecal-oral. Las malas condiciones higiénicas y sanitarias y la malnutrición previa son factores de riesgo para la misma, mientras que la lactancia materna ejerce un papel protector en los primeros meses de vida.

FISIOPATOLOGÍA

La diarrea se produce por una alteración en el balance intestinal de agua y electrolitos. Cuando el volumen de éstos que llega al colon excede su capacidad de absorción, se eliminan de forma aumentada por las heces.

En condiciones normales, el ion que determina básicamente la absorción es el sodio (Na^+) (Fig. 1), que se absorbe de 3 formas: 1) el Na^+ penetra por un mecanismo pasivo desde la luz intestinal al interior del enterocito, según un gradiente electroquímico, a través de canales selectivos (sobre todo en íleon y colon). Es rápidamente expulsado activamente al espacio extracelular por la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$

TABLA I. Peso de las heces.

	Normales	Diarrea
Lactantes	5-10g/kg/día	> 10g/kg/día
A partir de los 3 años	< 100g/día	> 200g/día
Adultos	< 100g/día	> 200g/día

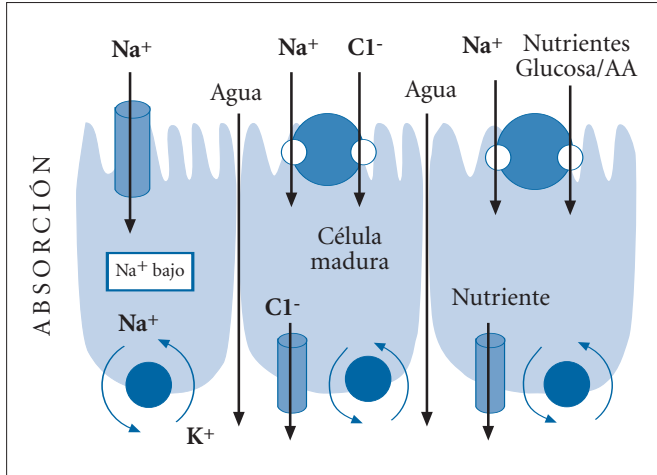


FIGURA 1. Mecanismos de absorción intestinal.

dependiente, situada en la membrana basolateral del enterocito y que en la célula madura mantiene una concentración intracelular baja de Na⁺, permitiendo así la entrada a favor de gradiente de Na⁺ acoplada al cloro (Cl⁻) y nutrientes; 2) el Na⁺ también es absorbido desde la luz intestinal a través de unos transportadores comunes con el Cl⁻, sobre todo en íleon; y 3) finalmente, acoplado con glucosa y aminoácidos en un co-transportador común, a lo largo de todo el intestino delgado. Su integridad en la mayor parte de diarreas es la base para el uso de las soluciones de rehidratación oral⁽⁷⁾. Para completar todo el proceso de absorción diremos que el Cl⁻ y los nutrientes difunden pasivamente al espacio extracelular y que el agua después sigue pasivamente el transporte neto de iones y solutos, a favor del gradiente osmótico^(8,9).

En el proceso de secreción de agua y electrolitos a nivel intestinal el principal ion implicado es el Cl⁻ (Fig. 2). En las células de las criptas, en virtud de la baja concentración de sodio producida por la bomba de Na⁺-K⁺ (mecanismo activo), se favorece la entrada de Na⁺ y Cl⁻ desde el espacio extracelular, el Cl⁻ se acumula en ella, pudiendo abandonarla en condiciones normales a través de canales de cloro situados en el lado luminal de la membrana.

En el intestino delgado, la absorción se produce básicamente en las células epiteliales maduras vellositarias, mientras que la secreción ocurre sobre todo en las células epiteliales indiferenciadas de las criptas.

La regulación de estos fenómenos se lleva a cabo a dos niveles: extracelular e intracelular. La regulación extracelular se realiza a través de hormonas sintetizadas localmente y neurotransmisores. Igualmente la presencia de glucosa y otros

TABLA II. Principales agentes infecciosos implicados en la diarrea aguda del niño.

Virus	Bacterias	Protozoos
Rotavirus	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Giardia lamblia</i>
Calicivirus (epidémico)	<i>Salmonella</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
Astrovirus	<i>E. coli</i>	<i>Cryptosporidium</i>
Adenovirus entérico	<i>Shigella</i>	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Otros: Coronavirus, Torovirus, Norwalk-like	<i>Vibrio cholerae</i>	
En inmunodeprimidos: Cytomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Picornavirus	<i>Aeromonas hydrophila</i>	
	<i>Plesiomona</i>	
	<i>Clostridium botulinum</i>	

nutrientes en la luz intestinal va a facilitar la absorción de Na⁺ a través del co-transportador común. El mecanismo de regulación intracelular se basa en segundos mensajeros, AMP-cíclico (AMPc), GMP-cíclico (GMPc) y sistema Ca⁺⁺/proteín-kinasa C, con efectos secretores similares. Hay también una serie de factores que regulan esta absorción secreción y que no están dentro de las células: VIP, prostaglandinas, acetilcolina, serotonina, somatostatinas y Encefalinas (Fig. 3).

En condiciones normales, la absorción predomina sobre la secreción y el intestino delgado absorbe más del 90% de los fluidos que recibe⁽⁹⁾. Sin embargo, en toda diarrea prevalece la secreción sobre la absorción.

La gastroenteritis infecciosa puede producirse por diferentes **mecanismos patogénicos**^(2,9) (Fig. 4), que a veces coexisten en determinadas etiologías:

- Enterotoxigénico/secretor. La bacteria se adhiere a la superficie del enterocito y segrega una toxina que penetra en el citoplasma. Esta toxina producirá un aumento del AMPc, o GMPc, estimulando la secreción por parte del enterocito e inhibiendo la absorción de Na⁺ y Cl⁻. Sin embargo la bomba de Na⁺ permanece intacta y esto permite que el Na⁺ pueda ser absorbido en compañía de nutrientes, arrastrando agua con ellos.
- Invasivo. Replicación de gérmenes predominantemente en el colon e íleon terminal, que posteriormente invaden y lesionan la mucosa, provocando un proceso inflamatorio local, con aparición de diarrea disenteriforme, con heces mucosanguinolentas. La absorción en colon puede alterarse pero es normal en intestino delgado.
- Citotóxico. El germen penetra y destruye los enterocitos maduros, disminuyendo la superficie absorptiva, provocando un predominio de las células cripticas y una secreción neta. Es el mecanismo fundamental de la infección por virus, aunque suele coexistir también un efecto osmótico y secretor.

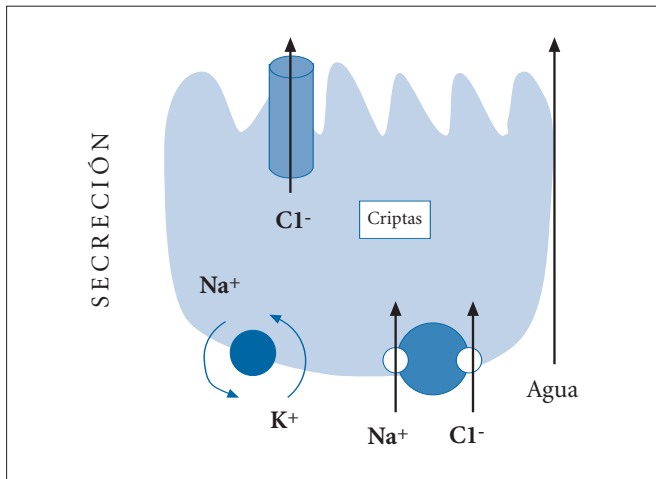


FIGURA 2. Mecanismos de secreción intestinal.

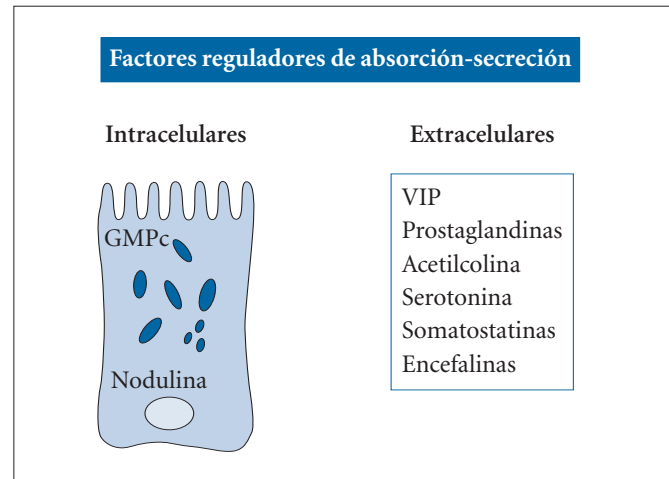


FIGURA 3. Factores reguladores de absorción-secreción.

- Osmótico. Por la osmolaridad elevada del contenido intestinal. Frecuentemente se asocia al mecanismo citotóxico con lesión mucosa, donde la menor actividad de las disacaridasas provoca malabsorción y contenido hiperosmolar en la luz intestinal. Las SRO pueden ser útiles también en este tipo por existir una afectación parcheada de intestino delgado y cierta capacidad absorptiva y enzimática residual.

CLÍNICA

Mediante la historia clínica, podemos aproximarnos a la etiología del proceso diarreico. Debemos establecer la duración de la diarrea, características de las deposiciones, sintomatología asociada (vómitos, hipertermia, lesiones dérmicas, participación articular...), ambiente familiar o en el centro escolar de diarrea, diuresis, sintomatología respiratoria, etc. Así podremos orientar el diagnóstico entre una diarrea enteral, parenteral, vírica o bacteriana.

Los virus generalmente lesionan las porciones proximales del intestino delgado dando lugar a deposiciones acuosas, acompañadas frecuentemente de vómitos y fiebre, mientras que en las bacterianas se suele afectar más el colon, siendo en ellas más frecuentes la presencia de dolores cólicos, heces sanguinolentas y con moco. Sin embargo, determinadas bacterias producen toxinas que originan deposiciones acuosas como única manifestación clínica y, por otra parte, algunos virus, como el rotavirus y astrovirus, son capaces de invadir la mucosa del colon y producir heces sanguinolentas, siendo más leve y menos duradera la diarrea producida por este último.

En la consulta diaria podemos encontrar que las deposiciones son blandas o líquidas, con moco y sangre, ácidas y que se acompañan de sintomatología general (fiebre, abdominalgia, vómitos), lo que nos va a hacer pensar que el agente patógeno está produciendo invasión-destrucción de la mucosa intestinal con mayor o menor grado de malabsorción. Esta forma de actuar es la de algunos virus (fundamentalmente el rotavirus y astrovirus), y ciertas bacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter jejuni* y *E. coli*. Otras veces trataremos a niños en

los que de forma brusca han aparecido deposiciones muy líquidas y numerosas, no ácidas y que conllevan gran pérdida hidroelectrolítica, dando lugar a distintos grados de deshidratación. En estos casos podemos pensar más en una infección por *E. coli enterotoxigénica*, Estafilococo dorado, Salmonellas, Rotavirus. Todo ello queda resumido en la tabla III.

DIAGNÓSTICO

Un dato orientativo para el diagnóstico es la época del año, ya que en estaciones frías es más frecuente la diarrea vírica, mientras que en las más calurosas es la diarrea bacteriana la predominante. Entre las causas víricas, los rotavirus suelen ocasionar los cuadros más graves.

Una correcta exploración física es esencial para evaluar el estado general del niño, y muy especialmente de hidratación. La deshidratación es la complicación más frecuente y grave de la diarrea en niños, especialmente en lactantes⁽²⁾. Podemos sospechar su existencia e intensidad por distintos signos clínicos siguiendo la *Guía práctica para el manejo de la gastroenteritis en niño*, publicada por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en 2001⁽¹⁰⁾ (Tabla IV).

Exploraciones complementarias

La mayor parte de las veces ante un niño con diarrea no va a ser necesario realizar ningún tipo de exploraciones complementarias, bastando con la historia clínica y la exploración física detallada. Además, en la mayoría de los casos el conocimiento de la etiología no va a condicionar la actitud terapéutica. En caso de necesidad habría que pensar en las siguientes:

1. Estudios analíticos. En la propia consulta se puede realizar: pH en heces, y detección de cuerpos reductores, y ya en el laboratorio, analítica sanguínea, valorando fundamentalmente los electrolitos séricos, o detección de leucocitos en heces.
2. Estudios microbiológicos. Cultivo y búsqueda de virus y parásitos en heces. Todos estos estudios son caros y poco

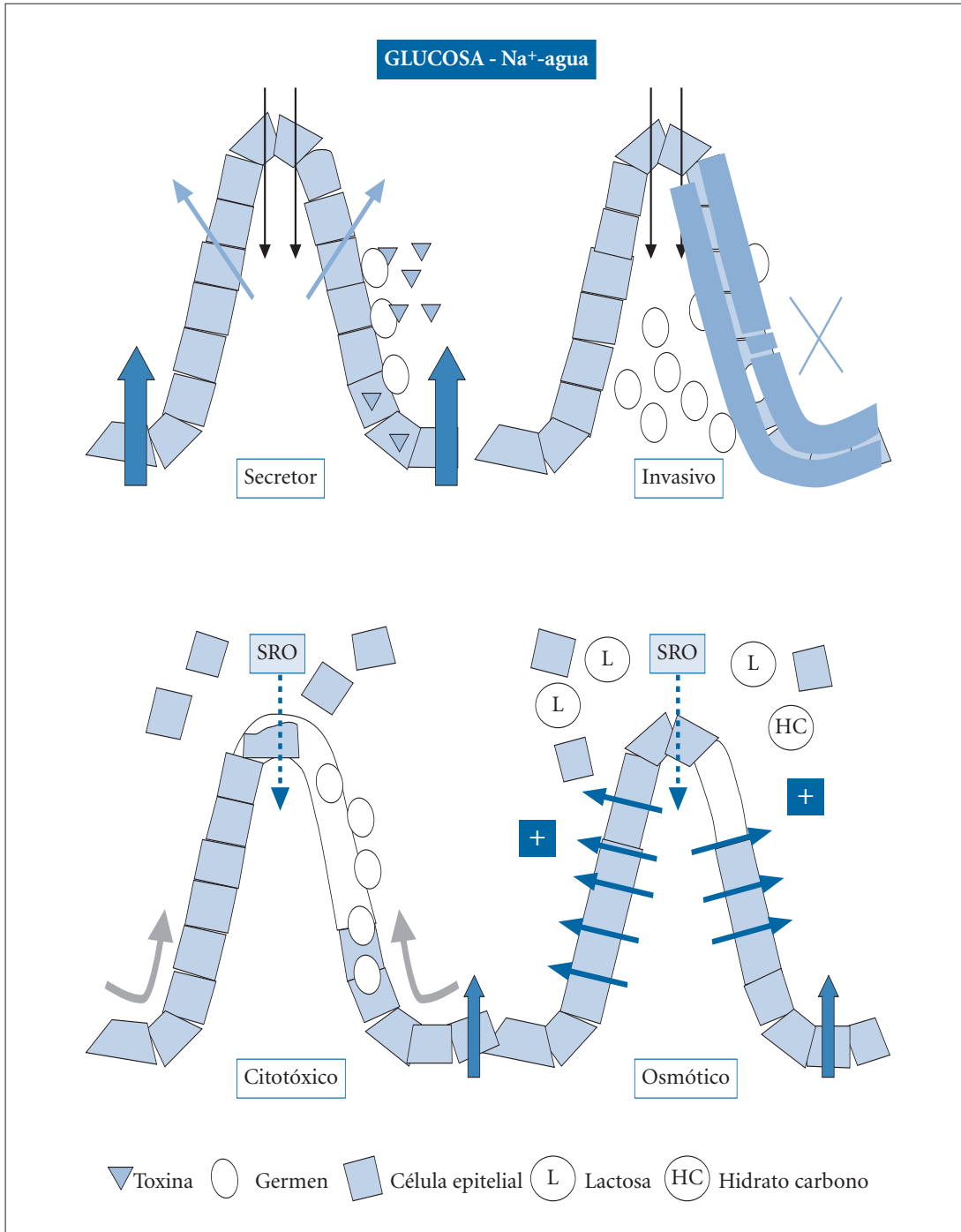


FIGURA 4. Mecanismos fisiopatológicos de producción de diarrea.

efectivos en la clínica, y no siempre serán necesarios ante una evolución favorable. El número de aislamientos oscilará ampliamente entre el 50-75%, en función del número de técnicas practicadas⁽¹¹⁾. El diagnóstico de la infección por rotavirus se realiza por test antigénico rápido (enzimoinmunoensayo (EIA), con unas sensibilidad y especificidad superiores al 98%), o por técnica de aglutinación con látex (menos sensible y específica que el EIA). La más moderna técnica de la RT-PCR es el estándar de oro y la técnica más útil para investigación.

Finalmente, aunque la diarrea aguda más frecuente en el niño es la causada por infección a nivel intestinal, es obliga-

do tener en cuenta otros orígenes: infecciones parenterales (respiratorias, urinarias), intolerancia/alergia alimentaria, errores dietéticos (dieta hiperosmolar, trasgresiones), yatrogenia (antibióterápia oral, laxantes), etc.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la diarrea aguda tendrá dos objetivos fundamentales: reponer la pérdida de líquidos, manteniendo después una correcta hidratación y, en segundo lugar, mantener el estado nutricional con un adecuado aporte calórico e introducción precoz de una alimentación normal⁽¹²⁾.

TABLA III. Aspectos diferenciales entre diarreas invasivas y secretoras.

Características diarrea	Invasivas	Secretoras
Comienzo	Pródromos, vómitos, abdominalgia	Brusco
Deposiciones líquidas	++	++++
Número de deposiciones	++	++++
Moco, sangre y/o pus	++++	-
Leucocitos en heces	++++	-
pH en heces	Ácido	Normal
Respuesta a rehidratación oral	Aceptable	Buena
Respuesta al reposo digestivo	Cesa	Persiste
Clínica asociada	Fiebre, borborigmos, tenesmo	Deshidratación Fiebre
Riesgo de sepsis	Posible	Escaso
Intolerancia a hidratos carbono	Posible	Escaso
Sensibilización proteica	Posible	Escaso

Rehidratación oral

La terapia de rehidratación oral (TRO), diseñada hace más de 30 años, es la forma más segura, efectiva y barata de prevenir y tratar las alteraciones hidroelectrolíticas en la diarrea aguda. Es el tratamiento de elección y ha conducido a una enorme reducción en la mortalidad mundial⁽³⁾. Tiene como objetivo reponer la pérdida de agua y electrolitos, y prevenir la deshidratación posterior. Es tan efectiva como la vía intravenosa en la deshidratación leve y la moderada, con una tasa de fracasos menor del 5%⁽¹³⁾. Se basa en que el co-transportador de Na⁺-glucosa permanece intacto en la mayoría de procesos diarreicos y la presencia simultánea de ambos en la luz intestinal favorece su absorción, y el paso pasivo y simultáneo de agua⁽⁷⁾.

La **composición de la solución de rehidratación oral** (SRO) recomendada por la OMS para el tratamiento inicial de la diarrea aguda se muestra en la tabla V. En 1992, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Infantil (ESPGHAN) recomienda una SRO con menor contenido en sodio como fórmula única para toda la TRO, dado que

las diarreas en países occidentales presentan menores pérdidas del mismo. Asimismo era hipoosmolar, y se sustituía el bicarbonato por citrato para aumentar su estabilidad⁽¹⁴⁾.

Posteriormente, se ha demostrado también en países en vías de desarrollo que una fórmula hipoosmolar es más eficaz que la clásica en diarreas no coleriformes, previniendo la hipernatremia, y sin riesgo adicional de hiponatremia⁽¹⁵⁾. En pacientes con cólera se observan los mismos beneficios, pero con mayor incidencia de hiponatremia asintomática⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la OMS y UNICEF recientemente han recomendado ya el uso universal de una nueva fórmula de SRO⁽³⁾, de osmolaridad reducida, con menor concentración de sodio y glucosa que la previa (Tabla V), pero aún con cifras de sodio superiores a la SRO recomendada por la ESPGHAN⁽¹⁴⁾. Al margen de todo ello, debemos evitar en la TRO las bebidas llamadas isotónicas para deportistas, colas, refrescos o jugos de frutas, que contienen poco sodio y tienen una elevada osmolaridad, así como las soluciones de rehidratación de preparación casera (limonada alcalina), por los frecuentes errores en su elaboración.

Técnica de la rehidratación oral

Inicialmente valoraremos la situación clínica y el grado de deshidratación del niño. El tratamiento es el mismo en la deshidratación hipo, iso o hipernatémica aunque, si existe constancia de esta última, la rehidratación debe prolongarse durante más tiempo.

- Fase de rehidratación inicial. Durante las primeras 3-4 horas. El volumen aproximado a administrar estará entre 50 ml/kg en la deshidratación leve (3-5%) y 100 ml/kg en la moderada (5-10%), en tomas pequeñas y frecuentes por vía oral, aumentando y espaciando según la tolerancia. En caso de vómitos incoercibles puede ser necesario administrar al principio la SRO por sonda nasogástrica a débito continuo (tan efectiva como la rehidratación intravenosa, y con menos complicaciones)⁽¹⁷⁾. Las indicaciones para observación hospitalaria durante este periodo, valorando la rehidratación intravenosa, se muestran en la tabla VI, así como las escasas contraindicaciones para iniciar la TRO.
- Fase de mantenimiento. Coincidiendo con el inicio de la alimentación, en caso de continuar con pérdidas hidro-

TABLA IV. Valoración del grado de deshidratación.

No signos de deshidratación	Deshidratación leve/moderada	Deshidratación grave
Buen estado general	Irritable, inquieto	Apagado, poco consciente
Ojos en situación normal	Ojos hundidos	Ojos muy hundidos y secos
Presencia de lágrimas	Ausencia de lágrimas	Ausencia de lágrimas
Mucosas bien humectadas	Mucosas secas	Mucosas muy secas
No sediento	Sediento, avidez por el agua	No bebe, incluso rechaza el agua
Estimación de pérdida de peso < 5%	Estimación de pérdida de peso 5-10%	Estimación de pérdida de peso > 10%
Estimación de pérdida de líquidos menor a 50	Estimación de pérdida de líquidos de 50-100	Estimación de pérdida de líquidos mayor a 100

Tomado de: Sandhu BK; ESPGHAN Working Group on acute diarrhea⁽¹⁰⁾.

TABLA V. Composición de soluciones de rehidratación oral (SRO) (mMol/L).

	OMS/UNICEF estándar	OMS/UNICEF SRO de osmolaridad reducida	ESPGHAN
Na	90	75	60
K	20	20	20
Cl	80	65	60
Citrato	10	10	10
Glucosa	111	75	74-111
Osmolaridad (mOsm/L)	331	245	210-250

electrolíticas importantes por heces y/o vómitos, se repondrán las mismas administrando entre las comidas 10 ml/kg de SRO por cada deposición líquida, y 2-5 ml/kg por vómito, sin sobrepasar los 150 ml/kg/día, pudiéndose ofrecer además agua libre.

Nuevos componentes en las SRO. La TRO es efectiva en la reposición hidroelectrolítica pero no tiene ningún efecto sobre las pérdidas de fluidos ni sobre la duración de la diarrea. Para aumentar su eficacia se han ensayado diversas modificaciones en la fórmula clásica:

- Polímeros de glucosa. Distintas soluciones hipoosmolares basadas en arroz han mostrado eficacia clínica en el tratamiento de la diarrea aguda, acortando la duración y reduciendo las pérdidas de fluidos, tanto en la diarrea no coleriforme como en enfermos con cólera, y podrían ser una alternativa aceptable a las SRO basadas en glucosa⁽¹⁸⁾.
- Carbohidratos complejos no digeribles, resistentes a amilasa. Tienen efecto fibra, liberando en el colon ácidos grasos de cadena corta. Promueven un aumento de la absorción de agua y electrolitos, y constituyen además una fuente de energía para el colonocito, favoreciendo la integridad epitelial. Han demostrado reducir las pérdidas fecales y acortar la evolución de la diarrea⁽¹⁹⁾.
- Aminoácidos (alanina, glutamina). Tratan de aumentar la absorción de sodio aprovechando su co-transporte con el mismo. La L-glutamina además participa en la reparación de la mucosa, como sustrato metabólico del enterocito⁽²⁰⁾. No han demostrado ventajas terapéuticas sobre las SRO basadas en glucosa.
- Smectite. Arcilla con efecto protector de la barrera mucosa intestinal y agente adsorbente de toxinas y gérmenes. Redujo la duración e intensidad de la diarrea en los pocos estudios publicados, sin conclusiones definitivas⁽²¹⁾.
- Probióticos. Diversas cepas de probióticos añadidos a la SRO, especialmente el *Lactobacillus rhamnosus GG*, han mostrado ser seguras y efectivas en reducir la gravedad y duración de la diarrea⁽¹¹⁾.
- Cinc. Como se comentará más adelante, la OMS recomienda su administración precoz en todos los episodios de diarrea aguda, durante 10-14 días. Sin embargo, existen ensayos en países en desarrollo de administración con la TRO, con buenos resultados⁽²²⁾, y se ha propuesto su inclusión como un componente más de la SRO⁽²³⁾.

TABLA VI. Indicación de manejo hospitalario y rehidratación intravenosa.

- Incapacidad o negativa a ingerir la SRO, o vómitos persistentes. (Valorar administrar primero SRO a débito continuo por sonda nasogástrica.)
- Deshidratación igual o superior al 5%.
- Padres incapaces de realizar correctamente la rehidratación oral en casa.
- Fracaso de la TRO: vómitos cuantiosos, excesivo volumen de heces.
- Contraindicaciones de la TRO.

Contraindicaciones de la rehidratación oral

- Deshidratación grave (igual o superior al 10%).
- Repercusión hemodinámica. *Shock*. Estado séptico.
- Disminución del nivel de conciencia.
- Íleo paralítico.
- Diagnóstico incierto, con potencial necesidad de cirugía urgente.

SRO: solución de rehidratación oral; TRO: terapia de rehidratación oral.

Ninguno de estos compuestos entra todavía en la formulación recomendada de una SOR universal. Es necesario establecer aún en muchos casos la verdadera utilidad y relación coste-beneficio de su inclusión sistemática.

Alimentación

Existe consenso general sobre la necesidad de reinicio precoz de una alimentación normal, tras una breve fase de rehidratación cuando ésta sea necesaria, que permita una adecuada recuperación nutricional^(2,24). El ayuno prolongado y la malnutrición conducen a atrofia vellositaria, disminución de la actividad enzimática y aumento de permeabilidad de la mucosa, prolongando la enfermedad⁽⁷⁾. Por el contrario, la presencia de nutrientes realiza un efecto trófico sobre el enterocito, y la realimentación precoz conduce a una mayor ganancia de peso, no empeora ni prolonga la diarrea, ni produce mayor incidencia de vómitos o intolerancia a la lactosa⁽²⁴⁾.

La lactancia materna debe mantenerse sin restricciones, incluso a veces durante la fase de rehidratación rápida, por su buena tolerancia y contenido en enzimas, hormonas y factores antimicrobianos⁽²⁵⁾. Los niños que toman fórmula adaptada deben reanudarla normalmente, evitando diluciones de la misma, que son ineficaces e hipocalóricas. En los niños que realizan ya una alimentación variada, debe mantenerse una dieta normal. Sólo se deben evitar alimentos con alto contenido en azúcares simples, de elevada osmolaridad, que pueden empeorar la diarrea por su efecto osmótico, siendo mejor tolerados los alimentos que contienen hidratos de carbono complejos como el arroz, las patatas y los cereales. Se evitarán también los alimentos ricos en grasa, mal tolerados por su tendencia a retrasar el vaciamiento gástrico.

Pocas veces será necesario realizar modificaciones en la ingesta de lácteos. La posible reducción de disacaridasas no tiene repercusión clínica en más del 80% de los niños con diarrea aguda en países desarrollados, debiendo continuar

con leche normal⁽²⁴⁾. Se reservarán las fórmulas sin lactosa para los casos de intolerancia demostrada, con diarrea prolongada que empeora al reintroducir la leche, heces con pH inferior a 5,5 y/o presencia de más de un 0,5% de sustancias reductoras. El uso de hidrolizados de proteínas vacunas o fórmulas de soja sólo estará justificado ante una sospecha clínica razonada de intolerancia a las mismas.

Medicamentos

En muchos casos no se ha demostrado su eficacia; pueden presentar efectos secundarios, incrementar el coste y distraer a los padres de la parte fundamental del tratamiento: la rehidratación oral y una alimentación adecuada. Con carácter general, y con la excepción del cinc, no son recomendados para su uso clínico rutinario e incluso en su mayoría deben ser evitados. Haremos un breve comentario a los mismos.

Cinc. Es un mineral esencial para la integridad de la mucosa intestinal, transporte de sodio y agua, y función inmunológica, y su deficiencia puede provocar diarrea⁽²²⁾. La suplementación con cinc durante un episodio de diarrea aguda ha demostrado disminuir la duración y gravedad de la misma en países en vías de desarrollo^(22,23,26). Asimismo, continuando con dicho aporte durante 10-14 días se redujo la incidencia de diarrea en los siguientes 2-3 meses, especialmente en niños malnutridos⁽²⁷⁾. Por estas razones, tanto la OMS como UNICEF han recomendado recientemente dicha suplementación universal desde el inicio de toda diarrea en la infancia (10 mg/día para menores de 6 meses, o 20 mg/día en los mayores de esa edad, 10-14 días)⁽³⁾. Posteriormente existen ensayos que no muestran los efectos descritos ni siquiera en países en vías de desarrollo^(28,29), a pesar de significativos incrementos en el cinc plasmático⁽³⁰⁾. Probablemente el beneficio máximo de la terapia sea obtenido en niños malnutridos.

Antibióticos. En general su uso no es apropiado ni siquiera ante la sospecha de causa bacteriana, ya que la mayoría de diarreas agudas son producidas por virus y autolimitadas en niños previamente sanos^(2,31). Sus indicaciones se exponen en otro capítulo de esta obra.

Inhibidores de la motilidad intestinal. Los opiáceos y análogos (loperamida, difenoxilato) y anticolinérgicos inhiben la motilidad intestinal pero no afectan a la pérdida de fluidos^(2,32). Se han asociado con íleo paralítico, obnubilación y depresión respiratoria y, al retrasar la eliminación bacteriana, anulan un importante mecanismo de defensa intestinal, aumentando el riesgo de penetración del germen y de septicemia. Por ello no son recomendados en niños.

Antisecretores. El subsalicilato de bismuto puede reducir levemente la duración de la diarrea, producción de heces y necesidad de SRO^(2,33), pero no es recomendable porque encarece el tratamiento, y por sus posibles efectos adversos. El racecadotril es un inhibidor de la encefalinasa intestinal y en los pocos estudios existentes redujo la producción de heces, pero hay que constatar aún su seguridad y establecer sus indicaciones y relación coste-beneficio en nuestro medio⁽³⁴⁾.

TABLA VII. Tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños “Seis pilares de la buena práctica”.

1. Uso de una solución de rehidratación oral para corregir la deshidratación estimada, en 3-4 horas (rehidratación rápida).
2. Uso de una solución hiposmolar (60 mmol/L de sodio, 74-111 mmol/L de glucosa).
3. Continuación de la lactancia materna en todo caso.
4. Realimentación precoz, con una dieta normal (sin restricción en la ingesta de lactosa), tras 4 horas de rehidratación.
5. Prevención de deshidratación posterior suplementando fluidos de mantenimiento con SRO (10 cc/kg/deposición líquida).
6. No medicación innecesaria.

Sustancias adsorbentes. Ciertas sustancias adsorben agua y toxinas (caolín, pectina, tanato de gelatina), aumentando la consistencia de las heces, pero no reducen su contenido en agua⁽⁵⁾. Son seguras, pero sólo dan una impresión de falsa mejoría.

Probióticos. Hay evidencia de un beneficio leve pero clínicamente significativo del uso de diversos probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en lactantes y niños, reduciendo su duración, especialmente *Lactobacillus rhamnosus GG* y el *Saccharomyces boulardii*, en la gastroenteritis por rotavirus⁽³⁵⁻³⁷⁾, pero no en la prevención de la misma. También los dos prebióticos mencionados han demostrado ser útiles en la infección por *Clostridium difficile*, y en prevenir la diarrea asociada al uso de antibióticos⁽³⁸⁾. En todos los casos, se han mostrado seguros, sin efectos secundarios comunicados. Sin embargo, está aún por establecer su indicación formal, tipo de probiótico, dosis óptima, vehículo de administración (SRO, alimento, fármaco), y su cuestionable trascendencia clínica.

Existe consenso europeo en que el manejo óptimo de niños con deshidratación de leve a moderada en países desarrollados debería basarse en los “6 pilares de la buena práctica”, publicada por el grupo de trabajo sobre diarrea aguda de la ESPGHAN en forma de guía práctica en el año 2001⁽¹⁰⁾, y que resumen todo lo expuesto (Tabla VII). Estas recomendaciones concuerdan con las de la OMS/UNICEF excepto en la composición de la SRO, y las nuevas recomendaciones sobre la suplementación con cinc.

PREVENCIÓN

El lavado de manos es una medida eficaz, tanto a nivel doméstico, como en pacientes hospitalizados para disminuir el progreso de la infección nosocomial⁽³⁹⁾. El desarrollo de vacunas orales seguras y efectivas, tanto para el cólera como para rotavirus, deberían conseguir una importante reducción en la incidencia de gastroenteritis grave en la infancia^(5,40).

RESUMEN

La diarrea aguda en el niño sigue representando una causa frecuente de morbilidad y demanda de atención sanitaria incluso en países desarrollados, y de mortalidad en todo

el mundo, aunque el uso de soluciones de rehidratación oral ha tenido un significativo efecto sobre la mortalidad en los últimos 20 años. Hasta el 80% de las diarreas agudas del niño tienen su origen en una infección entérica y más del 75% de los casos donde se llega a identificar la causa son producidos por virus, siendo el rotavirus el agente más frecuente. La deshidratación es la complicación más frecuente y grave de la diarrea en niños, especialmente en lactantes, y el diagnóstico microbiológico no suele ser necesario en la mayor parte de los casos. La base del tratamiento sigue siendo una adecuada terapia de rehidratación oral y una realimentación precoz con dieta normal, evitando el uso de medicación innecesaria. Las principales novedades terapéuticas vienen dadas por la solución universal de rehidratación oral aconsejada por la OMS / UNICEF, hipoosmolar respecto a la previa, y a la administración de cinc, que reduce la morbilidad especialmente en niños malnutridos en países en vías de desarrollo. Los antibióticos tienen indicaciones precisas, y no debe generalizarse su uso, y ciertas cepas de prebióticos han demostrado utilidad en múltiples estudios, aunque queda aún por establecer su pauta de administración y relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo Romero C, Marugán de Miguelsanz JM. Diarrea aguda. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Madrid: Ergon; 2003. p. 67-78.
- Davidson G, Barnes G, Bass D, Cohen M, Fasano A, Fontaine O, et al. Infectious diarrhea in children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 2002; 35 Suppl. 2: S143-S150.
- WHO/UNICEF Joint Statement. Clinical management of acute diarrhea. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_FCH_CAH_04.7.pdf
- Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17: 461-9.
- Dennehy PH. Rotavirus vaccines-an update. *Vaccine*. 2007; 25: 3137-41.
- Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9: 247-62.
- Isolauri E, Juntunen M, Wiren S, Vuorinen P, Koivula T. Intestinal permeability changes in acute gastroenteritis: effects of clinical factors and nutritional management. *JPGN*. 1989; 8: 466-73.
- Amieva MR. Important bacterial gastrointestinal pathogens in children: a pathogenesis perspective. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 749-77.
- Hirschhorn N, Kinzle JL, Sachem DB, Taylor JC, Ahmad SL, Phillips RA. Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose containing solution. *N Engl J Med*. 1968; 279: 176.
- Sandhu BK; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *JPGN*. 2001; 33 Suppl 2: S36-9.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *JPGN*. 2000; 30: 54-60.
- King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Center for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52 (RR-16): 1.16.
- Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD004390.
- ESPGAN Working Group. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. *JPGN*. 1992; 14: 113-5.
- Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ*. 2001; 323: 81-5.
- Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD003754.
- Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics*. 2002; 109: 566-72.
- Maulen-Radovan I, Gutiérrez-Castrellón P, Hashem M, Neylan M, Baggs G, Zaldo R, et al. Safety and efficacy of a premixed, rice-based oral rehydration solution. *JPGN*. 2004; 38: 159-63.
- Raghupathy P, Ramakrishna BS, Oommen SP, Ahmed MS, Priyaa G, Dziura J, et al. Amylase-resistant starch as adjunct to oral rehydration therapy in children with diarrhea. *JPGN*. 2006; 42: 362-8.
- Lima AA, Carvalho GH, Figueiredo AA, Gifoni AR, Soares AM, Silva EA, et al. Effects of an alanyl-glutamine-based oral rehydration and nutrition therapy solution on electrolyte and water absorption in a rat model of secretory diarrhea induced by cholera toxin. *Nutrition*. 2002; 18: 458-62.
- Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 217-27.
- Gregorio GV, Dans LF, Cordero CP, Panelo CA. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60: 560-6.
- Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: a randomized controlled trial. *JPGN* 2004; 38: 34-40.
- Sandhu BK. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis. *JPGN*. 2001; 33 Suppl 2: S13-6.
- Faruque ASG, Mahalanabis D, Islam A, Hoque SS. Breast feeding and oral rehydration at home during diarrhoea to prevent dehydration. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1027-9.
- Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1516-22.
- Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ*. 2002; 325: 1059.

28. Walker CL, Bhutta ZA, Bhandari N, Teka T, Shahid F, Taneja S, et al. Zinc during and in convalescence from diarrhea has no demonstrable effect on subsequent morbidity and anthropometric status among infants <6 mo of age. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 887-94.
29. Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque AS, Wahed MA, Nahar K, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 605-10.
30. Boran P, Tokuc G, Vagas E, Oktem S, Gokduman MK. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 296-9.
31. Phavichitr N, Catto-Smith A. Acute gastroenteritis in children: what role for antibacterials. *Paediatr Drugs.* 2003; 5: 279-90.
32. Kaplan MA, Prior MJ, McKonly KI, DuPont HL, Temple AR, Nelson EB. A multicenter randomized controlled trial of a liquid loperamide product versus placebo in the treatment of acute diarrhea in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1999; 38: 579-91.
33. Chowdhury HR, Yunus M, Zaman K, Rahman A, Faruque SM, Lescano AG, et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 605-10.
34. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wiecek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 807-13.
35. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007; 335(7615): 340.
36. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 247-53.
37. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 257-64.
38. D'Souza AL. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324: 1361.
39. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 275-81.
40. Graves P, Deeks J, Demicheli V, Pratt M, Jefferson T. Vaccines for preventing cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4): CD000974.

Diarrea crónica

J.I. García Burriel, J. de Manueles Jiménez, J.M. Ramos Espada

INTRODUCCIÓN

La diarrea es uno de los problemas de salud del niño de mayor importancia, especialmente en los países en desarrollo. Su incidencia global se mantiene invariable en 3,2 episodios al año por niño, a pesar del descenso de la mortalidad⁽¹⁾. La diarrea infantil crónica y recurrente con la malnutrición causa la muerte de 4,6 millones de niños globalmente al año⁽²⁾.

Entendemos por diarrea en el niño la reducción de la consistencia y aumento de la frecuencia o volumen de las deposiciones y que produce en diferentes proporciones la pérdida de agua, electrolitos y nutrientes. La definición no puede ser precisa si no conocemos el volumen previo de las heces, dado que su cantidad y consistencia varía considerablemente con la edad y en cada niño. En general se considera que volúmenes superiores a 10 g/kg/día o a 200 g/m²/día supondrían diarrea. También hay que tener en cuenta que los padres observadores, sin recurrir a mediciones, se dan cuenta de las deposiciones diarreicas.

La mayor parte de los episodios de diarrea se resuelven en una semana, pero un pequeño número, especialmente en los países en desarrollo, requieren más tiempo. Aunque no existe un límite de duración que de forma consistente separe la diarrea aguda de la crónica, cuando el episodio de diarrea dura más de 14 días la OMS la define como **diarrea persistente** y muchos autores la consideran **crónica** cuando dura más de 30 días o cuando ocurren tres o más episodios de diarrea de corta duración en dos meses⁽³⁾. Hay que comprender que una diarrea aguda suele estar en el comienzo de una diarrea persistente o crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la diarrea persistente muestran diferencias entre los países en vías de desarrollo y países desarrollados. Mientras que en Asia, Latinoamérica y África se aprecia que un 10% de las diarreas agudas evolucionan a diarrea prolongada con rangos entre el 5% y el 25%, según los diferentes estudios⁽⁴⁾, en países desarrollados la incidencia de la diarrea crónica no ha sido adecuadamente estudiada. Trounce y cols.⁽⁵⁾ en el Reino Unido refieren una incidencia del 3-5%, pero es posible que estas cifras hayan descendido en los últimos años.

La aparición de diarrea prolongada en los países en vías de desarrollo se ve influida por la presencia de malnutrición

calórica y proteica, habiéndose visto que su duración sería inversamente proporcional al estado nutricional⁽⁶⁾. A veces sólo la carencia de algún oligoelemento, como vitamina A o cinc, está asociada a la persistencia de la diarrea, mejorando la diarrea con su administración. Otro de los factores valorados en los lactantes es el tipo de alimentación siendo un factor protector la lactancia materna⁽⁷⁾.

La presencia de otras enfermedades como neumonías, infecciones urinarias o anemia aumentan significativamente el riesgo de presentar una diarrea prolongada. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tan frecuente en muchos países, también es responsable de la patología que nos ocupa⁽⁸⁾. Por último, se sabe que la diarrea persistente es más frecuente entre niños⁽⁶⁾ y también que la edad de la madre, a menor edad mayor riesgo, tiene influencia⁽⁹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Cualquier alteración de los procesos que participan de la incorporación de nutrientes al organismo (digestión, absorción y transporte) puede producir diarrea crónica y en general se describen cuatro mecanismos básicos de producción de la diarrea: osmótico, secretor, inflamatorio y motor. En muchas ocasiones la causa de la diarrea participa de varios de estos mecanismos.

A. El aumento de presión osmótica en la luz intestinal es el mecanismo más frecuente y origina la **diarrea osmótica**. Ésta se produce por la presencia en el intestino de solutos no absorbidos que aumentan la carga osmótica y arrastran agua a la luz intestinal desde el plasma. Generalmente se trata de hidratos de carbono pequeños como lactosa, sacarosa o glucosa, osmóticamente muy activos. La dificultad para ser absorbidos se produce por un déficit transitorio o permanente de disacaridasas y muy raramente por una alteración en el transporte de glucosagalactosa. Además, la no absorción de esos azúcares, como consecuencia de su fermentación por la flora bacteriana, produce un aumento de ácidos orgánicos de cadena corta que generan una mayor carga osmótica.

La no absorción puede ser consecuencia de la no digestión como sucede en los casos de reducción de enzimas pancreáticas o ácidos biliares. La absorción se altera en casos de atrofia vellositaria adquirida, como en la enfermedad celiaca, o congénita y en los casos de un intestino

corto donde hay una menor superficie de absorción. Las alteraciones en la velocidad de tránsito también pueden ocasionar dificultades para la digestión y absorción de nutrientes. Los agentes infecciosos inducen diarrea por un mecanismo osmótico cuando son responsables de un daño directo al epitelio, como en el caso de una infección por *E. coli* enteropatógeno. En otras ocasiones la diarrea puede ser debida a la ingesta de solutos no absorbibles como el sorbitol (abuso de chicle), consumo excesivo de fructosa (fruta) o al uso de laxantes, como la lactulosa.

B. La **diarrea secretora** se produce por una mayor secreción de agua y electrólitos desde el plasma hacia la luz intestinal, que supera la capacidad de absorción. Esto se produce bien por un déficit de la absorción de Na en las vellosidades intestinales o un aumento de la secreción de Cl por las células crípticas⁽¹⁰⁾. En muchas ocasiones en relación con la estimulación del AMPc que abre los canales de cloro. Este aumento de AMPc se describió inicialmente inducido por toxinas bacterianas, como la toxina de *Vibrio cholerae* y de *Escherichia coli*. Con posterioridad se ha visto que otras enterotoxinas inducen la secreción a través de la activación de GMPc o del calcio intracelular. El protozoo *Cryptosporidium parvum*, uno de los agentes inductores de diarreas graves en niños inmunocomprometidos, provoca la diarrea a través de una actividad enterotóxica, detectada en las heces, que es probable que induzca la secreción de cloro a través de un mecanismo mediado por el calcio⁽¹¹⁾. También algunos virus (*Rotavirus*) estimulan la secreción de cloro por la estimulación del calcio, mediante una proteína no estructural (NSP4), aunque este no sea el mecanismo de mayor importancia. En el caso del VIH, una proteína, el factor de transferencia TAT, comportándose como una enterotoxina, puede inducir directamente la secreción del enterocito. Recientemente, el óxido nítrico se ha propuesto como un factor regulador de la secreción de cloro⁽¹²⁾. Algunas diarreas infecciosas son secretoras de una forma indirecta, como sucede en el sobrecrecimiento bacteriano al producirse una desconjugación de los ácidos biliares y una hidroxilación de los ácidos grasos y ser estos compuestos estimulantes de la secreción.

No todas las diarreas secretoras son infecciosas. Varias hormonas y neurotransmisores han sido implicados en la secreción intestinal como parte de una compleja red neuroendocrina que integra la respuesta intestinal a un estímulo externo⁽¹³⁾. También las citoquinas inflamatorias pueden ejercer un efecto directo sobre la función secretora del enterocito. Igualmente las alteraciones congénitas que afectan a los transportadores de sodio y cloro (diarrea de sodio y clorodiarrea) pueden producir diarrea secretora.

C. En la diarrea crónica **inflamatoria o exudativa** hay un aumento pasivo de la secreción de solutos y agua a la luz intestinal por las zonas de oclusión. Hay una dilatación de los poros interenterocitarios, con una mayor permeabilidad, por un aumento de la presión hidrostática

en los vasos y la serosa de la mucosa intestinal o por la hipertensión de la red linfática. Se asocia esta diarrea a procesos infecciosos, bacterianos o parasitarios, VIH, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, enteropatías alérgicas, gastroenteritis eosinofílica, linfangiectasia intestinal, síndrome nefrótico, agentes citotóxicos y radioterapia. En estas diarreas además puede haber una pérdida excesiva de proteínas.

D. Finalmente, las **alteraciones de la motilidad** también originan diarrea crónica. Un aumento de la motilidad que disminuye el tiempo de tránsito ocurre en la diarrea crónica inespecífica sin que haya malabsorción. En las situaciones en que existe un aumento de serotonina o catecolaminas el exceso de motilidad produce diarrea.

La hipomotilidad, como la observada en la enfermedad de Hirschprung, en la pseudobstrucción intestinal idiopática y en el asa estancada, puede producir crisis de enterocolitis o diarrea crónica por sobredesarrollo bacteriano intestinal al alterarse las sales biliares y los ácidos grasos como, vimos con anterioridad.

Frecuentemente la diarrea está causada o mantenida por más de un mecanismo de los mencionados. El síndrome postenteritis es un ejemplo en el que varios mecanismos son mantenedores de la diarrea, y quizás el ejemplo más paradigmático sea el de la **diarrea intratable** donde la concatenación de factores termina produciendo un fracaso intestinal. En general, se acepta el concepto de la diarrea espiral según la cual, un aumento de los líquidos intraluminales por mecanismos osmóticos o secretores desarrollan una actividad propulsora, en parte por reflejo y también como resultado de la alteración epitelial del mismo proceso patológico. El tránsito rápido conlleva a un descenso del tiempo de contacto que se junta muchas veces con una disminución del área superficial. Estas circunstancias a su vez disminuyen la absorción, hay más líquido intraluminal, más propulsión y, finalmente, más diarrea.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de diarrea crónica son las infecciones intestinales, esto es especialmente evidente en los países en vías de desarrollo, probablemente sobredimensionadas por la dificultad que existe en el diagnóstico de otras patologías que exigen mayor tecnología. Las infecciones en ocasiones son secuenciales, no correspondiendo los gérmenes aislados con los responsables de la sintomatología⁽¹⁴⁾. El germen más implicado es el *E. coli* enteroadherente, seguido de *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénico y *Campylobacter*; entre los protozoos, *Cryptosporidium* y entre los parásitos, *Giardia lamblia*. También los virus, como el *Rotavirus*, han sido asociados con diarrea grave⁽¹⁵⁾. En el caso de niños infectados por VIH, los agentes oportunistas son causa de diarrea persistente, siendo el más frecuente la infección por *Cryptosporidium*⁽¹⁶⁾, aunque el propio virus puede ser directamente responsable de la diarrea, la llamada enteropatía VIH⁽¹⁷⁾, como vimos anteriormente.

Otra causa frecuente es el sobrecrecimiento bacteriano que se caracteriza por un aumento de la cantidad de bacte-

rias en el contenido duodenal (por encima de 10^5 UFC/ml), o la presencia de gérmenes anaerobios que son característicos de segmentos distales y que serían responsables de una alteración de los procesos de absorción y digestión. También en ocasiones la deconjugación y dehidroxilación de las sales biliares y la hidroxilación de ácidos grasos por parte de las bacterias entéricas pueden participar en la persistencia de la diarrea. Todo esto puede ocurrir en otras circunstancias pero sucede especialmente en la frecuente “enteropatía ambiental” de los países en desarrollo, donde el medio, altamente contaminado, provoca el sobrecrecimiento bacteriano⁽¹⁸⁾.

En los países desarrollados la diarrea crónica por agentes infecciosos es menos frecuente, en ocasiones las infecciones intestinales pueden inducir el síndrome postenteritis, una deficiencia secundaria de disacaridasas o la sensibilización a antígenos alimentarios. El déficit de disacaridasas y la sensibilización tras la diarrea aguda tienen menor incidencia de la que se pensaba, por lo que se desaconseja el uso de fórmulas hipoalérgicas o diluidas durante la gastroenteritis aguda^(19,20).

Otro origen de diarrea crónica son las alteraciones en la digestión y absorción como las que suceden en las deficiencias de secreción pancreática: fibrosis quística, síndrome de Shwachman, hipoplasia pancreática exocrina, déficit aislado de enzimas, la pancreatitis familiar que se asocia con pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática; una reducción del *pool* de ácidos biliares por alteraciones hepáticas con colestasis o cuando la reabsorción de sales biliares está comprometida en el íleon terminal por una enfermedad de Crohn o resección quirúrgica o cuando se usa colestamina; o empobrecimiento de disacaridasas, generalmente adquirido, en las vellosidades.

Un grupo importante de las diarreas que nos ocupan lo constituyen las diarreas congénitas, que dan síntomas tempranamente y cuyo diagnóstico debe ser precoz. Afortunadamente su frecuencia es escasa ya que su tratamiento muchas veces es difícil.

Existen defectos moleculares que son responsables de la alteración de los transportadores de electrólitos. La diarrea congénita clorada se caracteriza por una malabsorción grave de cloro debido a un defecto del transportador $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$, se trata de una mutación del gen (SLC26A3)⁽²¹⁾. Esta alteración produce una alcalosis metabólica con acidosis intraluminal. Otra alteración semejante es la diarrea congénita de sodio en la que el defecto es del intercambiador Na^+/H^+ con una alta concentración fecal de sodio y acidosis grave⁽²²⁾.

Otra diarrea por defectos estructurales de los enterocitos es la enfermedad de las inclusiones de las microvellosidades, en la que hay una reducción neta de la superficie absorptiva asociada a una masiva secreción de electrólitos en las heces, por la falta de microvellosidades en la superficie apical del enterocito y la presencia de gránulos secretorios originados por la autofagocitosis de la membrana apical. La displasia epitelial intestinal (enteropatía en tufos) que es algo más común que la anterior y está caracterizada por la separación de los enterocitos entre sí y de su matriz basal⁽²³⁾. Otro tipo de diarrea genética e intratable es la que se relacio-

na con pobre respuesta de anticuerpos, anomalías faciales y en el cabello y una atrofia subtotal de vellosidades⁽²⁴⁾.

Más patologías congénitas que por diversos mecanismos producen diarrea crónica son: deficiencias de disacaridasas, malabsorción de glucosa-galactosa, abetalipoproteinemia y malabsorción primaria de ácidos biliares.

En muchas diarreas crónicas existen procesos inflamatorios en el enterocito, bien por invasión del agente infeccioso, bien por la participación en mecanismos inmunológicos con liberación de mediadores de la inflamación. También los enterocitos pueden ser agredidos por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos T que, mediante la liberación de metaloproteinasas de la matriz atacan la membrana basal; se produce la destrucción del epitelio con atrofia vellositaria e hiperplasia críptica que conducen a la pérdida de células maduras y presencia de inmaduras con escasa actividad disacaridasa y con alteración de los mecanismos de transporte del Na acoplado a azúcares o aminoácidos, mientras que la cripta conserva su capacidad secretora. La alergia a alimentos, especialmente la alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca es causa de diarrea crónica cuya fisiopatología es de índole inmunoalérgica. Otra entidad que cursa con mecanismo inflamatorio es la enfermedad celiaca o enteropatía sensible al gluten con una base autoinmune en su patogenia y una predisposición genética. La enteropatía autoinmune con producción de anticuerpos antienterocitos tipo IgG dirigidos contra componentes del borde en cepillo o citoplasma de los enterocitos. Inmunodeficiencias como la agammaglobulinemia, deficiencia aislada de IgA o alteraciones combinadas pueden ser causa de diarrea prolongada. En todos estos casos la repetición de los procesos inflamatorios acabarían en una fibrosis epitelial al no existir una reparación eficaz de los enterocitos, células inmunológicas y miofibroblastos⁽²⁵⁾.

Cualquier proceso patológico, intestinal o no, que altere la motilidad puede ser causante de diarrea crónica: anomalías intestinales, como la enfermedad de Hirschsprung, la pseudo-obstrucción (neurogénicas o miogénicas)⁽³¹⁾, intestino corto y asas ciegas generalmente postquirúrgicas, problemas tiroideos, neuroblastoma y otros.

En 1968, Avery y cols. describieron bajo el término de diarrea intratable de la infancia temprana un síndrome caracterizado por una diarrea grave que afectaba a los lactantes de menos de 3 meses de edad, de etiología no determinada, con una evolución prolongada y con una alta mortalidad⁽²⁶⁾. Revisiones más recientes reflejan que el síndrome es el resultado de un defecto permanente en la estructura o función del intestino, que lleva a un fallo progresivo intestinal con la necesidad de nutrición parenteral para la supervivencia⁽²⁷⁾. Esta entidad es la forma más extrema de la diarrea prolongada o crónica a la que se llega por una alta variedad de entidades: infecciones, alteraciones en la digestión y absorción, defectos en la estructura del enterocito, problemas inmunológicos o alteraciones de la motilidad intestinal⁽²⁸⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la historia podemos recoger la edad del niño que es imprescindible para el enfoque diagnóstico. En la Tabla I se

TABLA I. Etiologías de mayor frecuencia según la edad.

Lactantes	Niños de 1 a 3 años	Escolares/Adolescentes
Intolerancia secundaria a la lactosa	Diarrea crónica inespecífica	Giardiasis
Intolerancia a proteínas vacunas	Giardiasis	Enfermedad celiaca
Síndrome postenteritis	Enfermedad celiaca	Intolerancia racial a la lactosa
Intolerancia a otras proteínas alimentarias	Infecciones intestinales	Colitis ulcerosa
Fibrosis quística	Síndrome postenteritis	Enfermedad de Crohn
Errores dietéticos		

muestran las etiologías más frecuentes dependiendo de la edad de inicio del cuadro. También la **forma de inicio** del cuadro para poder valorar si se trata de una complicación de la diarrea aguda como en el caso de un síndrome postenteritis con presencia de sobrecrecimiento bacteriano, incluso facilitado por una dieta hipocalórica. En muchas ocasiones podemos saber si la diarrea ha aparecido al poco tiempo de la introducción de nuevos alimentos especialmente en el caso de la intolerancia a proteínas de leche vaca o al cabo de semanas o meses como sucede en la intolerancia al gluten.

El **aspecto de las heces** es importante. En el caso de esteatorrea alta las heces son voluminosas, grumosas, brillantes y malolientes, como se puede observar en las insuficiencias pancreáticas y en la enfermedad celiaca. En la diarrea osmótica, en general inducida por malabsorción de azúcares, suelen ser líquidas, explosivas, ácidas y sobre todo producen una gran irritación del área del pañal. En los casos de afectación del colon se aprecian en general deposiciones con moco y sangre, bien sea por colitis infecciosa, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o enfermedad inflamatoria intestinal. Unas deposiciones con moco y restos alimenticios con tendencia a empeorar a lo largo del día se observan en la diarrea funcional.

La evolución de la **curva de peso y talla** es imprescindible en el estudio de cualquier diarrea crónica. Casi todas se acompañan de pérdida de peso, en ocasiones favorecida por inadecuadas dietas hipocalóricas, que si son importantes sugieren una malabsorción con atrofia vellositaria. La talla se afecta menos y más tarde, recuperándose también más lentamente. En el caso de diarrea funcional la curva ponderal y por tanto la talla no se alteran excepto en el caso de una dieta hipenergética. La medición de los pliegues cutáneos subescapular y del tríceps y la circunferencia del brazo son medios para valorar los depósitos de grasa y la masa muscular.

Uno de los síntomas más frecuentes que van con la diarrea son los **vómitos**. Se trata de un síntoma poco específico que en algunas entidades, como las intolerancias a alimentos, es más frecuente. Otro síntoma frecuente es la **distensión abdominal**, que se produce por aumento del líquido intraluminal e inflamación de las asas, unidos a hipotonía de la pared muscular. Su presencia sugiere la existencia de malabsorción o maldigestión.

Los **cambios de carácter**, tristeza, irritabilidad y mala adaptación, son característicos de los cuadros malabsortivos, especialmente de la enteropatía sensible al gluten.

El **dolor abdominal**, eritema nudoso, aftas, artritis o lesiones perianales sugieren enfermedad inflamatoria intestinal. Edemas y ascitis pueden indicar enteropatía con pérdida de proteínas o enfermedad hepática. La presencia de enfermedad pulmonar nos invita a pensar en fibrosis quística.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es complejo porque el número de entidades es elevado y las decisiones médicas deben estar basadas en algoritmos diagnósticos que se inicien por la edad del niño, los síntomas y signos, y se continúen con los estudios complementarios, incluidos los estudios microbiológicos.

- La **historia clínica** tiene mucha importancia. La presencia de antecedentes familiares, como la presencia de diarrea crónica o intratable, especialmente si aparece en los primeros meses de vida, apunta a la presencia de enfermedades genéticas. La existencia de un polihidramnios en su gestación nos hace pensar en una diarrea sódica o en la cloridorrrea congénita. La historia familiar de atopia indica una probable relación de la diarrea con la alergia o su asociación con un determinado alimento nos recuerda tanto intolerancias como alergias. Por otra parte, también la presencia de diarrea aguda previa puede sugerir un síndrome postenteritis y una resección intestinal nos indica un intestino corto o asa ciega. Una diarrea que no mengua con el ayuno o por la noche puede ser una secretora o exudativa.
- La **exploración física** siempre debe ser exhaustiva y debe iniciarse con una valoración del estado general y el estado de hidratación y nutrición que puede obligarnos a la estabilización del paciente. La revisión de las curvas de peso y talla nos localizan el comienzo de la diarrea. La realización de una encuesta nutricional puede descubrir una alimentación hipocalórica. Las lesiones específicas en la piel hablan de una acrodermatitis enteropática. La presencia de eccema o asma se asocia con una alteración alérgica y manifestaciones extraintestinales específicas (artritis, diabetes o trombocitopenia) pueden sugerir una enfermedad autoinmune.
- En todos los casos de diarrea persistente, la aproximación diagnóstica debe incluir **estudios complementarios**, a veces muy numerosos. Los estudios microbiológicos de las heces, parásitos, bacterias, virus, pueden aportar información sobre el agente inductor de la diarrea. Mediante recuentos bacterianos o test del aliento para medir el

TABLA II. Estudios de heces en la diarrea crónica (modificado de Guarino A⁽⁶⁾).

Test	Valores normales	Función
Concentración de α_1 -antitripsina	< 0,9 mg/g	Aumento de permeabilidad intestinal/ pérdida proteica
Esteatocrito	< 2,5% (mayores de 2 años); aumentado varias veces sobre los valores normales (menores de 2 años)	Malabsorción de grasas
Sustancias reductoras en heces	Ausentes	Malabsorción de carbohidratos
Calprotectina	< 50 μ g/g (mayores de 4 años)	Inflamación intestinal
Leucocitos fecales	< 5/microscopic field	Inflamación colónica
Elastasa	> 200 μ g/g	Función pancreática
Quimiotripsina	> 7,5 U/g; > 375 U/24 h	Función pancreática
Sangre oculta en heces	Ausente	Pérdida de sangre en heces

hidrógeno tras sobrecarga de azúcares podemos discernir la existencia de un sobrecrecimiento bacteriano.

Son obligados los estudios de: hemograma, VSG, PCR, proteinograma, inmunoglobulinas, anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa, y patrones del hierro. La albúmina (vida media, 20 días), la prealbúmina (vida media, 2 días), la proteína transportadora del retinol (vida media, 12 horas) y transferrina (vida media, 8 horas), por sus diferentes vidas medias, pueden ayudar a discernir la antigüedad de la malnutrición. El estudio de algunos micronutrientes puede tener interés. En ocasiones también es importante el estudio de la composición corporal que puede ser realizada con la impedancia bioeléctrica o escáner de absorción-emisión de rayos X.

Los estudios en heces además de los microbiológicos pueden aportar datos de interés para el estudio de la diarrea crónica (Tabla II). Una ayuda importante en la búsqueda etiológica es la determinación de la osmolaridad y electrolitos en la muestra fecal, al discriminar entre la diarrea osmótica y aquella que es secretora. En esta los iones en heces son más elevados y no existe vacío osmótico o es pequeño (Tabla III).

La intolerancia a azúcares, generalmente lactosa, puede ser descubierta con curvas tras sobrecarga del azúcar en cuestión o mejor con test del hidrógeno espirado tras sobrecarga y excepcionalmente con el estudio de la actividad enzimática de la mucosa.

- d. Las **técnicas de imagen** son útiles. La primera a realizar cuando exista distensión abdominal es la radiología simple que puede sugerir estancamiento gastrointestinal por la anómala distribución del gas, líquido y asas. En otras ocasiones, el estudio tras la ingesta de bario puede demostrar la presencia de anomalías como divertículos, malrotaciones, estenosis, asas ciegas, líquido excesivo en la luz intestinal o incluso alteraciones de la motilidad. Si se busca un diagnóstico específico a veces se necesitan investigaciones como pueden ser los estudios de la circulación enteropática con análogos de los ácidos biliares, exámenes escintigráficos o incluso TAC o RNM.
- e. La **endoscopia** alta e histología esofágica, gástrica y sobre todo duodenal, puede aportar una información esencial. También la biopsia peroral, con cápsula de Watson-Crosby de duodeno distal o yeyuno, nos aportará información

TABLA III. Diagnóstico diferencial entre diarrea secretora y osmótica.

	Secretora	Osmótica
Gap osmótico	< 50 mOsm/kg	> 135 mOsm/kg
Cl ⁻ concentración	> 40 mEq/L	< 35 mEq/L
pH	> 6,0	< 5,6
Na ⁺ concentración	> 70 mEq/L	< 70 mEq/L

sobre la etiología de la diarrea⁽²⁹⁾. En los casos de rectorragia o sangre oculta en heces, especialmente cuando se acompañe de dolor abdominal, la colonoscopia, con las biopsias correspondientes incluso de zonas sin alteraciones, puede ser útil. Todas las biopsias, altas y bajas, deben ser estudiadas exhaustivamente en dependencia con la tecnología disponible. Estudios de la morfología, óptica y electrónica, inmunohistoquímica y microbiología pueden aportar información valiosa de cara al diagnóstico, pronóstico y tratamiento⁽³⁰⁾.

Una de las entidades que causa con mayor frecuencia diarrea crónica es la enfermedad celíaca. La clínica orienta su diagnóstico, lo acercan el estudio de los anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa, IgA e IgG, teniendo en cuenta la edad del niño y sus niveles de IgA, junto con los genes HLA y lo confirma, en estos momentos, la biopsia duodeno-yeyunal. La desaparición de los síntomas y la normalización de los marcadores serológicos con una dieta exenta de gluten aseguran el diagnóstico. Es excepcional la necesidad de una segunda biopsia intestinal. Un diagnóstico cierto es insoslayable ya que irá seguido de una dieta sin gluten para toda la vida.

Por último, otra de las entidades más observadas en la consulta de gastroenterología infantil es la diarrea funcional o diarrea crónica inespecífica cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico dadas las características de las deposiciones, heces líquidas o semilíquidas alternando con otras más normales que empeoran a lo largo del día y en ocasiones tienen restos alimenticios, que no se emiten por la noche, en niños entre 6 y 18 meses de edad y que no produce alteraciones nutritivas a no ser que se usen inadecuadas dietas hipocalóricas.

TRATAMIENTO

La diarrea crónica con afectación del estado nutricional debe ser considerada siempre una enfermedad seria, y debe iniciarse su tratamiento de forma precoz con medidas generales, rehabilitación nutricional, a veces tratamiento farmacológico, evitando siempre numerosos errores que sólo en apariencia tienen una acción terapéutica.

1. Las **medidas generales** deben dirigirse a mantener un estado hidroelectrolítico adecuado mediante la utilización de diferentes soluciones de rehidratación. Éstas últimamente tienen menor contenido en sodio en comparación con la de la OMS, sustituida la glucosa por almidón u otros polímeros que suponen una menor carga osmótica y añadidos prebióticos y probióticos, con el propósito de hacer la “supersolución” de hidratación³¹. También es importante mitigar los trastornos emocionales y sociales que una enfermedad crónica depara.
2. En cuanto a la **rehabilitación nutricional** en primer lugar hay que retirar los alimentos que sean responsables de la diarrea: gluten, leche de vaca, determinados azúcares, ácidos grasos de cadena larga, o dar el elemento cuya carencia sea responsable (Cinc en la acrodermatitis enteropática). La ingesta calórica se irá aumentando progresivamente sin olvidar que los micronutrientes y las vitaminas son una parte de la rehabilitación. En niños que no toleren elevados volúmenes de alimentación se puede aumentar la densidad calórica añadiendo grasas o carbohidratos pero valorando la osmolaridad de la fórmula resultante y la capacidad de absorción intestinal. En niños con esteatorrea, se deben utilizar triglicéridos de cadena media cuya absorción se realiza de forma directa. En ocasiones será necesaria la utilización de una nutrición mixta oral-enteral, enteral o incluso parenteral. En los casos en que la enteral no sea suficiente para mejorar la malnutrición, se utilizará la vía parenteral en la que la nutrición se realiza sin necesidad de la participación del tracto digestivo y en algunas diarreas congénitas no queda otro remedio que el trasplante intestinal. Es importante recordar que, a medida que mejora el estado nutricional, mejora el estado inmunitario, disminuyendo la intercurencia de infecciones que empeoran más la nutrición y muchas veces son responsables de la muerte del niño.
3. Muy pocos **medicamentos** han demostrado una utilidad en la diarrea crónica infantil. En el caso de que un agente infeccioso, responsable de la diarrea crónica, tenga un tratamiento antivírico, antibiótico o antiparasitario, éste puede ser necesario. En estos momentos considerando que toda enfermedad diarreica está asociada a modificaciones de la flora intestinal, se indica para su tratamiento, junto con los anteriores o solos, la administración de probióticos⁽³²⁾.

En la práctica, mientras se realizan los estudios diagnósticos, se deben seguir una serie de **normas para evitar errores**:

- No retirar la lactancia materna.
- No introducir alimentos nuevos.
- Retirar los zumos de frutas, especialmente los comerciales, por el alto contenido en azúcares.

- Intentar que la dieta sea equilibrada y proporcione las calorías adecuadas.
- No emplear dietas restrictivas y pobres en grasa.
- Evitar los inhibidores del peristaltismo intestinal.
- Evitar el empleo indiscriminado de antibióticos.
- Valorar la necesidad de aportar la nutrición enteral o la parenteral.
- Valorar la posible intolerancia a la lactosa en los menores de 12 meses, según el aspecto de las deposiciones y la irritación del área del pañal.
- En el caso de desnutrición importante en el lactante pequeño puede estar recomendado utilizar hidrolizados extensos de proteínas, que además utilicen la dextrinomaltoza como azúcar y contengan triglicéridos de cadena media.
- No retirar el gluten hasta que no se realice una biopsia intestinal.
- En el caso de sobrecrecimiento bacteriano utilizar metronidazol oral.
- Si el diagnóstico de sospecha es la diarrea funcional, emplear una dieta variada y equilibrada, con un contenido adecuado de grasas y restringir el consumo de zumos.

RESUMEN

Entendemos por diarrea en el niño la reducción de la consistencia y aumento de la frecuencia o volumen de las deposiciones y que produce en diferentes proporciones la pérdida de agua, electrolitos y nutrientes. Sería crónica cuando dura más de 30 días o cuando ocurren en dos meses, tres o más episodios diarreicos de corta duración.

La diarrea es uno de los problemas de salud del niño de mayor importancia, especialmente en los países en desarrollo. Aparece como consecuencia de una alteración en cualquiera de los procesos que participan en la incorporación de nutrientes al organismo (digestión, absorción y transporte) y en general se describen cuatro mecanismos básicos de producción: osmótico, secretor, inflamatorio y motor. En muchas ocasiones la causa de la diarrea participa de varios de estos mecanismos.

En la clínica de una diarrea crónica se deben valorar principalmente: el aspecto de las heces, la evolución de la curva de peso y talla, la presencia de vómitos, la distensión abdominal, los cambios de carácter y el dolor abdominal. Su diagnóstico exige la realización de múltiples estudios y mientras se realizan, se deben seguir una serie de normas para evitar errores: no retirar la lactancia materna, no introducir alimentos nuevos, retirar los zumos de frutas, aportar una dieta equilibrada que proporcione las calorías adecuadas, evitar los inhibidores del peristaltismo intestinal, evitar el empleo indiscriminado de antibióticos. Valorar la necesidad de retirar la lactosa o proteínas de leche de vaca, o el gluten después de hacer la biopsia duodenal. También hay que tener en cuenta la necesidad de aportar la nutrición enteral o parenteral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992

- and 2000. Bulletin of the World Health Organization. 2003; 81(3): 197-204.
2. Keating JP. Chronic diarrhea. *Pediatr Rev* 2005; 26(1):5-14.
 3. Fagundes Neto U WJ, Penna FJ. Gastroenterología Pediátrica. En: ed. Río de Janeiro: MEDSI; 1991. p.1871.
 4. Huttly SR, Hoque BA, Aziz KM, et al. Persistent diarrhoea in a rural area of Bangladesh: a community-based longitudinal study. *International Journal of Epidemiology*. 1989; 18(4): 964-9.
 5. Trounce JQ, Walker-Smith JA. Sugar intolerance complicating acute gastroenteritis. *Archives of disease in childhood*. 1985; 60(10): 986-90.
 6. Karim AS, Akhter S, Rahman MA, Nazir MF. Risk factors of persistent diarrhea in children below five years of age. *Indian J Gastroenterol*. 2001; 20(2): 59-61.
 7. Sazawal S, Bhan MK, Bhandari N. Type of milk feeding during acute diarrhoea and the risk of persistent diarrhoea: a case control study. *Acta Paediatr Suppl*. 1992; 381: 93-7.
 8. Amadi B, Kelly P, Mwiya M, et al. Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *JPGN*. 2001; 32(5):550-4.
 9. Fraser D, Dagan R, Porat N, et al. Persistent diarrhea in a cohort of Israeli Bedouin infants: role of enteric pathogens and family and environmental factors. *The Journal of infectious diseases*. 1998; 178(4):1081-8.
 10. Guarino A. DMG. Persistent Diarrhea. En: Walker WA GO, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Ontario: BC Decker; 2004. p.180-93.
 11. Guarino A, Canani RB, Pozio E, Terracciano L, Albano F, Mazzeo M. Enterotoxic effect of stool supernatant of *Cryptosporidium*-infected calves on human jejunum. *Gastroenterology*. 1994; 106(1): 28-34.
 12. Canani RB, Cirillo P, Buccigrossi V, et al. Nitric oxide produced by the enterocyte is involved in the cellular regulation of ion transport. *Pediatric research*. 2003; 54(1): 64-8.
 13. Farthing MJ. Novel targets for the control of secretory diarrhoea. *Gut*. 2002; 50 Suppl 3:III15-8.
 14. Baqui AH, Sack RB, Black RE, et al. Enteropathogens associated with acute and persistent diarrhea in Bangladeshi children less than 5 years of age. *The Journal of infectious diseases*. 1992; 166(4): 792-6.
 15. Khoshoo V, Bhan MK, Jayashree S, Kumar R, Glass RI. Rotavirus infection and persistent diarrhoea in young children. *Lancet*. 1990; 336(8726): 1314-5.
 16. Guarino A, Castaldo A, Russo S, et al. Enteric cryptosporidiosis in pediatric HIV infection. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997; 25(2):182-7.
 17. Canani RB, Cirillo P, Mallardo G, et al. Effects of HIV-1 Tat protein on ion secretion and on cell proliferation in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003; 124(2):368-76.
 18. Fagundes Neto U, ed. *Enteropatía ambiental*. Río de Janeiro: Revinter; 1996.
 19. Walker-Smith JA, Sandhu BK, Isolauri E, et al. Guidelines prepared by the ESPGAN Working Group on Acute Diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997; 24(5):619-20.
 20. Guarino A, Albano F. Guidelines for the approach to outpatient children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2001; 90(10): 1087-95.
 21. Makela S, Kere J, Holmberg C, Hoglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Human mutation* 2002; 20(6): 425-38.
 22. Thomas M, Cisca W, Alan DP, et al. Congenital sodium diarrhea is an autosomal recessive disorder of sodium/proton exchange but unrelated to known candidate genes. *Gastroenterology*. 2000; 119(6): 1506-13.
 23. Reifen RM, Cutz E, Griffiths AM, Ngan BY, Sherman PM. Tuffing enteropathy: a newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1994; 18(3): 379-85.
 24. Girault D, Goulet O, Le Deist F, et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr*. 1994; 125(1): 36-42.
 25. Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7(1): 68-77.
 26. Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics*. 1968; 41(4): 712-22.
 27. Guarino A, Spagnuolo MI, Russo S, et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1995; 20(2): 173-8.
 28. Guarino A, De Marco G. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003; 37(2): 136-41.
 29. Thomas AG, Phillips AD, Walker-Smith JA. The value of proximal small intestinal biopsy in the differential diagnosis of chronic diarrhoea. *Archives of disease in childhood*. 1992; 67(6):741-3; discussion 3-4.
 30. Cuenod B, Brousse N, Goulet O, et al. Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistological criteria. *Gastroenterology*. 1990; 99(4): 1037-43.
 31. Guarino A. Oral rehydration for infantile diarrhoea: toward a modified solution for the children of the world. *Acta Paediatr*. 2000; 89(7): 764-7.
 32. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut*. 2003; 52(3): 436-7.

Estreñimiento

M.L. Cilleruelo Pascual, S. Fernández Fernández

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma derivado de una defecación difícil y/o una retención fecal anómala⁽¹⁾. Es una patología muy frecuente en la práctica diaria, constituyendo el 3% de las visitas al pediatra general y el 25% al “especialista”⁽²⁾.

El estreñimiento se debe a causas funcionales en más del 90% de los casos, siendo raras, aunque múltiples, las causas orgánicas. Para establecer un adecuado diagnóstico diferencial será fundamental una historia clínica y una exploración física exhaustiva prestando atención a los signos y síntomas de alarma. En la mayoría de las ocasiones no será necesario realizar pruebas complementarias.

Aunque la fisiopatología del estreñimiento funcional en la infancia no es bien conocida, en la mayoría de los casos encontramos un antecedente de defecación dolorosa que marca el inicio del cuadro. Además, parecen intervenir factores (dietéticos, familiares, conductuales, etc.) que influyen negativamente en la evolución.

La incontinencia fecal es un síntoma que acompaña frecuentemente al estreñimiento; sin embargo, habitualmente se consulta de manera tardía lo que complica su tratamiento y pronóstico.

El estreñimiento interfiere en la vida del niño y su familia; por tanto, el abordaje terapéutico debe ser diferente al del adulto, debiendo implicar con el niño a padres y profesores⁽¹⁾.

DEFINICIÓN

El estreñimiento no es una enfermedad sino un síntoma y se define como una disminución en la frecuencia de las deposiciones o evacuación dolorosa de heces duras o voluminosas. Puede cursar con o sin incontinencia fecal que consiste en el escape voluntario o involuntario de heces en un niño con edad de desarrollo mayor a 4 años. La incontinencia puede ser retentiva, secundaria a estreñimiento, y no retentiva. En este segundo caso los pacientes no presentan estreñimiento ni patología orgánica ninguna.

Los patrones normales de defecación varían enormemente según la edad, pasando de una media de 4 deposiciones al día en la primera semana de vida, a dos al día al año de edad. El patrón normal del adulto, de tres al día a tres por semana, es alcanzado aproximadamente a los 4 años⁽³⁾. No obstante, el número de deposiciones y la consistencia de las mis-

mas están influenciados por el tipo de alimentación que a su vez es diferente según costumbres y países.

En 1999 se publicaron los criterios Roma II que definían los trastornos funcionales gastrointestinales, dentro de los cuales se encuentran los de la defecación, con el objetivo de unificar conceptos y definiciones. Los estudios clínicos de validación de estos criterios evidenciaron que eran demasiado restrictivos y había niños con problemas funcionales que quedaban fuera de estos diagnósticos. Por ello, los autores revisaron los criterios y las modificaciones realizadas han sido publicadas en 2006 como criterios Roma III^(2,3). En estos últimos se incluyen el estreñimiento, la disquecia infantil y la incontinencia fecal no retentiva (Tabla I). En contraste con los anteriores Roma II, los actuales diferencian dos categorías de edad, menores y mayores de 4 años. La incontinencia fecal se incluye dentro de los criterios diagnósticos de estreñimiento crónico y la retención funcional ha sido incorporada como uno de los seis criterios de estreñimiento funcional. El tiempo de cronicidad se ha disminuido de 12 semanas a un mes, ya que cuanto más precoz es el diagnóstico mejor va a ser la respuesta al tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Parece demostrado un aumento en la frecuencia del estreñimiento en los últimos años que podría relacionarse, entre otros factores, con un menor consumo de fibra en la dieta y una vida más sedentaria, por otra parte, características comunes de los países occidentales.

En una reciente revisión de la literatura se observa una prevalencia del 0,7%-29,6% con una media de 8,9%⁽⁴⁾. Las causas de este amplio intervalo se relacionan con los diferentes hábitos dietéticos de los países y con la falta de uniformidad en la definición.

La prevalencia del estreñimiento varía con la edad con un pico de incidencia entre los 2 y 4 años^(5,6). Existen tres periodos fundamentales de inicio de la clínica: cambio de lactancia materna a fórmula adaptada e introducción de alimentos sólidos, retirada del pañal e incorporación a la vida escolar. Un estudio, realizado en más de 4.000 niños menores de dos años, constata una prevalencia de estreñimiento del 2,9% en niños de un año que asciende al 10,8% a los dos años de edad⁽⁷⁾. Coincidiendo con el control de esfínteres y con la edad de escolarización puede llegar al 34%.

TABLA I. Criterios Roma III.

< 4 años: Del neotato y lactante	
G6. Disquecia del lactante	Al menos 10 minutos de esfuerzo y llanto antes de la emisión de heces blandas en menores de 6 meses.
G7. Estreñimiento funcional	Cuadro de 1 mes de evolución en niños hasta los 4 años de edad con al menos 2 de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 o menos defecaciones/semana. 2. Al menos 1 episodio/semana de incontinencia tras control de esfínteres. 3. Antecedente de retención fecal. 4. Antecedente de defecación dolorosa o paso de heces duras. 5. Presencia de una masa fecal voluminosa en recto. 6. Antecedente de heces abundantes que obstruyen el WC.
4-18 Años: Del niño y adolescente	
H3. Estreñimiento e incontinencia	
H3a. Estreñimiento funcional	Al menos 2 de los siguientes criterios en niño con edad de desarrollo de al menos 4 años con criterios insuficientes de síndrome de intestino irritable*: <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 o menos defecaciones en el inodoro/semana. 2. Al menos 1 episodio de incontinencia fecal/semana. 3. Antecedente de retención fecal voluntaria o de posturas que favorecen la retención. 4. Antecedente de defecación dolorosa o paso de heces duras. 5. Presencia de una masa fecal voluminosa en recto. 6. Antecedente de heces abundantes que obstruyen el inodoro.
	<i>*(Durante al menos 1 vez/semana y durante al menos 2 meses)</i>
H3b. Incontinencia fecal no retentiva	TODO lo siguiente que aparece durante al menos 2 meses: <ol style="list-style-type: none"> 1. Defecación en lugares inapropiados al menos una vez/mes. 2. No evidencia de patología orgánica. 3. No evidencia de retención fecal.

La mayoría de los estudios realizados en niños no muestran diferencia de sexos. Sin embargo, en población adulta existe un claro predominio de las mujeres a razón de 2:1. Los cambios hormonales y fisiológicos de la pubertad, que afectan al suelo pélvico y a la motilidad colónica, favorecen el estreñimiento en las mujeres^(4,8).

En cuanto a la incontinencia fecal, su prevalencia se estima en el 1,5-2,8% de los niños mayores de 4 años⁽⁴⁾. Un reciente estudio multicéntrico, realizado en población infantil de Holanda, muestra que el 4,1% de los niños de 5-6 años y el 1,6% de los de 11-12 años presentan incontinencia fecal, sobre todo varones y familias de clase social baja⁽⁹⁾. Además, el seguimiento de 418 niños estreñidos hasta la pubertad ha demostrado que el 68% de los varones y el 52% de las mujeres habían presentado incontinencia fecal en algún momento de su evolución⁽¹⁰⁾.

En el 20% de los casos de incontinencia fecal, ésta no está relacionada con el estreñimiento sino que se trata de una incontinencia fecal no retentiva⁽¹¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El estreñimiento puede surgir por una disfunción en cualquier parte del mecanismo normal de la defecación. Será fundamental el conocimiento de la fisiología de la misma para entender esta patología.

El bolo fecal es transportado a través del colon por contracciones peristálticas. A este nivel se produce la reabsorción de agua y las heces son desecadas. Existen dos tipos de ondas de contracción colónica: contracciones lentas, fásicas, no propagadas, y contracciones propagadas de elevada amplitud o de masa. Las contracciones lentas tienen un papel fundamental en la mezcla del contenido luminal y las contracciones de masa transportan el bolo fecal en sentido oro-anal; estas últimas ocurren tras las comidas y al despertar junto con un aumento en el tono del colon. El principal estímulo de las contracciones colónicas es el reflejo gastrocólico mediado por neuropéptidos del sistema nervioso entérico. Este sistema nervioso intrínseco ejerce un efecto inhibitorio permanente sobre la musculatura lisa y, cuando no existe, se produce la contracción permanente que se observa en la enfermedad de Hirschsprung.

El aparato esfinteriano está compuesto por el esfínter interno o involuntario (80% del tono) y el esfínter externo o voluntario, además de los músculos elevadores del ano y el músculo puborrectal que rodea al recto y mantiene el ángulo anorrectal. Con el llenado fecal del recto se transmite la sensación de defecar provocando dos reflejos locales, la contracción rectal propulsora o reflejo anorrectal y la relajación del esfínter anal interno o reflejo anal inhibitorio. La continencia precisa que el epitelio sensorial del recto funcione adecuadamente, que exista una contracción tónica del esfínter anal interno y del músculo puborrectal y que, finalmente, se produzca una contracción voluntaria del esfínter anal externo. Durante la defecación, y por la contracción de los músculos abdominales, se produce una relajación de los músculos del suelo pélvico y músculo puborrectal lo que da lugar a que se rectifique el ángulo anorrectal y descienda el periné, relajándose finalmente el esfínter anal externo.

De los diferentes fenotipos de estreñimiento en el niño, el estreñimiento por conducta retentiva es el más frecuente. En la mayoría de los casos existe el antecedente de defecaciones dolorosas que dan lugar a conductas retentivas con contracción del esfínter anal externo y de los músculos puborrectales. Como consecuencia se acumulan gran cantidad de heces duras en el recto que cada vez son más difíciles de expulsar, formándose fecalomas constituidos por grandes cantidades de materia fecal desecada. Con su expulsión, se produce dolor e incluso fisuras anales y sangrado por lo que el proceso se autopropetúa reforzándose la experiencia dolorosa y favoreciéndose la retención⁽¹²⁾. La disfunción del suelo pélvico, considerado el mecanismo más frecuente de estreñimiento en el adulto, consiste en la incapacidad de evacuar

completamente el contenido fecal acumulado en el recto aunque se trate de heces de consistencia normal. Denominamos disineria del suelo pélvico o anismus a la situación extrema en la que se produce una contracción inapropiada del esfínter anal externo y de los músculos puborrectales al intentar defecar. El estreñimiento de tránsito lento o inercia colónica se relaciona con una menor actividad motora que conduce a la acumulación de heces en el colon derecho o a una actividad motora incoordinada en el colon distal.

La manometría anorrectal y el estudio del tiempo de tránsito colónico demuestran que la mitad de los niños con estreñimiento crónico tienen un tiempo de tránsito normal, el 37% tienen un enlentecimiento en el colon izquierdo y sólo el 13% tienen un retraso a nivel de todos los segmentos del colon. En el 64% de niños con tránsito lento distal se observa una contracción anal paradójica mientras que en los pacientes con inercia colónica la dinámica de la defecación es normal⁽¹³⁾.

La fisiopatología del estreñimiento en el niño es probablemente multifactorial interviniendo factores genéticos y ambientales. En condiciones normales, con la distensión de la ampolla rectal y a través de los receptores de presión, se envía a la corteza cerebral la necesidad de defecar. Cuando la ampolla se dilata de manera crónica se produce una disminución de la sensibilidad rectal que se considera el principal mecanismo fisiopatológico del estreñimiento. Sin embargo, estudios recientes demuestran que más de la mitad de los niños con estreñimiento funcional tienen un aumento de la distensibilidad rectal con una sensibilidad normal. Lo que todavía no está aclarado es si esta alteración es primaria o secundaria. El resultado final es que el paciente precisa un mayor volumen fecal para conseguir un nivel de presión rectal que desencadene la urgencia de defecar⁽¹⁴⁾.

La incontinencia fecal se produce, en la mayoría de casos, como consecuencia del estreñimiento con emisión involuntaria de heces líquidas o pastosas alrededor de la masa fecal acumulada. Por otra parte, se encuentra la incontinencia fecal no retentiva cuya fisiopatología no está aún bien aclarada. El tiempo de tránsito colónico es normal y la sensibilidad rectal está disminuida⁽¹⁵⁾ o normal⁽¹⁶⁾ según distintos autores. En la base de esta patología podrían encontrarse trastornos psicológicos y de la conducta.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista etiopatogénico, el estreñimiento funcional o idiopático supone más del 90% de los casos, estando ligado a causas orgánicas tan sólo en un 5-10%. Aunque la defecación dolorosa al paso de heces duras o por infecciones perianales, proctitis o prurito anal por oxiuros desencadenan el estreñimiento, existen una serie de factores que lo favorecen como son los cambios dietéticos, retirada del pañal, enfermedades intercurrentes con menor ingesta alimenticia, predisposición familiar o incorporación a la vida escolar.

Los cambios dietéticos influyen directamente en la consistencia y el volumen de las heces. Los lactantes alimentados con leche materna pueden hacer una deposición por toma, mientras que el número diario se reduce si toman fórmula artificial o si se introduce la alimentación complemen-

taria. Entre las distintas fórmulas existen diferentes patrones de defecación, así las leches de soja y las fórmulas basadas en las proteínas de la leche de vaca dan lugar a deposiciones más duras que las fórmulas hidrolizadas. Se ha demostrado que en algunos pacientes con estreñimiento resistente al tratamiento éste puede ser una manifestación de alergia a las proteínas de leche de vaca⁽¹⁷⁾.

El consumo de fibra ayuda a retener agua en la luz intestinal por mecanismo osmótico y favorece el peristaltismo por aumento del volumen del bolo fecal. Existen diversos estudios caso-control que evidencian una menor ingesta de fibra en pacientes estreñidos respecto a los controles^(1,18,19). La menor ingesta de líquidos, la vida sedentaria y el estrés son otros factores que pueden contribuir a la aparición de estreñimiento.

Se han realizado diversos estudios epidemiológicos para estimar los factores de riesgo asociados al estreñimiento. En nuestro medio se relaciona con los antecedentes familiares del mismo y la falta de horario determinado para defecar, mientras que el consumo de fruta y de suplementos de fibra son factores protectores⁽¹⁾. Resultados similares se ha observado en un estudio de escolares de 7 a 12 años, evidenciándose, además, que los niños estreñidos presentaban un antecedente de retraso en el control de esfínteres⁽²⁰⁾.

Las causas orgánicas de estreñimiento son poco frecuentes aunque numerosas (Tabla II). Debemos sospechar organicidad si existe algún signo o síntoma de alarma en la historia clínica o la exploración física como son: retraso ponderoestatural, distensión abdominal, sangre en las heces (no atribuible a fisura anal o hemorroide), fiebre, vómitos biliosos, estreñimiento agudo, retraso en la evacuación de meconio, síntomas extraintestinales, estreñimiento presente desde el nacimiento u otras alteraciones en la exploración física⁽²¹⁾.

Entre las causas orgánicas debemos destacar las alteraciones anatómicas congénitas como son las malformaciones anorrectales y la enfermedad de Hirschsprung. Éstas se suelen diagnosticar en el periodo neonatal y se acompañan, con frecuencia, de retraso en la evacuación del meconio. La enfermedad de Hirschsprung consiste en un trastorno de la motilidad derivado de una aganglionosis colónica. Afecta a 1 de cada 5.000 nacidos vivos y es más frecuente en varones. Las heces pueden ser de características acintadas o normales y a la exploración física podemos encontrar distensión abdominal importante y retraso ponderoestatural. La ampolla rectal se encuentra vacía y es rara la encopresis. En algunas ocasiones aparecen cuadros intercurrentes de enterocolitis. Otras anomalías dentro del grupo de alteraciones neuromusculares intestinales son la displasia intestinal neuronal y la pseudoobstrucción intestinal crónica.

Las patologías neurológicas que con más frecuencia asocian estreñimiento son la parálisis cerebral y las disrafias espinales. El 75% de los niños con parálisis cerebral presentan estreñimiento debido a la parálisis motora y a la hipotonía contribuyendo, asimismo, la espasticidad muscular y la inactividad física. En el caso del mielomeningocele, el tiempo de tránsito colónico está alargado, tienen una menor respuesta gastrocólica y el esfínter anal externo es frecuentemente para-

TABLA II. Causas orgánicas de estreñimiento crónico.

1. Alteraciones metabólicas o endocrinas	
Diabetes mellitus	Acidosis tubular renal
Hipocalcemia	Hipercalcemia
Hipocaliemia	Diabetes insípida
Hipotiroidismo	Panhipopituitarismo
2. Fármacos	
AINES, Antiácidos	
Anestésicos, narcóticos y opiáceos	
Anticonvulsivos. Bloqueantes de los canales de calcio	
Antipsicóticos y antidepressivos tricíclicos	
Bario, bismuto, aluminio, hierro, calcio, plomo	
3. Anomalías del colon y del recto	
Malformaciones ano rectales: ano anterior, estenosis anal, atresia anal operada	
Lesiones anales dolorosas: fisuras, infección estreptocócica perianal	
Estenosis tras enterocolitis o enfermedad inflamatoria intestinal	
4. Enfermedades digestivas	
Enfermedad celíaca, fibrosis quística, colon irritable	
5. Causas neurogénicas	
Alteraciones medulares: mielomeningocele, espina bífida, Tumores	
Parálisis cerebral, neuropatías, síndrome de Down	
6. Lesiones neuropáticas del tracto gastrointestinal	
Enfermedad de Hirschprung	
Displasia intestinal neuronal	
Pseudoobstrucción intestinal crónica	
7. Alteraciones musculares	
Miopatías, esclerodermia	
8. Enfermedades psiquiátricas	
Depresión, psicosis	

lítico mientras que el reflejo rectal inhibitorio está preservado. Por este motivo la incontinencia fecal es inevitable mientras que en los niños con parálisis cerebral es muy infrecuente⁽²²⁾.

El estreñimiento, como se muestra en la tabla II, también se observa en una serie de enfermedades metabólicas, endocrinas, digestivas, musculares y psiquiátricas, y en relación con la ingesta de diversos fármacos⁽²³⁾.

CLÍNICA

La evacuación de heces voluminosas y duras puede producir fisura rectal y/o hemorroides con rectorragia y dolor con la defecación. La defecación dolorosa induce conductas de retención como cruzar las piernas, esconderse, pegarse a las esquinas e incluso movimientos que simulan convulsiones que a menudo los padres no saben reconocer.

Con la retención fecal mantenida pueden aparecer con cierta frecuencia otros síntomas como son distensión y dolor

abdominal que se alivia con la defecación. Con menos frecuencia veremos hiporexia, pérdida ponderal, irritabilidad e insomnio. Asimismo, no es rara la presencia de infecciones urinarias producidas por la pérdida fecal mantenida, así como cierto grado de incontinencia urinaria que ocurre por la presión de la masa fecal en la vejiga. La enuresis aparece más frecuentemente en pacientes con incontinencia fecal. En un estudio realizado en 234 niños estreñidos se demostró que alrededor del 30% de los pacientes presentaban enuresis diurna o nocturna y el 11%, infecciones de orina. Controlado el estreñimiento, las infecciones urinarias desaparecieron en todos los casos y la enuresis se corrigió en la mayoría de los pacientes⁽²⁴⁾.

La incontinencia fecal es una de las manifestaciones más frecuentes del estreñimiento, encontrándose en el momento de la presentación hasta en el 84% de los casos^(2,5). Es una situación muy embarazosa y frustrante para el niño y sus padres. Los niños con incontinencia fecal pueden tener problemas de conducta en la vida escolar y en las relaciones con los demás. Es un buen marcador de la gravedad del estreñimiento y sirve para monitorizar el tratamiento. En algunos casos el rebosamiento de materia fecal líquida puede dar lugar a falsos diagnósticos de diarrea.

Los niños con incontinencia fecal no retentiva suelen realizar una deposición diaria en el inodoro al mismo tiempo que presentan una evacuación que puede ser completa en la ropa interior. Estos pacientes tienden a consultar más tarde que los niños con estreñimiento funcional porque, al no asociarse ninguna otra sintomatología, los padres lo interpretan como pereza por parte del niño o se sienten avergonzados por no haber conseguido que su hijo controle esfínteres⁽¹¹⁾. La incontinencia fecal no retentiva se divide en primaria, que representa el 30 a 40% de los pacientes, si nunca han controlado el esfínter anal, y secundaria si han perdido en algún momento la capacidad para controlar la defecación. La exploración abdominal y rectal de estos niños es normal y, al contrario que en los estreñidos funcionales graves, raramente presentan pérdidas fecales nocturnas. Por otra parte, los niños con incontinencia fecal no retentiva presentan una mayor frecuencia de enuresis diurna y nocturna que los niños con estreñimiento funcional, lo que podría estar indicando que estos pacientes tienen un retraso global en el control de esfínteres⁽¹¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Aunque no existen estudios adecuadamente diseñados que demuestren qué aspectos de la historia clínica y de la exploración física son los más relevantes, la experiencia de muchos años de práctica clínica hace que ambos se consideren pilares fundamentales en el diagnóstico del estreñimiento. Se reservan las exploraciones complementarias para casos de fracaso del tratamiento o cuando la historia y exploración orienten hacia una posible causa orgánica.

Historia clínica

Anamnesis

Dada la importancia de la historia clínica, es fundamental recabar datos acerca de la frecuencia del ritmo intestinal,

el tamaño y consistencia de las heces, la existencia de rectorragia, defecación dolorosa, dolor abdominal asociado y actitudes retentivas. El dolor abdominal puede ser el síntoma de presentación del estreñimiento en el niño mayor, cuando ya los padres no controlan el ritmo intestinal de su hijo de forma tan estrecha como en etapas previas. Especial atención merece la presencia y frecuencia de los episodios de incontinencia fecal así como signos de alarma anteriormente reseñados.

Es importante saber si ha recibido tratamientos laxantes y, en caso afirmativo, conocer las dosis, duración del tratamiento, adherencia y grado de respuesta al mismo. Debe interrogarse acerca de la edad de comienzo del problema y su posible relación con la introducción de las proteínas de la leche de vaca, sobre todo en aquellos niños con historia previa de atopia⁽¹⁷⁾.

Dentro de la valoración nutricional se realizará una historia dietética que nos informe sobre los hábitos alimenticios y la ingesta de fibra y líquidos, bien por recuerdo de 24 horas o por frecuentación de alimentos.

Se aconseja indagar en la historia psicosocial del niño recogiendo datos sobre posibles circunstancias desencadenantes como la muerte de algún familiar, el nacimiento de un hermano, problemas escolares o la existencia de abusos sexuales⁽⁵⁾.

Antecedentes familiares

Es frecuente encontrar antecedentes familiares de estreñimiento y debe preguntarse por familiares con enfermedad de Hirschsprung, hipoparatiroidismo, enfermedad tiroidea, fibrosis quística y enfermedad celíaca.

Antecedentes personales

El más importante es el momento de la eliminación del meconio; su retraso por encima de las primeras 48 horas de vida, excepto en niños prematuros en que este retraso puede ser normal, hace sospechar la existencia de un megacolon agangliónico. Asimismo, es interesante valorar la existencia de enuresis, de infecciones urinarias y de medicaciones que favorezcan el estreñimiento. Los pacientes con síndrome de Down merecen una especial consideración por presentar con mayor frecuencia enfermedad de Hirschsprung y porque la hipotonía de la musculatura abdominal favorece un estreñimiento de difícil manejo.

Exploración física

Debe realizarse una exploración completa incluyendo antropometría y buscando signos de enfermedades asociadas. La mayoría de los niños con estreñimiento funcional tienen un peso normal o incluso sobrepeso, mientras que en el estreñimiento de causa orgánica se observa con más frecuencia desnutrición.

La palpación abdominal busca masas fecales localizadas en el cuadrante inferior izquierdo y región suprapúbica indicadoras de retención fecal. Es necesario realizar una inspección de la región lumbosacra para valorar anomalías del raquis, sinus pilonidal y fistulas. La exploración del reflejo abdominal y cremastérico, la inervación de las extremidades

inferiores y la sensibilidad de la región anal son necesarias para descartar enfermedades medulares.

La inspección anal informa sobre la localización del esfínter, la presencia de malformaciones, fisuras y lesiones perianales como dermatitis, abscesos, procesos infecciosos y hemorroides. Un ano ectópico de localización anterior produce estreñimiento si el desplazamiento es importante. Para realizar este diagnóstico se mide el índice ano-genital que se calcula dividiendo la distancia ano-vagina entre la de coccix-vagina y la de ano-escroto entre coccix-escroto que debe ser de $0,45 \pm 0,08$ y $0,54 \pm 0,07$, respectivamente; un índice inferior a 2 desviaciones estándar ayuda a diagnosticar a los neonatos con ano muy desplazado anteriormente⁽²⁵⁾. En los niños con estreñimiento secundario a alergia a las proteínas de la leche de vaca es frecuente observar fisuras anales, eritema y edema perianal⁽¹⁷⁾.

El tacto rectal debe realizarse explicando previamente el procedimiento al paciente ya que para muchos niños estreñidos supone una experiencia desagradable que debe efectuarse con fines diagnósticos y no repetirse en las visitas de seguimiento⁽⁶⁾. Permite excluir la estenosis anal, valorar el tono del esfínter (el tacto debe durar el tiempo suficiente para notar el reflejo rectoanal inhibitorio) y la presencia de heces en la ampolla rectal. En el estreñimiento funcional la ampolla rectal es corta, dilatada y llena de heces. En la enfermedad de Hirschsprung es estrecha, vacía, con aumento del tono del esfínter anal y, ocasionalmente, la retirada del dedo provoca la emisión de heces de forma explosiva.

Exploraciones complementarias

Se realizarán inicialmente si se sospecha una causa orgánica y, en caso contrario, cuando haya fracasado un tratamiento adecuado y estrictamente cumplido.

Radiografía simple de abdomen

Puede ser útil si la exploración física ha sido incompleta como en el caso de niños obesos en los que es difícil la palpación abdominal, cuando no sea posible realizar el tacto rectal debido a la extrema ansiedad del paciente o en niños con incontinencia fecal aparentemente aislada. Informa sobre la posibilidad de anomalías de la columna lumbar sobre todo en niños con incontinencia fecal y síntomas urinarios. En general, no es una exploración indicada de forma rutinaria dado que su interpretación, a pesar del desarrollo de *scores* específicos, es difícil y subjetiva aunque sea realizada por radiólogos expertos^(26,27).

Enema opaco

Descarta la existencia de anomalías anatómicas y pone en evidencia el segmento estrecho de transición y la dilatación prestenótica característicos de la enfermedad de Hirschsprung. Esta exploración no juega ningún papel diagnóstico en pacientes con historia clínica y exploración características de estreñimiento funcional. Está contraindicada si hay sospecha de enterocolitis. Hay que tener en cuenta que en lactantes menores de 3 meses puede ser normal ya que, debido a la corta evolución de la enfermedad, no se visuali-

za la dilatación preestenótica. En casos de enfermedad de Hirschsprung con afectación completa del colon o del segmento ultracorto no se llega a ver la zona de transición.

Manometría ano rectal

Tiene como objetivo demostrar la presencia de una relajación normal del esfínter anal interno ante el estímulo de una distensión rectal, hecho que descarta la enfermedad de Hirschsprung⁽²⁸⁾. Si no existe relajación del esfínter anal interno es necesario realizar una biopsia rectal confirmatoria del diagnóstico. La manometría ano rectal sólo estaría indicada en casos de estreñimiento grave y resistente al tratamiento en los que el ritmo de vida del paciente se encuentra afectado, en niños con estreñimiento de comienzo muy precoz, aquellos que no tienen incontinencia fecal y en los que en la exploración física no muestran masa abdominal y su ampolla rectal está vacía⁽²⁹⁾. Existen falsos positivos y negativos derivados de las dificultades técnicas inherentes a esta exploración; en recién nacidos y niños que no cooperan puede realizarse bajo sedación sin que se afecten los resultados⁽²¹⁾. La **manometría colónica**, aunque raramente utilizada en la práctica clínica habitual, permite comprobar si existe un patrón anómalo en la motilidad. Con este método pueden diferenciarse pacientes con miopatías, en los que las contracciones están ausentes o son tan débiles que no pueden hacer avanzar la masa fecal de aquellos con neuropatías en los que las contracciones están presentes pero desorganizadas y las contracciones propagadas de elevada amplitud están ausentes o son incompletas. Su principal indicación es la valoración de un grupo de pacientes con estreñimiento grave para dirigir el tipo de tratamiento, médico o quirúrgico, que sea el más adecuado⁽³⁰⁾.

Biopsia rectal

Es la técnica diagnóstica definitiva de la enfermedad de Hirschsprung y otras neuropatías del colon distal. Habitualmente se realiza por succión pero, al ser un método ciego, es posible que no sea concluyente y se deba realizar una biopsia quirúrgica que asegure la obtención de todo el espesor de la mucosa a unos 3 cm del borde anal. En el megacolon agangliónico se observa una ausencia de células ganglionares en el plexo mientérico y con tinción de acetilcolinesterasa se visualizan los troncos nerviosos hipertrofiados. Si no hay hipertrofia de troncos nerviosos pero sí ausencia de células ganglionares estaríamos ante un megacolon agangliónico completo. Mucho más compleja es la valoración de las biopsias en los problemas neuroentéricos en los que todavía no existen criterios histológicos validados.

Medida del tiempo de tránsito intestinal

Aporta información sobre la movilidad total y segmentaria del colon. Es especialmente útil en niños con incontinencia fecal sin respuesta al tratamiento para determinar si ésta se relaciona o no con la retención fecal. Previamente al estudio hay que eliminar, si existe, la impactación fecal, debe retirarse el tratamiento y realizar una dieta rica en fibra. La técnica consiste en ingerir una cápsula con 10 marcadores radioo-

pacos al día durante 6 días consecutivos y realizar una radiografía simple de abdomen el séptimo día⁽³¹⁾. El tiempo de tránsito total y en los diferentes segmentos se obtiene multiplicando el número de marcadores que permanecen en el intestino por el cociente del tiempo desde la administración entre el número de marcadores ingeridos. Esta exploración puede estar influenciada por el tipo de vaciamiento gástrico, la duración del tránsito a través del intestino delgado y el estímulo que producen los propios marcadores.

Otros estudios

Para descartar problemas metabólicos y sistémicos se realizarán T₄ y TSH, serología de enfermedad celíaca, calcio y electrolitos en sudor. Para la valoración de alergia a las proteínas de la leche de vaca puede realizarse una IgE total y específica para las fracciones de la leche pero, dado que no hay marcadores específicos que identifiquen, estos niños, puede hacerse una prueba diagnóstica retirándolas de la dieta durante un tiempo limitado⁽³²⁾.

Muchos niños estreñidos presentan una baja autoestima y alteraciones en el comportamiento que mejoran, en la mayoría de los casos, con la resolución del estreñimiento y la desaparición de la incontinencia. La valoración psicológica se efectuará en el pequeño grupo de pacientes con estreñimiento grave que no responde al tratamiento⁽²¹⁾.

La resonancia magnética nuclear de la médula espinal debe reservarse para aquellos niños que presentan una exploración neurológica alterada o cuando el estreñimiento sea grave e intratable. En este último grupo se han encontrado anomalías susceptibles de tratamiento quirúrgico, que resolvió el problema en la mayoría de los casos, en un 9%. En todos ellos la radiografía de la columna lumbosacra fue normal así como la exploración neurológica de las extremidades inferiores. Aproximadamente una tercera parte presentaba anomalías en el reflejo cremastérico o alteraciones en el tono o sensibilidad del esfínter anal. La lesión más común fue la médula anclada⁽³³⁾.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones actuales son empíricas y basadas en la experiencia clínica, ya que los estudios bien diseñados que demuestren la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento son muy escasos. Su objetivo fundamental es conseguir que el niño realice la deposición sin dolor. Para ello es imprescindible una combinación de medidas en las que se incluyen la educación del niño y sus padres, la modificación del comportamiento, las medidas dietéticas y el tratamiento médico.

Educación y modificación del comportamiento

Es importante explicar a la familia la fisiopatología del estreñimiento funcional y, especialmente, deben comprender la causa de la incontinencia para que sean eliminadas sus atribuciones negativas. Es preciso aclarar que la incontinencia no es un comportamiento voluntario ni desafiante por parte del niño y que, por lo tanto, no debe ser castigado por ello. Asimismo, tienen que saber que el trata-

miento es prolongado en la mayoría de casos y que puede estar jalonado de episodios de recaídas. Es esencial que la familia comprenda la necesidad de revertir la conducta aprendida del niño de retener frente a la urgencia de defecar. La modificación en el comportamiento incluye la obligatoriedad de ir al cuarto de baño dos o tres veces al día durante 5 a 10 minutos aprovechando el reflejo gastrocólico postprandial. Hay que favorecer que el niño tenga una posición cómoda por lo que, si es pequeño, es útil un apoyo para los pies. Debe seguirse el principio psicológico de ignorar el fracaso y premiar el éxito, premiándose, inicialmente, más el intento que el logro de la defecación. Es importante el uso de un diario en el que se reflejen la frecuencia de la defecación, los episodios de incontinencia, la ingesta de alimentos ricos en fibra y el uso de la medicación.

Dieta y estilo de vida

El aumento en el consumo de fibra y líquidos en la dieta es una medida habitual aunque escasamente documentada en la literatura. Por esta razón, la recomendación actual es realizar una dieta balanceada que incluya fruta, vegetales, legumbres y cereales⁽³⁴⁾ de manera que la cantidad de fibra ingerida al día sea de 0,5 gramos/kg o una cantidad equivalente a la edad del niño más 5 como mínimo a 10 como máximo⁽²¹⁾. Estudios recientes orientados a aumentar la fibra de la dieta resultan en una mejoría clínica^(35,36), sobre todo en aquellos niños que presentan un tránsito colónico lento⁽³⁶⁾. Más complejo es el tratamiento dietético del lactante estreñido, habitualmente alimentado con fórmula infantil. En estos niños se ha probado con eficacia el uso de fórmulas con ácidos grasos estructurados y fórmulas y cereales que contienen mezclas de fructo-oligosacáridos que actúan como prebióticos. Asimismo, se recomienda el aumento de líquidos sobre todo zumos de pera, manzana y ciruela, ricos en sorbitol y carbohidratos absorbibles y no absorbibles⁽³⁷⁾. El ejercicio regular es considerado un coadyuvante en el tratamiento dado que favorece el peristaltismo intestinal; sin embargo, éste es un consejo basado exclusivamente en la experiencia⁽⁶⁾.

Tratamiento médico

El tratamiento farmacológico puede ser dividido en varios grupos de fármacos en función de su mecanismo de acción.

Agentes lubricantes

- **Parafina líquida:** la parafina líquida o aceite mineral es un líquido oleoso compuesto por hidrocarburos saturados derivados del petróleo. Aunque su conversión a ácidos grasos induce un cierto efecto osmótico, su principal mecanismo de acción es mantener lubricadas las heces. Por tanto, no produce flatulencia, dolor abdominal, diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas o tolerancia a largo plazo. En relación a su seguridad, no se ha demostrado que exista depósito de parafina en el tracto gastrointestinal y estudios recientes indican que los valores de vitaminas liposolubles se mantienen estables durante trata-

mientos prolongados⁽³⁸⁾. Inicia su actuación a las 6-8 horas. La Sociedad Americana de Gastroenterología y Nutrición recomienda su uso en niños mayores de un año⁽²¹⁾. Debe evitarse en pacientes con patología como el reflujo gastroesofágico o alteraciones en el desarrollo neurológico que favorezcan la aspiración y el desarrollo de una neumonía lipóide.

- **Glicerol:** Es un agente lubricante que se administra por vía rectal en forma de supositorios o microenemas. Tar- da en actuar de 2 a 15 minutos.

Laxantes osmóticos

- **Lactulosa y lactitol:** son disacáridos sintéticos de galactosa y fructosa y galactosa y sorbitol, respectivamente, resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas por lo que no se absorben en el intestino delgado. Su fermentación tiene lugar en el colon, dando lugar a productos que ejercen un efecto osmótico a nivel local; esta carga osmótica atrae agua desde el colon a la luz intestinal lo que consigue aumentar el tamaño del bolo fecal y estimular el peristaltismo. Además, produce una contracción tónica prolongada del colon que acelera el tránsito intestinal. Los efectos secundarios derivan de su mecanismo de acción y consisten en flatulencia y dolor abdominal de tipo cólico. Su eficacia está comprobada por la práctica clínica y ha sido frecuentemente el fármaco de primera elección en el estreñimiento leve. Tardan de 2 a 3 días en iniciar su efecto. En un estudio que compara la eficacia de la lactulosa y el aceite de parafina se concluye que la respuesta con este último es más rápida y con menores efectos secundarios⁽³⁹⁾.

- **Polietilenglicol:** son polímeros lineales de óxido de etileno que, por su elevado peso molecular, no son absorbibles en el tracto gastrointestinal. Actúan impidiendo la absorción del agua de las heces por la mucosa consiguiéndose una materia fecal más hidratada. Al no ser metabolizables por las bacterias del colon los efectos secundarios, como la flatulencia, son menores que en el caso de la lactulosa. Los estudios realizados han demostrado que estos productos son eficaces y seguros a diferentes pesos moleculares (3350 y 4000) y con o sin electrólitos añadidos⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. La adición de electrólitos sirve para evitar desbalances en los tratamientos a largo plazo, pero parece que las pérdidas de éstos son pequeñas en relación a la ingesta dietética diaria; añadirlos sólo consigue disminuir su palatabilidad y ser peor aceptados por el paciente. Existe todavía escasa literatura en relación a su uso en lactantes pero los resultados iniciales son prometedores^(44,45). Los estudios comparativos con la lactulosa son favorables al polietilenglicol por lo que se piensa que puede constituirse en el tratamiento de elección del estreñimiento funcional^(40,41,46).

- **Sales de magnesio:** estas sales se absorben poco y actúan bien por efecto osmótico o a través de la liberación de colestistoquinina dando lugar a un aumento en la motilidad y secreción del colon. Se pueden administrar por vía oral tardando entre 1 y 6 horas en ejercer su acción. Por vía rectal inician su efecto en 2 a 15 minutos. En un

estudio reciente se compara una sal de magnesio con polietilenglicol sin electrolitos, objetivándose que ambos tratamientos son seguros y eficaces, aunque este último es mejor aceptado por el niño⁽⁴⁷⁾.

Laxantes estimulantes

Se incluyen en este grupo el bisacodilo, senna y picosulfato de sodio. Son glucósidos inactivos que no se absorben en el intestino delgado y son hidrolizados por las glucosidasas. Los metabolitos producidos tienen capacidad de estimular la motilidad intestinal por lo que su efecto secundario es el dolor abdominal de tipo cólico. En concreto, el bisacodilo estimula las contracciones propagadas de elevada amplitud de manera similar a las que ocurren de forma natural en el niño, espontáneamente o en el periodo postprandial. Por esta razón estaría indicado en pacientes con estreñimiento refractario debido a tránsito lento o desordenado que, por otra parte, presentan una escasa respuesta a los laxantes osmóticos⁽⁴⁸⁾. Los laxantes estimulantes realizan su efecto a las 10-14 horas de su administración. La mayoría de los autores recomiendan su uso por espacios cortos de tiempo y, sobre todo, para rescatar al paciente de las recaídas. En el Reino Unido, sin embargo, se utilizan los senósidos de forma habitual con buena respuesta y ausencia de tolerancia a largo plazo⁽⁶⁾.

Enemas

Se utilizan los enemas de fosfato, salinos y de aceite mineral. Durante muchos años han sido administrados al inicio del tratamiento con el fin de desimpactar las heces retenidas; en el momento actual es un tratamiento que está siendo relegado a situaciones de impactación fecal aguda. La razón de este progresivo abandono está en no añadir mayor trauma rectal a un paciente cuyo problema principal es el dolor durante la defecación; por otra parte, el tratamiento oral tiene la ventaja de restaurar en el paciente el control de su propia función intestinal⁽²¹⁾. Los enemas de fosfato hipertónico pueden dar lugar a hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia y acidosis metabólica sobre todo en niños con megacolon agangliónico, insuficiencia renal o que no eliminen el enema. La valoración de los efectos adversos de estos enemas muestra que el mayor riesgo lo presentan los niños menores de 5 años por lo que no se recomiendan por debajo de esa edad. Los enemas salinos carecen de estos efectos secundarios pero son menos efectivos.

Otros

- El *biofeedback* es un método de modificación de la conducta en el que, mediante la inserción anal de un electrodo y de un globo que se distiende de manera progresiva y proporciona un estímulo similar al de la defecación, se graba la actividad electromiográfica del esfínter anal externo. El objetivo es enseñar al paciente la dinámica normal de la defecación. El niño, al realizar el esfuerzo defecatorio, puede observar si es adecuado o no dependiendo de las medidas registradas y tratar de modificar la respuesta del esfínter anal externo hasta que consiga relajarlo. Es una técnica cara, invasiva y requiere tiempo, aun-

que parece ser eficaz a corto plazo en un subgrupo de pacientes con estreñimiento intratable. Sin embargo, los resultados obtenidos a largo plazo no son satisfactorios por lo que juega un papel muy limitado en la terapia del niño con estreñimiento funcional⁽⁵⁾.

- El tratamiento quirúrgico se planteará como opción cuando se hayan agotado todas las posibilidades de tratamiento médico y tras una valoración cuidadosa de la función motora gastrointestinal. Se han utilizado diferentes procedimientos, apendicostomía, cecostomía y sigmoidostomía, para administrar enemas anterógrados con buenos resultados en pacientes con motilidad colónica proximal normal. La colectomía subtotal con anastomosis primaria se ha realizado en casos en los que se ha demostrado un colon distal dilatado y no funcionando⁽⁴⁹⁾.

PLAN DE ACTUACIÓN

Estreñimiento funcional

La aplicación de las medidas anteriormente citadas variará en función de que el estreñimiento sea agudo o crónico.

En el estreñimiento **agudo** habitualmente es suficiente insistir en las medidas dietéticas e higiénicas aunque puede prescribirse algún laxante de forma temporal. Si en la exploración física se encuentra una fisura anal se realizará tratamiento local a base de baños antisépticos y cremas cicatrizantes o con corticoides⁽²³⁾.

El manejo del estreñimiento **crónico** implica una fase de desimpactación para conseguir una evacuación completa, una fase de mantenimiento para lograr una evacuación sostenida que recupere el tono colorrectal normal y una fase de seguimiento con retirada progresiva de la medicación.

En la **fase de desimpactación** el tratamiento clásicamente utilizado han sido los enemas; sin embargo, va ganando terreno el uso de la terapia oral. Para llevarla a cabo con eficacia es necesaria la utilización de laxantes a dosis elevadas lo que dificulta su cumplimiento y puede aumentar la incontinencia⁽⁶⁾. Se aconseja iniciarla durante el fin de semana y suele conseguirse en 3 ó 4 días. Las medicaciones que pueden utilizarse y las dosis son las siguientes:

- Soluciones de polietilenglicol: a dosis de 1-1,5 g/kg/d durante 3 días se consigue la desimpactación en el 95% de los casos⁽⁵⁰⁾. Suele utilizarse un máximo de 100 gramos al día. La dosis diaria se disuelve en 10 ml/kg de agua u otro líquido que el niño prefiera.
- Aceite de parafina: se administra a dosis de 15 a 30 ml por año de edad hasta un máximo de 240 ml al día durante 3 a 4 días. El principal problema es la dificultad en el cumplimiento por el sabor poco agradable.
- Enemas: la dosis es de 3 ml/kg con un máximo de 135 ml cada 12 ó 24 horas de una a tres administraciones consecutivas. Para que sea más efectivo hay que advertir que la cánula se dirija hacia la espalda del paciente para que el contenido vaya hacia la pared intestinal y no hacia la masa fecal.
- Otros agentes, como los senósidos (15 a 30 mg/dosis), el bisacodilo (5 a 15 mg/día) y el picosulfato sódico (1 a 3 mg/día) han sido utilizados con éxito pero, si existe

importante impactación fecal, los estimulantes pueden causar intenso dolor abdominal y ser desagradables para el paciente

- En niños menores de 1 año puede ser suficiente la utilización de sonda y lubricante. Si esto no es eficaz se utilizan los microenemas de glicerol o de citrato sódico.

Una vez eliminada la impactación fecal el objetivo del tratamiento debe enfocarse a prevenir la reacumulación de heces. Ésta es la **fase de mantenimiento** en la que se ponen en marcha las medidas higiénicas y dietéticas anteriormente mencionadas y las farmacológicas. Se considera que la dosis correcta de los laxantes es aquella con la que se consigue una deposición de consistencia normal diaria sin efectos secundarios⁽⁵⁾. Los padres deben ajustar la dosis del laxante con ascensos paulatinos hasta conseguir el efecto deseado o descensos si el niño desarrolla diarrea. Es preferible realizar un mantenimiento prolongado durante meses, incluso años, que intentar retirar el tratamiento en numerosas ocasiones con la retención fecal consiguiente. A la luz de los conocimientos actuales sobre los diferentes fenotipos de estreñimiento y el mecanismo de acción de los diversos fármacos utilizados, se podría considerar tratar con laxantes osmóticos y ablandadores a pacientes con estreñimiento por actitud retentiva y reservar los laxantes estimulantes para el estreñimiento por tránsito lento⁴⁹. Los laxantes habitualmente utilizados son:

- Aceite de parafina: la dosis habitual es de 1 ml/kg/día, repartida en dos veces al día, con incrementos de 10 ml cada 3 a 5 días hasta que el niño realice deposiciones blandas. La cantidad diaria habitual oscila entre 15 a 45 ml. Es mejor tolerado si se toma frío pues disminuye su viscosidad. Si se ingiere con alimentos se recomienda aumentar 10 ml más para asegurar una dosis adecuada. Pueden aparecer escapes del aceite, característicamente de color anaranjado, debido más a la presencia de heces impactadas que a una dosificación excesiva.
- Lactulosa y lactitol: la dosis de lactulosa es de 1 a 3 ml/kg/día, oscilando entre 15 a 30 ml al día dividida en dos dosis y la de lactitol de 0,25 a 0,4 g/kg/día hasta un máximo de 20 gramos. Ambos se ajustan según la respuesta clínica.
- Polietilenglicol: se recomienda iniciar el tratamiento con 0,4 g/kg/d, siendo la dosis media eficaz en esta fase de 0,8 g/kg/día, tanto en el niño mayor como en el lactante. La dosis máxima es de 34 gramos al día.
- Carbonato magnésico: dosis media de 1 a 2 cucharadas de café al día.
- Senósidos: a dosis de 5 a 15 mg por dosis con un máximo de 2 dosis al día.
- Bisacodilo: la dosis oscila entre 5 mg cada dos días hasta 10 mg diarios.

Es muy importante realizar un estrecho seguimiento de estos pacientes. Es útil valorarlos a las dos semanas de iniciado el tratamiento con el fin de comprobar que la desimpactación se ha realizado correctamente. Posteriormente, se pueden citar mensualmente hasta que la terapia se considere adecuada y posteriormente a intervalos de 3 a 6 meses.

En las visitas de seguimiento se comentarán las incidencias del diario, se valorará la posible reacumulación de heces y se reforzará positivamente tanto a la familia como al niño. Tras varios meses de hábito defecatorio regular se iniciará el descenso del laxante hasta la dosis que mantenga al paciente asintomático y, tras unos 3 meses, se irá reduciendo hasta su total retirada.

Las recaídas pueden tratarse aumentando la dosis del laxante prescrito, sustituyéndolo por otro o asociando dos laxantes de forma temporal. Si los fracasos del tratamiento derivan de un inadecuado cumplimiento o existen circunstancias adversas en el entorno del niño estaría indicada una valoración psicológica del paciente. Si las recaídas se producen a pesar de un buen cumplimiento habrá que replantearse el diagnóstico diferencial. La duración del tratamiento no suele ser inferior a 4 a 6 meses y, en general, estará determinada por la recurrencia de los síntomas cuando se retiran los laxantes.

La mayoría de casos de estreñimiento funcional pueden ser manejados en atención primaria (Fig. 1). En este ámbito, el mayor problema es la aplicación de tratamientos insuficientes, bien por la utilización de dosis bajas y durante escaso espacio de tiempo o porque no se ha realizado desimpactación inicial cuando era necesaria⁽⁵¹⁾. Si los síntomas y/o los resultados de las pruebas complementarias orientan hacia una causa orgánica, se enviará al especialista correspondiente quien realizará las exploraciones indicadas en función de la clínica y la gravedad. En el caso del estreñimiento funcional se consideran criterios de derivación al gastroenterólogo⁽⁵²⁾: el fracaso del tratamiento convencional, el paciente de manejo complicado por precisar ingresos hospitalarios frecuentes, el dolor abdominal recurrente, la incontinencia fecal persistente y la existencia de una importante repercusión psicológica.

Incontinencia fecal no retentiva

En estos pacientes el uso de laxantes no está indicado, no sólo por falta de eficacia sino porque, al ablandar las heces, pueden empeorar el cuadro clínico⁽⁵³⁾. El tratamiento debe iniciarse explicando el mecanismo de la incontinencia al niño y sus padres para desmitificar el problema y reducir la culpabilidad. Es fundamental instaurar un programa estricto de modificación de los hábitos de la defecación. El niño debe intentarlo tras cada comida y al salir del colegio ya que son los momentos en los que estos pacientes experimentan con más frecuencia la incontinencia fecal¹¹. Asimismo, es conveniente que cumplimenten un diario en el que se pueda ver la frecuencia y horario de la incontinencia. La reeducación de la dinámica de la defecación mediante *biofeedback* no ha dado los resultados esperados a largo plazo.

PRONÓSTICO

El tratamiento del estreñimiento no es sencillo y la posibilidad de recaídas es alta. Se ha observado que la mitad de los niños que han respondido al tratamiento presentan al menos una recaída durante la evolución y hasta el 30% continúan con síntomas tras la pubertad⁽¹⁰⁾. Se consideran fac-

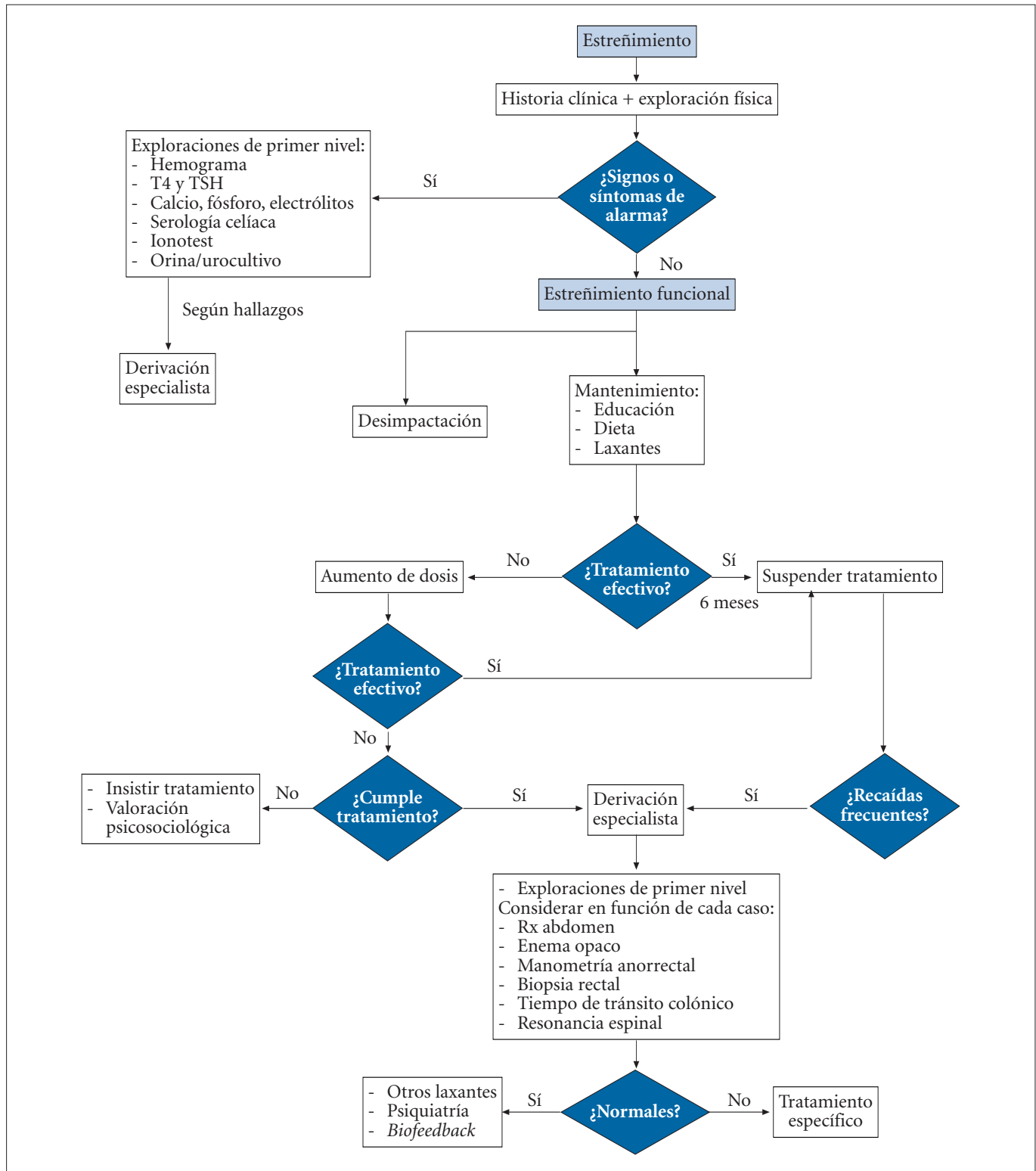


FIGURA 1. Algoritmo del manejo del estreñimiento crónico.

tores de mal pronóstico el comienzo del estreñimiento por debajo de los 4 años, la presencia de incontinencia fecal y el tiempo de tránsito colónico superior a 100 horas⁽⁵⁴⁾. Por el contrario, cuanto menor es la duración de los síntomas al inicio del tratamiento mejor es el pronóstico, lo que sugiere

que el estreñimiento debe ser diagnosticado y tratado lo más precozmente posible para que su evolución sea favorable. La buena respuesta al tratamiento se relaciona con la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos y con el cambio de actitud de la familia⁽⁵⁵⁾. El problema de la mayoría

de los estudios de seguimiento publicados es que tratan a pacientes muy seleccionados no representativos de la población total de niños estreñidos. No obstante, los estudios realizados en la comunidad también muestran como factores de riesgo la edad temprana de comienzo y, en la edad postpuberal, el sexo femenino⁽⁸⁾. Los niños con estreñimiento crónico tienen una percepción de su calidad de vida más baja que otros pacientes afectados de problemas gastrointestinales crónicos. El reconocimiento de este hecho es otro dato más que debe llevar a tratar a estos niños de la manera más precoz posible⁽⁵⁶⁾.

Los niños con incontinencia fecal no retentiva presentan una respuesta lenta al tratamiento. A los 12 años de edad casi la mitad mantiene la incontinencia aunque posteriormente se produce una mejoría progresiva y a los 18 años el 85% han superado el problema⁽⁵⁷⁾.

RESUMEN

El estreñimiento es un síntoma derivado de una defecación difícil y/o una retención fecal anómala que puede cursar con o sin incontinencia fecal. Es una patología muy frecuente constituyendo el 3% de las visitas al pediatra general y el 25% al especialista. En más del 90% de los casos la causa es funcional, existiendo en el inicio del cuadro defecaciones dolorosas que conducen a una actitud retentiva. La historia clínica y la exploración física son fundamentales para el diagnóstico. Sólo en casos seleccionados, por sus características clínicas o por ser resistentes al tratamiento, deben realizarse exploraciones complementarias, como el enema opaco, la manometría anorrectal y la biopsia rectal para descartar causa orgánica. El tratamiento es una combinación de medidas educativas para el niño y sus padres, modificación del comportamiento, dieta y terapia farmacológica. Esta última consta de una fase de desimpactación, una fase de mantenimiento y una fase de seguimiento con retirada progresiva de la medicación. Los agentes farmacológicos más comúnmente empleados son los lubricantes, como el aceite de parafina y el glicerol, y los laxantes osmóticos, como la lactulosa, el lactitol, las sales de magnesio y el polietilenglicol. Los enemas se reservan para el tratamiento de la retención fecal aguda. El pronóstico es bueno aunque la posibilidad de recaídas es alta. El diagnóstico y el tratamiento tempranos mejoran el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Comas Vives A, Polanco Allué I y Grupo de Trabajo español para el Estudio del estreñimiento en la población infantil. *An Esp Pediatr*. 2005; 62: 340-45.
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1527-37.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1519-26.
- Van der Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2401-09.
- Benninga MA, Voskuijil WP, Taminiu JM. Childhood constipation: Is there new light in the tunnel? *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 448-64.
- Plunkett A, Phillips CP, Beattie RM. Management of chronic functional constipation in childhood. *Pediatr Drugs*. 2007; 9: 33-46.
- Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005; 146: 359-63.
- Chitkara DK, Talley NJ, Locke GR, Weaver AL, Katusic SK, De Schepper H et al. Medical presentation of constipation from childhood to early adulthood: a population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1059-64.
- Van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 345-48.
- Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, Van Wijk, Timiniu JAJM, Benninga MA. Childhood constipation: Longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*. 2002; 125: 57-63.
- Bongers MEJ, Tabbers MM, Benninga MA. Functional nonretentive fecal incontinence in children. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 5-13.
- Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S33-S40.
- Gutiérrez C, Marco A, Nogales A, Tebar R. Total and segmental colonic transit time and anorectal manometry in children with chronic idiopathic constipation. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 31-38.
- Voskuijl WP, Van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiu JAJA, Boeckxstaens G. New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *J Pediatr*. 2006; 148: 62-67.
- Pakarinen MP, Koivusalo A, Rintala RJ. Functional fecal soiling without constipation, organic cause or neuropsychiatric disorders?. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 206-208.
- Bongers MEJ, Tabbers MM, Benninga MA. Functional nonretentive fecal incontinence in children. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 5-13.
- Iacono G, Cavataio F, Montalvo G, Florena A, Tumminello M, Soresi M et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1100-1104.
- Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulous A, Mes-saritakis J. Diet and chronic constipation in children: The role of fiber. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1999; 28:169-174.
- Morais MB, Vítole MR, Aguirre AN, Fagundes-Neto U. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 132-5.
- Inan M, Aydiner CY, Tokuc B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S et al. Factors associated with childhood constipation. *J Ped Child Health*. 2007; 43: 700-6.
- Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W et al. Constipation in infants and children: Evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 612-26.
- Youssef NN, Di Lorenzo C. Treatment options for childhood constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 377-87.
- Sánchez Ruiz F, Gascón Jiménez FJ, Jiménez Gómez J. Estreñimiento y encopresis. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuti-*

- cos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición en Pediatría. Delgado Rubio A, Suárez Cortina L Ed. Madrid: AEP; 2002. p. 73-88.
24. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100: 228-232.
 25. Davari HA, Hosseinpour M. The anal position index: a simple method to define the normal position of the anus in neonate. *Acta Paediatr* 2006; 95: 877-880.
 26. Reuchlin-Vroklage L, Bierma-Zeinstra S, Benigna MA, Berger MY. Diagnostic value of abdominal radiography in constipated children. A systematic review. *Arch Adolesc Med* 2005; 159: 671-678.
 27. Bongers MEJ, Voskuilj WP, van Rijn RR, Benninga MA. The value of the abdominal radiograph in children with functional gastrointestinal disorders. *Eur J Radiol* 2006; 59: 8-13.
 28. de Lorijn F, Reitsma JB, Voskuilj WP et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr* 2005; 146: 787-792.
 29. Youssef NN, Di Lorenzo C. Childhood constipation. Evaluation and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 199-205.
 30. Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, Di Lorenzo C. Colonic manometry in children with defecatory disorders: role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1052-1057.
 31. Bouchoucha M, Devroede G, Arhan P, Strom B, Weber J, Cugnenc PH et al. What is the meaning of colorectal transit time measurement? *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 773-782.
 32. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W et al. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 405-407.
 33. Rosen R, Buonomo C, Andrade R, Nurko S. Incidence of spinal cord lesions in patients with intractable constipation. *J Pediatr* 2004; 145: 409-411.
 34. Román E. Nutrición en algunas patologías digestivas: Estreñimiento. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 463-476
 35. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (Glucomanan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004; 113: e259-264.
 36. Castillejo G, Bulló M, Anguera A, Escribano J, Salas-Salvado J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics*. 2006; 118: e641-648.
 37. Salvatore S. Nutritional options for infant constipation. *Nutrition* 2007; 23: 615-616.
 38. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child* 2001; 85: 121-124.
 39. Urganci N, Akyldiz B, Polat TB. A comparative study: The efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatrics International* 2005; 47: 15-19.
 40. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr* 2001; 139(3): 428-432.
 41. Dupont C, Leluyer B, Amar F, Kalach N, Benhamou PH, Mouterde O et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 178-185.
 42. Voskuilj W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomized, controlled, multicenter trial. *Gut* 2004; 53: 1590-1594.
 43. Candy DCA, Edwards D, Geraint M. Treatment of fecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PEG+E) followed by a double-blind comparison of PEG+E versus lactulose as maintenance therapy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 65-70.
 44. Michail S, Gendy E, Preud'Home D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 197-199.
 45. Loening-Baucke V, Krishna R, Pashankar DS. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 536-539.
 46. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 625-633.
 47. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006; 118: 528-535
 48. Van den Berg MM, Hogan M, Caniano DA, Di Lorenzo C, Benninga MA, Mousa HM. Colonic manometry as predictor of cecostomy success in children with defecation disorders. *J Ped Surg* 2006; 41: 730-736.
 49. Youssef NN. Childhood and adolescent constipation: Review and advances in management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 401-411.
 50. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *J Pediatr* 2002; 141: 410-414.
 51. Borovitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, Ritterband LM, Sheen J, Surphen J. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: Efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics* 2005; 115: 873-877.
 52. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. *BMJ* 2006; 333: 1051-1055.
 53. Van Ginkel R, Benninga M, Blommaert JE, van der Plas RN, Boeckstaens GE, Büller HA et al. Lack of benefit of laxatives as adjunctive therapy for functional nonretentive fecal soiling in children. *J Pediatr* 2000; 137: 808-813.
 54. De Lorijn F, Van Wijk MP, Reitsma JB, Van Ginkel R, Taminiu JA, Benninga MA. Prognosis of constipation: clinical factors and colonic transit time. *Arch Dis Child* 2004; 89: 723-727.
 55. Martínez-Costa C, Palao Ortuño MJ, Alfaro Ponce B, Núñez Gómez F, Martínez-Rodríguez L, Ferré Franch I et al. Estreñimiento funcional: Estudio prospectivo y respuesta al tratamiento. *An Esp Pediatr* 2005; 63: 418-425.
 56. Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, Mones EL, Rosh JR. Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 56-60.
 57. Voskuilj WP, Reitsma JB, Van Ginkel R, Büller HA, Taminiu JA, Benigna MA. Longitudinal follow-up of children with functional nonretentive fecal incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 67-72.

Hemorragia digestiva

J.M. Ramos Espada, M. Calabuig Sánchez, J.I. García Burriel, P. Polo Martín

ASPECTOS GENERALES DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA

1. Introducción

La hemorragia gastrointestinal en el niño constituye una entidad poco frecuente y en la mayoría de los casos sin consecuencias graves. Sin embargo, es un cuadro clínico aparatoso que generalmente provoca alarma en el entorno del paciente, tanto en la familia como en el profesional sanitario. En el niño, a medida que más pequeño es, los mecanismos de compensación de una pérdida aguda de volumen son menos eficaces que en el adulto, lo que le hace más vulnerable ante una hemorragia importante.

El papel del pediatra ante una hemorragia digestiva se centra en evaluar la magnitud de las pérdidas y sus consecuencias hemodinámicas, en la identificación del origen y etiología del sangrado y en un tratamiento efectivo que impida el sangrado continuado cuya solución definitiva puede ser médica o quirúrgica.

2. Incidencia

En adultos la hemorragia digestiva alta presenta una incidencia de 100:100.000 personas/año y la baja de alrededor de 20:100.000 personas/año, con una disminución llamativa en la franja de edad de 16-30 años (23/100.000 personas/año para el total de hemorragias digestivas). En los niños no disponemos de datos de incidencia, aunque obviamente ésta debe ser mucho menor. La proporción de casos de hemorragia digestiva alta en la infancia es inferior a la de hemorragia digestiva baja. Algunas series de EE.UU. indican que el sangrado rectal supone el 0,3% de las urgencias pediátricas asistidas en un hospital terciario durante un periodo de 10 meses. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos, y debido a la idiosincrasia de los pacientes ingresados en ellas, el riesgo de hemorragia por lesión aguda de la mucosa gastrointestinal es más elevado, entre el 6 y 20% de los mismos⁽¹⁾.

3. Formas de presentación

La hemorragia digestiva se denomina alta (HDA) si el origen del sangrado se encuentra por encima del ángulo de Treitz, mientras que a la que tiene lugar por debajo de aquél, se la llama baja (HDB)⁽²⁾. La manifestación clínica habitual de una hemorragia digestiva es la eliminación de sangre a

través de un orificio natural (boca o ano). El sangrado puede presentarse de forma continua o intermitente y su expresión clínica dependerá del lugar de origen, de la cuantía de la hemorragia y del tiempo que permanece en contacto la sangre en el tubo digestivo antes de ser eliminada al exterior: un contacto más o menos prolongado de la sangre con el jugo gástrico o el contenido intestinal origina la reducción de la hemoglobina a hematina, responsable, esta última, de un color oscuro de la sangre eliminada. En función de estos factores podemos distinguir diversas formas de presentación:

- **Hematemesis:** sangre expulsada por la boca, generalmente con el vómito, que indica que la lesión es proximal al ligamento de Treitz, pudiendo estar localizada en el esófago, estómago o duodeno. La sangre expulsada varía desde un color rojo rutilante, que indicaría sangrado proximal (esofágico) o un sangrado masivo sin tiempo a la conversión de la hemoglobina en hematina, hasta un color negro, a veces en “posos de café”, consecuencia de la exposición de la hemoglobina al jugo gástrico o duodenal.
- **Melena:** sangre expulsada por el recto, mezclada o no con las heces, de color negro, aspecto alquitranado y muy maloliente. Puede presentarse en forma aislada o acompañada de hematemesis. Indica que la sangre ha estado expuesta a la acción del contenido gastrointestinal durante un periodo lo suficientemente prolongado como para que una proporción significativa de la hemoglobina haya sido reducida a hematina. En el adulto se calcula que la sangre procedente del duodeno o yeyuno necesita de una permanencia de aproximadamente 8 horas en el tubo digestivo y volúmenes superiores a 100-200 cc para manifestarse como melena. La melena es habitualmente indicativa de sangrado en segmentos proximales al yeyuno, pero puede provenir de regiones inferiores del intestino delgado y aun del colon derecho (cuando el tránsito intestinal es lento).
- **Rectorragia:** emisión de sangre por ano, cualquiera que sea su origen digestivo.
- **Hematoquezia:** indica expulsión por el recto de sangre roja, rutilante, fresca y brillante, mezclada o no con sangre negra, que sugiere que la lesión se localiza en zona distal al ángulo de Treitz, habitualmente en íleon o colon proximal. Más raramente, un sangrado abundante originado por encima del ángulo de Treitz asociado a un trán-

TABLA I. Etiología de la hemorragia digestiva alta.

Recién nacido	Sangre materna deglutida Úlcera de estrés Gastritis hemorrágica Enfermedad hemorrágica del RN
Lactante	Esofagitis Gastritis Ingesta de salicilatos Ingesta de ácidos / álcalis Varices esofágicas Úlcera de estrés
Preescolar	Esofagitis Gastritis Duodenitis Ingesta de salicilatos Ingesta de ácidos / álcalis Varices esofágicas Úlcera de estrés Úlcus duodenal Desgarros de la mucosa gastroesofágica Trastornos de la coagulación Vasculitis
Escolar y preadolescente	Las causas anteriores en la edad preescolar Malformaciones vasculares Ectasia antral Ectopias de mucosa gástrica en esófago Desgarros de la mucosa gastroesofágica Trastornos de la coagulación Vasculitis

sito intestinal acelerado puede aparecer en el recto como sangre no modificada. La eliminación de gotas o estrías de sangre rojas que cubren la deposición es propia de lesiones ubicadas en la región anorrectal. Si la sangre se acompaña de diarrea hay que pensar en un cuadro inflamatorio o infeccioso que compromete la mucosa intestinal (síndrome disentérico, colitis por enfermedad inflamatoria crónica, invaginación intestinal).

- **Hemorragia digestiva oculta:** es aquella hemorragia digestiva no visible macroscópicamente, detectándose entonces la sangre por hallazgos químicos o microscópicos al analizar el material fecal. La sangre puede proceder de cualquier parte del aparato digestivo. Clínicamente se suele manifestar por anemia ferropénica secundaria a la pérdida crónica de sangre^(2,3).
- **Hemorragia digestiva de origen oscuro:** es la hemorragia de origen desconocido que persiste o recurre después de realizada una endoscopia alta y otra baja. Puede manifestarse como hemorragia visible o como hemorragia digestiva oculta.

4. Etiología

Son múltiples las causas inflamatorias, por erosión acidopéptica, malformativas, tumorales o vasculares que puede originar una hemorragia digestiva en el niño. Su etiología es habitualmente benigna y varía en función de la edad, dato fundamental a tener en cuenta para la orientación diag-

TABLA II. Etiología de la hemorragia digestiva baja.

Recién nacido	E. hemorrágica del R.N. Sangre materna deglutida Enterocolitis necrotizante Vólvulo de intestino delgado Duplicaciones entéricas Úlcera péptica de estrés Colitis por proteínas vacunas
Lactantes	Fisura anal Intolerancia a las proteínas de leche de vaca o soja Diarreas infecciosas Invaginación intestinal Divertículo de Meckel Hiperplasia folicular linfoide
Preescolar (de 2 a 6/7 años)	Diarrea infecciosa Fisura anal Pólipos Criptitis Invaginación intestinal Púrpura de Schönlein-Henoch Síndrome hemolítico urémico Divertículo se Meckel <i>Angiodisplasias:</i> - Enfermedad de von Willebrand - Síndrome de Turner - Síndrome de Rendu-Osler - Síndrome de <i>Blur Rubber Bleb Nevus</i> - Síndrome de Maffucci - Síndrome de Klippel-Trenaunay- Weber Hiperplasia nodular linfoide Enfermedad inflamatoria intestinal - Colitis ulcerosa - Enfermedad de Crohn
Escolar y adolescente	Diarrea infecciosa Colitis ulcerosa Colitis asociada a antibióticos Pólipos: - Hiperplásicos - Síndrome de Peutz-Jeghers - Poliposis familiar - Síndrome de Gardner Úlcera gástrica Úlcera duodenal Esofagitis Varices esofágicas Úlcera rectal solitaria Sangrados rectales no identificados

nóstica en este proceso (Tablas I y II). Desde un punto de vista general, se puede afirmar que en aproximadamente un 10% de los casos la hemorragia será secundaria a una enfermedad sistémica (trastornos hematológicos, septicemias, enfermos graves en UCIP, etc.). En el resto, habitualmente se comprueba la existencia de lesiones locales en el tubo digestivo, siendo más frecuentes las lesiones a nivel distal (10%-20%, hemorragia digestiva alta, 30%-40%, en intestino delgado, 50%, en región colorrectal).

5. Valoración general del niño con hemorragia digestiva

La evaluación de un niño con sospecha de sangrado digestivo requiere una aproximación sistemática mediante una anamnesis y exploración clínica reglada que delimite: 1) si se trata de un sangrado digestivo verdadero o, por el contrario de una falsa hemorragia o de un sangrado extradigestivo; 2) el grado de repercusión hemodinámica secundario a la pérdida hemática; y 3) el origen y la causa más probable del sangrado digestivo. El uso juicioso de técnicas complementarias, cuya indicación vendrá guiada por los datos de la anamnesis y exploración clínica, ayudará a delimitar en muchos casos la etiología de la hemorragia digestiva y el abordaje terapéutico más adecuado.

Falsas hemorragias

Entre las causas de falsa hemorragia se encuentran algunos alimentos como espinacas, remolacha, tinta de cefalópodos, morcilla, dulces, como regaliz o chocolate negro, diversos aditivos y colorantes alimentarios, refrescos y fármacos como el bismuto, rifampicina, ampicilina, carbón activado, hierro, etc. Todos ellos pueden conferir una coloración rojiza u oscura a las heces o al vómito que pueden plantear dudas con una hemorragia digestiva verdadera. La colonización de las heces por *Serratia marcescens* puede originar una coloración rosada del pañal que puede inducir a confusión con sangre. En caso de duda es de utilidad determinar a través de pruebas de laboratorio la presencia de sangre verdadera en el contenido del vómito o las heces. Mención especial merece la presencia de sangre en el vómito o heces del recién nacido como consecuencia de la deglución de sangre materna a su paso por el canal del parto o a través de una fisura del pezón en el neonato amamantado. La prueba de Apt-Downey² se basa en la propiedad de la hemoglobina fetal, mayoritaria en el recién nacido, de resistir, al contrario de lo que ocurre con la hemoglobina adulta, a la desnaturalización alcalina. Esta prueba nos permitirá diferenciar la sangre fetal de la sangre materna con facilidad y a la cabecera del paciente. El procedimiento consiste en enjuagar la sábana o pañal manchado de sangre o una deposición muy sanguinolenta con agua abundante para obtener una solución de hemoglobina con sobrenadante rosado bien diferenciado. Esta solución se centrifuga y se decanta el sobrenadante. A 5 partes del sobrenadante se le añade una parte de hidróxido sódico 0,25 N. En 1-2 minutos cambia el color; si el color nuevo es amarillo pardusco (hemoglobina desnaturalizada por el álcali), la sangre es de origen materno y, por el contrario, si la coloración permanece rosada la sangre procede del niño. Esta prueba no debe realizarse con sangre desnaturalizada (melena o sangre en poso de café) ya que la oxihemoglobina ha sido convertida a hematina y puede ser falsamente interpretada como hemoglobina adulta.

Sangrado de origen extradigestivo

Es una causa frecuente de falsas hemorragias digestivas, como ocurre en caso de sangre deglutida cuyo origen puede estar en la boca (aftas, amigdalitis, gingivitis, traumatismo dental o mucoso) o en la mucosa nasal (epistaxis). Se pueden manifestar como falsas hematemesis cuando la sangre

TABLA III. Evaluación diagnóstica. Anamnesis.

- Edad
- Tos o epistaxis
- Otros síntomas digestivos
- Aspecto de la sangre emitida
- Relación con las heces. Características de éstas
- Ingestión de fármacos gastrolesivos o cuerpos extraños
- Ingestión de fármacos, alimentos, aditivos y colorantes alimentarios
- Antecedentes de enfermedad digestiva o hepática, aguda o crónica
- Síntomas extradigestivos
- Antecedentes familiares

deglutida es vomitada o como melena cuando es expulsada por vía rectal. La exploración clínica cuidadosa buscando puntos sangrantes a nivel nasofaríngeo o de la mucosa oral generalmente aclarará el origen del sangrado. Una hematuria o la menstruación pueden dar lugar a confusión con hematoquecia.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

La hemorragia digestiva alta se origina como consecuencia del sangrado a nivel esofagogastroduodenal. Entre las causas principales de HDA se encuentran las erosiones y/o úlceras de la mucosa y el sangrado secundario a varices esofagogástricas. Con menor frecuencia la etiología radica en un trastorno generalizado de la coagulación, en tumores o en malformaciones vasculares gastroduodenales. La HDA es menos frecuente que la HDB y suele presentarse de forma más aguda y con mayor compromiso hemodinámico, dado que las pérdidas suelen ser superiores. La manifestación clínica habitual es la hematemesis o la melena, aunque ocasionalmente un sangrado copioso asociado a un tránsito intestinal acelerado puede dar como manifestación la emisión de sangre roja por vía rectal y otras veces, la presentación es en forma de hemorragia oculta. La historia clínica cuidadosa, el examen físico completo y un limitado número de pruebas complementarias orientan acerca de la causa y su gravedad. El examen endoscópico y, en menor medida, las técnicas radiológicas e isotópicas completan la evaluación diagnóstica, y, en algunos casos, la terapéutica.

Evaluación y diagnóstico

Anamnesis

La anamnesis se centrará en aquellos datos que nos orienten hacia la existencia de antecedentes familiares de enfermedades hereditarias que cursen con sangrado digestivo o en antecedentes personales que delimiten la posible etiología del sangrado actual. En la tabla III se indican los aspectos más importantes a tener en cuenta en la recogida de la información.

Exploración clínica

Se debe practicar una exploración completa del paciente, en la que se incluirá la búsqueda de signos de inestabili-

TABLA IV. Valoración hemodinámica. Grado de afectación.

Grado I	Grado III
Pérdida sanguínea <15% Presión arterial normal Incremento del pulso, 10-20% Relleno capilar conservado	Pérdida sanguínea, 30-35% Signos del grado II Diuresis < 1ml/kg/hora
Grado II	Grado IV
Pérdida sanguínea, 20-25% Taquicardia >150 ppm Taquipnea 35-40 rpm Relleno capilar prolongado Disminución de la PA Hipotensión ortostática Diuresis > 1 ml/kg/h	Pérdida sanguínea, 40-50% Pulso no palpable Paciente comatoso

dad hemodinámica consecuencia del sangrado digestivo o de datos sugestivos de enfermedad de base que justifique dicho sangrado.

Valoración hemodinámica

La estimación del volumen de las pérdidas valorado por los datos aportados por la familia tiende a sobreestimar la gravedad de la hemorragia. Un buen indicador de la cuantía de la misma es la frecuencia y la calidad del pulso. El incremento ortostático de la frecuencia cardíaca es señal de hipovolemia y persistencia de la hemorragia. La hipotensión en el niño pequeño es de aparición tardía y suele indicar pérdida importante de volumen y mal pronóstico. La toma de presión en decúbito y en sedestación con hipotensión ortostática es un dato más útil y precoz. Una situación de pérdida de volumen importante se manifestará por depresión del sensorio (agitación, confusión), palidez, signos de hipoperfusión periférica con extremidades frías y relleno capilar lento. En la tabla IV se indica una clasificación de la gravedad de la hemorragia en función de la repercusión hemodinámica valorada por signos clínicos habituales.

Evaluación de signos sugestivos de la etiología del sangrado

- Aspecto general: coloración de la piel, si es icterica o se acompaña de lesiones cutáneas (petequias, telangiectasias, púrpuras, pigmentaciones, eritema nudoso).
- Exploración nasofaríngea, buscando signos de sangrado procedentes de la nariz (rinitis, traumatismos) o de las amígdalas (hipertrofia, congestión amigdalal).
- Palpación y percusión abdominal tratando de buscar organomegalias, masas, distensión o dolor a la palpación.
- Exploración perianal y ano-rectal, realizando no sólo inspección, sino también tacto rectal cuidadoso, que nos ayudará a poner en evidencia sangre en recto que no hubiera sido expulsada.
- El examen de las heces nos puede ayudar a aclarar el origen o la zona de sangrado, de forma que ante un sangrado agudo, las características de las heces serían por lo general en forma de melena o hematoquecia. Si se evi-

TABLA V. Pruebas de laboratorio útiles en la evaluación de una HDA.

- Hemograma completo
- Estudio de coagulación
- Función hepática (AST, ALT, FA, GGT)
- Gasometría e ionograma
- Glucosa, BUN, creatinina

dencia sangre oculta en las heces se pensará en esofagitis o enfermedad inflamatoria intestinal. Si la presencia de sangre es masiva irá a favor de un ulcus gastroduodenal o de varices esofágicas⁽³⁾.

Pruebas complementarias

Pruebas de laboratorio

La hematemesis franca raramente requiere confirmación de la realidad del sangrado. En caso de duda debe confirmarse que se trata de un verdadero sangrado mediante pruebas específicas, como la ortoluidina, el guayaco o la aglutinación de látex marcado con anticuerpos antihemoglobina A humana⁽⁴⁾. Las pruebas de laboratorio útiles para la evaluación de una HDA se exponen en la tabla V. El hematocrito es valorable tras un periodo de unas 24 horas después del sangrado inicial, cuando se ha restaurado la volemia. Valores iniciales bajos pueden indicar sangrado previo. Se observa trombocitopenia en sangrados graves asociados a consumo de plaquetas o por hiperesplenismo secundario a hipertensión portal. Las enfermedades inflamatorias agudas producen a menudo trombocitosis. Un volumen corpuscular medio bajo indica hemorragia crónica o déficit de hierro. Las pruebas de coagulación alteradas sugieren hemofilia, CID, déficit de vitamina K o enfermedad hepática. La alteración de la bioquímica hepática indica disfunción hepatocelular o enfermedad de la vía biliar. La elevación del BUN sanguíneo con niveles normales de creatinina (aumento del cociente BUN/creatinina >30) se produce por la depleción de la volemia y absorción de proteínas, indicando acumulación de sangre en intestino delgado. Un valor BUN/creatinina < 30 en el contexto de un sangrado por vía rectal (melena o hematoquecia) es más sugestivo de hemorragia digestiva baja.

Aspirado gástrico

Es útil para confirmar el sangrado, definir la actividad y gravedad del mismo, prevenir la dilatación gástrica y evacuar la sangre y coágulos existentes, además de preparación para el examen endoscópico. La existencia de varices esofágicas no constituye una contraindicación para el sondaje nasogástrico. El retorno de un aspirado claro o bilioso descarta la existencia de un sangrado activo en esófago o estómago pero no descarta un sangrado transpilórico ya que entre un 15-20% del sangrado originado más allá del píloro no llega al estómago⁽⁵⁾. Debe evitarse el aspirado vigoroso porque puede producir pequeñas erosiones en la mucosa gástrica. El mantenimiento de una sonda nasogástrica abierta sin aspiración permite monitorizar la actividad e

TABLA VI. Criterios de Forrest.

- Forrest I a: sangrado a chorro. Recidivan 80-87%
- Forrest I b: sangrado babeante. Recidivan 40%
- Forrest II a, b, c: vaso visible-coágulo-base negra. Recidivan 4-44%
- Forrest III : sin sangrado ni estigmas

intensidad del sangrado y prevenir la dilatación gástrica por la hemorragia. El lavado gástrico con suero salino frío carece de utilidad y está formalmente contraindicado por el riesgo de hipotermia, alteración de la hemostasia local y disminución de la oxigenación de la mucosa. Si fuese necesario realizar lavados para fines diagnósticos (preparación previa para endoscopia) se utilizará suero salino a temperatura ambiente.

Endoscopia digestiva alta

La forma más directa y con mayor rendimiento para localizar el punto de sangrado es la endoscopia. Se denomina endoscopia alta o esofagogastroduodenoscopia, ya que permite visualizar, con un equipo adecuado y en manos de un endoscopista con experiencia, hasta casi el inicio de las asas yeyunales. Está indicada en niños con sangrado persistente o recurrente, cuando se sospecha la existencia de varices esofágicas y en hemorragias intensas, en las que el diagnóstico y la intervención terapéutica precoces son esenciales. Lo ideal es realizarlas en las primeras 12-24 horas del inicio del sangrado. El diagnóstico de certeza del origen del sangrado suele establecerse en el 90-95% de los casos. La exploración endoscópica nos puede proporcionar los siguientes hallazgos exploratorios:

- Signos directos:
 - Lesión que sangra activamente: bien a chorro e intermitentemente como ocurre en la arteria sangrante o bien rezumante, como en el caso de las lesiones venosas.
 - Visualización de signos de hemostasia reciente: coágulo sobre la lesión, indicativo de hemorragia reciente.
- Signos indirectos: lesión que no es visualizada, pero existen datos para señalar la localización del punto sangrante: reflujo de sangre por el píloro o gran coágulo que ocupa el bulbo, indicando que la lesión asienta en el duodeno.
- Diagnóstico por exclusión: se establece tal diagnóstico cuando después de explorar el tramo gastroduodenal no

se encuentra lesión sangrante. Indica que la lesión se encuentra más allá de la zona estudiada.

- Diagnóstico no establecido: en aquellos casos en los que por exceso de sangre o por fallos del instrumental no se estableció el origen del sangrado.
- Diagnóstico falso: por errónea interpretación de la lesión sangrante, atribuyendo la hemorragia a una lesión que no es la responsable de la misma.

La endoscopia no sólo permita localizar⁶ el punto de sangrado, sino que también posibilita, con arreglo a los criterios de Forrest⁽⁷⁾ (Tabla VI, Fig. 1), establecer un pronóstico de recidiva.

Otras exploraciones

Radiología

- Radiografía simple de abdomen: tiene un papel limitado en el estudio de la hemorragia digestiva, aunque puede ser útil en caso de ingesta de cuerpo extraño o sospecha de perforación u obstrucción intestinal.
- Tránsito digestivo superior: no está indicado en las hemorragias agudas porque tiene baja sensibilidad y dificulta la realización e interpretación de las pruebas diagnósticas. Su uso se limita al estudio de sangrado crónico. Puede ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal y de los tumores.
- Ecografía: tiene un papel muy limitado en la evaluación inicial del paciente sangrante. La ecografía Doppler es de utilidad cuando existe enfermedad hepática, hipertensión portal o grandes malformaciones vasculares.
- TAC y RMN: están reservadas habitualmente para los casos de sospecha de malformaciones vasculares y masas tumorales o inflamatorias.

Métodos isotópicos

Son técnicas no invasivas especialmente útiles en sangrados subagudos o intermitentes.

- Escintigrafía con pertecnetato de tecnecio 99 que detecta mucosa gástrica ectópica. Es útil en el estudio de hemorragia digestiva baja por divertículo de Meckel. Su utilidad en caso de hemorragia digestiva alta se limita a las duplicaciones gástricas.
- Escintigrafía con eritrocitos marcados con tecnecio 99: permite localizar sangrados intermitentes siempre que el

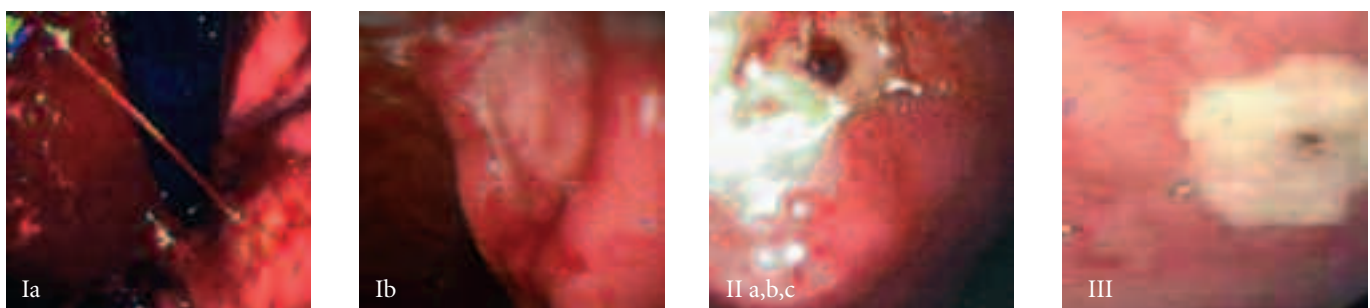


FIGURA 1. Imágenes que ilustran los criterios de Forrest.

volumen sea superior a 0,1ml/minuto y sirve de orientación para la endoscopia y la angiografía.

Arteriografía

Puede ser de utilidad en caso de sangrado copioso sin localización endoscópica precisa, identifica el punto sangrante cuando el volumen de pérdida es superior a 0,5ml/minuto. Es particularmente útil en la evaluación de las malformaciones vasculares, hipertensión portal con varices sangrantes y hemorragia de la vía biliar (hemobilia).

Laparoscopia y laparotomía exploradora

Raramente están indicadas en una hemorragia digestiva alta. Su única indicación sería en los casos de sangrado masivo y en los casos de perforación en donde estaría absolutamente contraindicada la exploración endoscópica.

Manejo terapéutico del paciente con hemorragia digestiva alta⁽⁸⁻¹³⁾

El manejo va a depender de la situación clínica, de la cuantía de la hemorragia y de las posibilidades terapéuticas que existan en función de la sospecha etiológica. Los objetivos fundamentales son: 1) mantenimiento/recuperación de la estabilidad hemodinámica; 2) tratamiento médico de los factores patogénicos que puedan actuar perpetuando el sangrado; y 3) en caso de fracaso del tratamiento médico, tratamiento intervencionista que asegure una hemostasia definitiva.

Estabilización hemodinámica

En aquellos casos en los que tras la valoración inicial se constata inestabilidad hemodinámica o *shock* será preciso el tratamiento inicial en una unidad de cuidados intensivos. No obstante, en muchas ocasiones, y hasta el traslado del enfermo a dicha unidad, las primeras actuaciones a realizar en el servicio de urgencias son:

- Mantenimiento de una adecuada oxigenación: Oxígeno en mascarilla o gafas nasales
- Canalización de dos vías venosas o una vía central
- Extracción sanguínea para pruebas de laboratorio y pruebas cruzadas
- Expansión rápida de la volemia, inicialmente con líquidos isotónicos hasta disponer de hemoderivados
- Corrección de los trastornos electrolíticos y metabólicos

Tratamiento farmacológico

En la actualidad los grupos farmacológicos que se utilizan en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta son:

Supresores de la secreción ácida

La hemorragia secundaria a lesión mucosa se produce cuando la solución de continuidad alcanza una estructura vascular. Existen evidencias que indican que el ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. A un valor de pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina, mientras que a un pH ≤ 5 estos procesos

hemostáticos están completamente abolidos. El empleo de fármacos antisecretores se basa en su capacidad de aumentar el pH intragástrico (de forma ideal, a un valor superior a 6 de forma sostenida) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión. Así pues, la utilización de fármacos que aumentan el pH gástrico tiene su fundamento en que indirectamente mejoran los mecanismos hemostáticos locales^(12,13). Para los distintos fármacos que inhiben la secreción ácida, inhibidores de receptores H2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos de acción local, se remite al lector a otro capítulo de este libro, donde son especificados.

Reductores del flujo esplácnico

Tienen su fundamento en su capacidad para inducir vasoconstricción del territorio esplácnico lo que origina una menor presión venosa a dicho nivel y por tanto un efecto favorable para reducir el sangrado. Su máxima utilidad es en el tratamiento de la hemorragia secundaria a las varices esofagogástricas de la hipertensión portal, aunque también pueden ser efectivas en otros sangrados de origen no arterial (esofagitis, gastritis, duodenitis). Habitualmente los sangrados arteriales por úlcera o malformación vascular no responden al tratamiento con reductores del flujo esplácnico. Más adelante se indican los distintos fármacos utilizados en la actualidad así como su modo de empleo.

Citoprotectores

Tienen un papel secundario en el manejo farmacológico de la hemorragia digestiva aguda. En este grupo se incluyen el sucralfato y el misoprostol. El primero es una sal de sulfato de aluminio y sacarosa que tapiza las superficies mucosas dañadas y es quelante de la pepsina y sales biliares. El misoprostol es un análogo de las prostaglandinas con efecto citoprotector que se utiliza sobre todo como profilaxis en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroides.

Tratamiento intervencionista

Endoscopia terapéutica

La endoscopia permite la aplicación de diversos métodos como ligadura o esclerosis de varices, coagulación térmica o eléctrica y fotocoagulación por láser. Está indicada en sangrados que no responden a la terapéutica médica convencional. Las complicaciones más frecuentes son necrosis, perforación y estenosis.

Taponamiento con balón

Es una de las terapias iniciales de las varices sangrantes. Se basa en el uso de sondas con balones esofágicos y gástricos que realizan una presión directa en la variz sangrante y disminuyen el flujo a través de las colaterales portosistémicas. Existen dos tipos básicos de sondas: las que poseen sólo un gran balón gástrico (Linton-Nachlas) y los que poseen tanto balón gástrico como esofágico (Sengstaken-Blakemore) Se trata de una técnica efectiva en el control de la hemorragia, pero constituye una medida temporal (el balón esofágico debe retirarse a las 12-24 horas) y con una importante tasa de resangrado cuando se retira. Debe plantearse el tratamiento endoscópico si persiste el sangrado.

Cirugía

El niño con sangrado digestivo alto raramente requiere cirugía. Debe considerarse la indicación quirúrgica en sangrado grave que precisa transfusiones sanguíneas repetidas. Las indicaciones fundamentales son: úlcera duodenal con sangrado arterial, varices sangrantes intratables, perforación y duplicaciones.

Manejo específico en función de la situación clínica y etiología

Las dos causas principales de sangrado digestivo alto son las lesiones de la mucosa y las derivadas de la hipertensión portal (varices esofágicas, ectasia antral). Revisaremos el tratamiento específico de cada una de estas entidades.

Hemorragias de origen no varicoso

El tratamiento médico, en muchas ocasiones no va a ser necesario o en, todo caso, va a ser conservador y limitado en el tiempo ya que el 70% de las hemorragias secundarias a lesión de la mucosa gastroduodenal se solucionan espontáneamente, elevándose esta cifra al 85% con tratamiento médico. El 15% restante es tributario de tratamientos endoscópicos. Si se demuestra que existe infección por *H.pylori* estará indicada su erradicación para evitar recurrencias, sin embargo, no es necesaria la erradicación aguda en pacientes con HD grave.

- a. **Hemorragia leve:** mínimo sangrado alto, con nula repercusión hemodinámica. Éste podría ser el caso de niños que en el curso de un episodio de emesis presentan una pequeña hematemesis de sangre roja o en poso de café. Suelen corresponder a pequeñas laceraciones de la mucosa gastroesofágica. La actitud del pediatra consiste en colocar una sonda nasogástrica, comprobar que no existe sangrado activo, atender a la causa desencadenante, probar tolerancia oral durante unas horas y, si cede el sangrado, realizar un seguimiento durante 48 h más. En esta circunstancia, no sería necesario administrar fármacos que eleven el pH gástrico. Está indicada la administración de protectores de mucosa, como el sucralfato.
- b. **Hemorragia moderada:** es la hemorragia activa que se ha comprobado a través de sonda nasogástrica y que presenta signos de leve-moderada afectación hemodinámica. El manejo del paciente con este tipo de hemorragia consiste en la estabilización hemodinámica y en la administración por vía i.v. de fármacos antiseoretos. Una vez estabilizado hemodinámicamente, debe procederse a realizar endoscopia alta. El tratamiento endoscópico es de elección en toda úlcera gastroduodenal que presente hemorragia en los grados I y II de Forrest, cuando se aprecie un vaso visible no sangrante, o coágulo que no se desprende con el lavado. Asimismo, son indicaciones opcionales del tratamiento endoscópico la úlcera esofágica, la esofagitis y las malformaciones vasculares (vaso aberrante o enfermedad de Dieulafoy y las angiodisplasias).

Modalidades de la endoscopia terapéutica⁽¹¹⁾

- Tópicas: tejidos en textura gomosa, factores de coagulación, taponamiento ferromagnético y colágeno.

- Mecánicas: hemoclips y balones.
- De inyección: la hemostasia se consigue mediante el efecto vasoconstrictor de los fármacos y compresión del vaso por edema local secundario. Las sustancias que se utilizan son: etanol 98%, polidocanol, adrenalina, morruato sódico, trombina y solución glucosada hipertónica.
- Térmicas: electrocoagulación mono y bipolar, sondas térmicas, y métodos sin contacto argón (gas y láser) y ND: YAG (neodinium: yttrium aluminium Garnet). Este último ha demostrado ser más eficaz que el láser argón, ya que un 10% de su energía calórica llega a 4 mm de profundidad. La mayoría de los autores sostienen que el tratamiento de elección sería la inyección de adrenalina y polidocanol aunque no se han demostrado diferencias de eficacia con la electrocoagulación bipolar y sonda térmica.

Otras técnicas

- Angioterapia: la arteriografía como método terapéutico se convierte en un procedimiento importante para el manejo del paciente con HD cuando el tratamiento médico y endoscópico resulta ineficaz. La realización de una arteriografía de urgencia en el caso de una hemorragia grave, cuando han fallado el resto de las medidas terapéuticas, puede tener dos variantes: el tratamiento a través de catéter de una lesión identificada previamente o bien el diagnóstico y tratamiento de una lesión no identificada previamente. A través del catéter, podemos realizar el tratamiento, bien mediante la infusión de vasopresina intraarterial o bien mediante embolización.
- Tratamiento quirúrgico⁽²⁵⁾: el tratamiento quirúrgico está indicado para aquellos pacientes cuya hemorragia no se controla con métodos endoscópicos o arteriográficos o existe una hemorragia masiva que no puede ser controlada con medidas médicas.
- c. **Hemorragia grave (shock):** esta situación, por fortuna, muy poco frecuente en la infancia obliga al ingreso del paciente en UCI^(11,12). Una vez recuperado del *shock*, proceder como en el caso de la hemorragia moderada. En el 10-20% de los casos de las hemorragias graves, la endoscopia terapéutica no logra la hemostasia permanente, siendo la causa más frecuente de fracaso terapéutico el acceso inadecuado a la lesión. Posteriormente será necesaria una estrecha vigilancia del paciente por si hubiera recidiva del sangrado.

Hemorragia de origen varicoso

Las hemorragias por varices esofágicas son, al igual que las hemorragias graves de otro origen, poco frecuentes en la edad pediátrica, aunque potencialmente muy peligrosas y pueden comprometer seriamente al niño. El tratamiento de la hemorragia varicosa engloba tres aspectos: prevención primaria del primer sangrado en un niño con varices esofágicas conocidas, tratamiento del episodio de sangrado agudo, y la profilaxis secundaria de la recidiva una vez controlado el sangrado agudo.

Prevención del primer episodio de sangrado

Debe realizarse ante un paciente que es diagnosticado por primera vez de varices esofágicas. Se utilizan fármacos que disminuyen la circulación del territorio esplácnico. El fármaco más utilizado es el propranolol⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, cuya dosis estimada está en 1-2 mg/kg/día, en 2-4 administraciones. En niños su eficacia ha sido recientemente cuestionada. Se puede valorar su administración individualizada teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento de duración indefinida y que los pacientes con él tienen disminuidos los mecanismos de compensación (por ejem, aumento de frecuencia cardiaca) ante una hipovolemia.

Tratamiento del episodio agudo

Las hemorragias secundarias a varices sangrantes constituyen el cuadro más dramático de las HDA dado que suelen ser profundas y con frecuencia difíciles de controlar. La estabilización hemodinámica del paciente en una unidad de cuidados intensivos es fundamental para asegurar el éxito del tratamiento.

- El tratamiento farmacológico se basa en la administración de vasoconstrictores esplácnicos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Los fármacos utilizados en la actualidad son: vasopresina, somatostatina, octeótrido, y nitroglicerina. El octeótrido, análogo a la somatostatina, se prefiere a ésta como droga de elección en esta patología. Se administra vía i.v. iniciándose con una dosis de 1 µg/kg en “bolus”, seguido de una infusión de 1 µg/kg/hora, incrementándose la dosis cada 8 horas si no hay reducción del sangrado, hasta 4-5 µg/kg/hora en infusión continua. Si no hay sangrado en las siguientes 24 horas, la dosis puede ser disminuida a la mitad cada 12 horas. Los efectos secundarios incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea, bradicardia e hiperglicemia y suelen resolverse espontáneamente. La dosis máxima es de 50 µg/hora. La vasopresina se administra vía i.v., en bolus de 0,3 U/kg, durante 20 minutos, y posteriormente a 0,3 U/kg/h en infusión continua. Su aplicación clínica en el niño es limitada, debido a sus frecuentes e importantes efectos secundarios. La nitroglicerina, se administra vía i.v. Se inicia con una perfusión continua de 0,25-0,5 µg/kg/min, con incrementos posteriores de 0,5 µg/kg/min cada cinco minutos, hasta una dosis máxima de 1-2 µg/kg/min, procurando mantener una presión sistólica superior a 90 mm Hg.
- El tratamiento endoscópico se basa en⁽²⁰⁻²²⁾: 1) inyección de sustancias esclerosantes como etanolamina, polidocanol y cianocrilato (indicado sobre todo en varices gástricas); y 2) aplicación de bandas elásticas^(23,24) en la base de la variz, yugulándola. Esta técnica es la de mayor uso en la actualidad, preferida a la esclerosis por su menor número de complicaciones.
- En la hemorragia difícilmente controlable por otros medios, la utilización, siempre en manos expertas, de la sonda de Sengstaken-Blakemore podrá contribuir al cese temporal de la hemorragia^(1,2).

Profilaxis de la recidiva

Mediante fármacos (propranolol) y mediante técnicas como la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) y la embolización transhepática percutánea de la vena coronaria gástrica. En el caso de fracaso de estos tratamientos y como última solución, se recurrirá al trasplante hepático.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Incidencia

La hemorragia digestiva baja, aunque es un problema no excesivamente frecuente, sí se presenta en un mayor número de veces que la procedente del aparato digestivo superior. Tanto una como otra ocasionan consultas en centros hospitalarios, que en raras ocasiones crearán situaciones clínicas graves o comprometidas para el paciente que necesiten tratamiento de urgencia. Por lo incierto de su diagnóstico, obliga a realizar un número importante de colonoscopias, igual o superior a la mitad de las que se realizan por otras causas, según nuestra propia experiencia, compartida asimismo por otros compañeros gastroenterólogos pediátricos del país.

La incidencia dentro de la pediatría extrahospitalaria es menos conocida que en el adulto; sin embargo, Teach y Fischer³ afirman que el 0,3% de las visitas que se realizan a una consulta de urgencias extrahospitalaria en Estados Unidos en un período de 10 meses se debieron a sangrados por vía rectal. En los últimos años el desarrollo de técnicas endoscópicas²⁶ específicas para el paciente pediátrico así como de técnicas de radio-imagen ha favorecido el diagnóstico de un mayor número de casos de hemorragia digestiva.

Tanto el número de causas como la frecuencia de la hemorragia digestiva baja⁽²⁷⁾, cuando se presentan, están condicionadas en gran medida por la edad que tenga el paciente pediátrico. Casi todos los autores están de acuerdo en dividir en cuatro apartados los grupos de edades de presentación: 1) período de recién nacido o neonatal; 2) período de lactante que se extiende generalmente hasta los 12-18 meses; 3) período de edad preescolar hasta los 6 ó 7 años; y 4) período escolar-adolescente.

Etiología

El elevado número de causas (Tabla II) que pueden producir hemorragia digestiva baja y su relativa frecuencia van a estar condicionadas por la edad de presentación del paciente. Las causas más frecuentes son:

Recién nacido

- **Enfermedad hemorrágica del recién nacido:** se presenta en su forma primitiva en recién nacidos sanos, entre el segundo y cuarto días de la vida, con expresión clínica en forma de extravasaciones de sangre por vías digestiva, nasal, umbilical, etc., debidas a déficit temporales de factores dependientes de vitamina K, que remiten fácilmente con el tratamiento parenteral de esta vitamina. En su forma secundaria se presenta en neonatos pretérmino, de bajo peso, con sufrimiento fetal durante el parto, pre-

sentando clínicamente un cuadro semejante al de la coagulación intravascular diseminada.

- **Sangre materna deglutida:** procedente del canal del parto o de pezones fisurados al mamar que producen no sólo vómitos de sangre digerida sino, con más frecuencia, melenas. Con la realización del test de Apt-Downey, se diferenciará fácilmente la sangre de origen fetal o materno.
- **Enterocolitis necrosante:** afecta fundamentalmente a niños pretérminos, que han sufrido estrés perinatal. Presentan un cuadro clínico característico con distensión abdominal, vómitos biliosos y sangre en heces que suelen preceder a los signos de aire en la pared intestinal y a veces a la perforación.
- **Cuadros quirúrgicos:** los más importantes son los siguientes:
 - **Vólvulo de intestino delgado por malrotación intestinal:** provoca cuadros de obstrucción intestinal alta, con vómitos biliosos, distensión abdominal y a veces melenas cuando hay obstrucción vascular del intestino delgado, como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo mesentérico que produce el vólvulo intestinal. El recién nacido presentará signos de obstrucción gastrointestinal alta y puede encontrarse en *shock grave*.
 - **Duplicaciones entéricas** cuya localización más habitual es en el interior del intestino delgado, que pueden provocar melenas sobre todo en recién nacidos.
 - **Malformaciones vasculares**, con expresión clínica en forma de melena.
- **Úlcera aguda péptica de estrés.** De incidencia no bien conocida. Su aparición se ve favorecida por situaciones clínicas que cursen con infecciones, deshidrataciones, hipoglucemias, traumatismo de parto, etc. Se localizan más en el duodeno que en el estómago y pueden producir hematemesis y melenas.
- **Colitis por proteínas vacunas.** La colitis va a causar la presencia de moco sanguinolento en las heces, por lo que deben realizarse coprocultivos que descarten la presencia de gérmenes patógenos infecciosos comunes, antes de indicar una fórmula hidrolizada.

Lactante

La enfermedad más frecuente a esta edad que causa hemorragia baja viene determinada por la presencia de los cuadros siguientes.

- **Fisura anal:** es la causa más frecuente, debida en un alto porcentaje de casos al estreñimiento. A la larga ocasiona un círculo vicioso consistente en que a mayor estreñimiento, mayor dolor rectal, con la consiguiente inhibición del reflejo para defecar.
- **Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca y/o soja:** Provocan enterocolitis que pueden cursar con diarrea con sangre (hematoquecia), vómitos, dolor abdominal y retraso ponderoestatural, que se demuestran al practicar colonoscopia observando una mucosa colónica friable y eritematosa.
- **Diarreas infecciosas:** cursan con fiebre, vómitos y rectorragia en aquellos lactantes infectados por patógenos como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, etc.

- **Invaginación intestinal:** es un cuadro que debe sospecharse en un lactante con dolor cólico abdominal brusco, sudoración, inquietud, irritabilidad, masa palpable en hemiabdomen derecho y heces con aspecto de jalea de grosella, que salen de manera espontánea o tras la realización del tacto rectal.
- **Divertículo de Meckel:** se forma cuando la obliteración del conducto onfalomesentérico no es completa. Con él se cumple la regla de los dos, que engloba los apartados siguientes: ocurre en el 2% de la población, es 2 veces más frecuente en niños que en niñas, se ubica a 2 pies (100 cm) de la válvula ileocecal y tiene aproximadamente 2 pulgadas (5 cm) de largo. El divertículo provoca episodios de sangrado rectal de carácter indoloro, que pueden ser masivos y conducir a *shock* o episodios mínimos de sangrado pero de forma repetida.
- **Hiperplasia folicular linfoide del colon:** son lesiones de carácter benigno, descubiertas al realizar colonoscopia y biopsia en pacientes que presentan rectorragia de carácter leve en alguna de sus deposiciones, que se atribuyen a esta entidad cuando no se encuentran otros cuadros que justifiquen el sangrado. Son cuadros autolimitados y de resolución espontánea.

Preescolar (2 a 6/7 años)

Las causas que con mayor frecuencia ocurren en este grupo de edad se analizan seguidamente

- **Diarreas de origen infeccioso:** causadas en general por bacterias y parásitos, con el cortejo de síntomas habituales de fiebre, malestar, a veces vómitos, dolor abdominal y diarreas con sangre, en ocasiones, abundante y roja.
- **Fisura anal:** es la enfermedad proctológica más frecuente en la infancia, suele tener, más allá del período de lactante, una localización posterior, a veces recubierta de un capuchón cutáneo (ectropión cutáneo). La hemorragia es mínima, unas gotas de sangre que recubren las heces o manchan el papel al limpiarse. Habitualmente ocurren por el paso de heces anchas y duras por el canal anal que se acompaña de dolor y a veces de tenesmo, irritabilidad y dolor cólico. La identificación de una o varias fisuras en la inspección del canal anal con el niño en la posición adecuada contraíndica la realización del tacto rectal.
- **Criptitis:** secundaria a diarrea y más comúnmente a estreñimiento. Es causa de defecación muy dolorosa, tenesmo y espasmo del esfínter anal interno. Con frecuencia aparece sangre roja al final de la deposición.
- **Pólipos juveniles:** la aparición de pequeñas rectorragias, recubriendo y mezclando las heces, aisladas pero recidivantes, sin defecación dolorosa en un niño por lo demás sano, expresan en la mayoría de los pacientes la presencia de pólipos únicos localizados en el rectosigma. La colonoscopia confirma el diagnóstico, y la extracción mediante polipectomía permite la comprobación histológica. Ocasionalmente, los pólipos son hamartomatosos (S. de Peutz-Jeghers) y las lesiones mucocutáneas orientan el diagnóstico en la exploración física del paciente. Con poca frecuencia determinados números de pólipos juveniles

solitarios son múltiples y de localización proximal. Necesitan colonoscopia todos los pacientes con sangrado rectal que no tenga el origen en el canal rectal. Los pólipos juveniles pueden tener un mínimo pero definitivo potencial neoplásico, necesitando polipectomía en todos los casos.

- **Invaginación intestinal:** previamente mencionada, aunque más frecuente en los primeros 2 años, puede ocurrir también más allá de esta edad. En estos niños debe investigarse la presencia de pólipos, duplicaciones intestinales o un divertículo de Meckel, desencadenantes de la invaginación intestinal. Tanto la duplicación intestinal con mucosa gástrica heterotópica, como el divertículo de Meckel, son causa de la aparición de sangre, roja brillante u oscura, por lo habitual sin dolor abdominal. Estas hemorragias pueden ser particularmente importantes con anemia del niño e incluso shock.
- **Púrpura de Henoch-Schönlein:** las lesiones digestivas de este tipo de púrpura aparecen en el 30% de los pacientes. Las hemorragias intraparietales afectan preferentemente al yeyuno e íleon y más raramente al duodeno y colon. Preceden a veces a la aparición de la púrpura. Pueden manifestarse con melenas y/o rectorragias acompañadas con frecuencia de dolor abdominal y vómitos. La endoscopia, raras veces indicada, muestra una mucosa edematosa y congestiva con petequias.
- **Síndrome hemolítico-urémico:** puede aparecer en el transcurso y como complicación de cuadros similares a una colitis aguda infecciosa con diarreas, con sangre a veces abundante, edemas, anemia, hematuria y dolor abdominal. El diagnóstico se realiza por pruebas de laboratorio.
- **Lesiones vasculares:** la aparición de sangre roja por el recto, de forma aguda o con más frecuencia de manera crónica, puede ser la manifestación de una malformación vascular del tubo digestivo. Estas anomalías son una causa rara de sangrado rectal en los niños. Son de 3 tipos: a) angiodisplasias: aparecen en la enfermedad de von Willebrand y en pacientes con insuficiencia renal con diálisis; b) telangiectasias: se observan en el S. de Rendu-Osler-Weber, S. de Turner y en el seudoxantoma elástico; y c) hemangiomas cavernosos difusos: son las malformaciones que con más frecuencia causan hemorragia digestiva. Pueden ocurrir en el S. de Blue Rubber Bleb Nevus, S. de Maffucci y en S. de Klippel-Trenaunay-Weber. La colonoscopia resulta rentable en estos pacientes ya que en más de la mitad de los casos los angiomas, de dimensión variable, aparecen en colon. En ocasiones, el diagnóstico de las malformaciones vasculares puede realizarse por otros signos físicos y/o la historia familiar.
- **Hiperplasia nodular linfoide del intestino:** puede ser también causa de la aparición de rectorragias recidivantes en este período de la vida. La colonoscopia demuestra las lesiones características y la toma de biopsias permite confirmar la presencia de agregados linfoides. En la mayoría de los casos no se asocia a otras enfermedades y no tiene

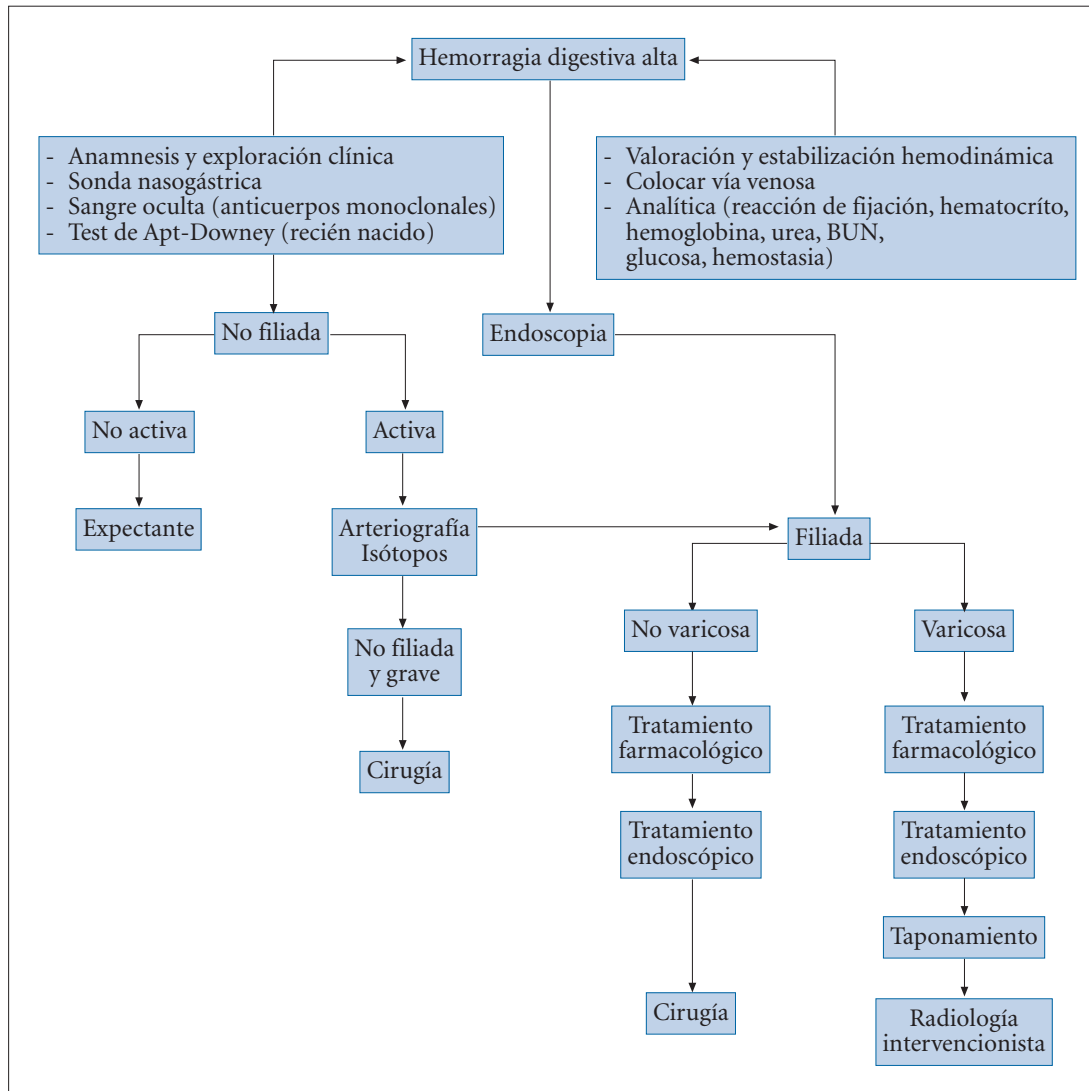
ninguna repercusión hematológica. Ocasionalmente se ha observado en pacientes con alergia alimentaria, déficits inmunológicos y enfermedad de Hirschsprung. Asimismo puede ser un hallazgo casual en niños a los que se les realiza una colonoscopia por otras indicaciones y nunca han tenido un sangrado digestivo.

- **Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa:** la aparición de sangre en las heces, a menudo mezclada con moco, puede estar causada por la presencia de una enfermedad inflamatoria del intestino. Aunque poco frecuente a esta edad, no es excepcional. La asociación con otros síntomas debe hacer sospechar su presencia. La colonoscopia con toma de biopsias establece el diagnóstico en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn con afectación cólica.

Actitud diagnóstica

Una historia clínica detallada y una cuidadosa exploración física, en las que contemplen las características de la hemorragia digestiva baja junto a la edad de presentación⁽²⁸⁾, ayudará a obtener un diagnóstico correcto⁽⁸⁾. Con el arsenal de exploraciones diagnósticas de que se dispone en la actualidad y tratando de evitar peticiones desordenadas, lo más aconsejable sería actuar en equipo frente al niño críticamente enfermo colaborando el pediatra, intensivista, gastroenterólogo y cirujano pediátrico.

- La prueba de Apt-Downey ayuda a establecer si se trata de un sangrado de origen fetal o materno.
- En las ocasiones en que los pacientes presentan un sangrado activo es conveniente identificar la localización de éste, para diferenciar si se trata de una hemorragia digestiva alta o tiene un origen cólico. Se colocará una sonda nasogástrica⁽⁵⁾ que permita examinar el aspirado, previa introducción de solución fisiológica a temperatura ambiente (no helada para evitar hipotermia central, sobre todo en el lactante). La ausencia de sangre en el líquido y la presencia de bilis en el aspirado descartan una hemorragia anterior al ligamento de Treitz. Cuando no hay bilis, aunque no exista sangre, no puede excluirse una hemorragia de origen duodenal y, si el sangrado es abundante, será necesario realizar una endoscopia alta. Si la endoscopia no revela el origen de la hemorragia la colonoscopia es el siguiente examen a realizar.
- En aquellos pacientes que, una vez realizadas las exploraciones previas, no se establecen las causas del sangrado, la escintigrafía con hematíes marcados o con ⁹⁹Tc es de utilidad para detectar pequeños sangrados, excepto cuando éstos son intermitentes o se localizan en la zona de proyección hepática o esplénica. Si este proceder no resulta positivo es necesaria la realización, por un radiólogo experto, de una arteriografía-angiografía selectiva, que detectará localización de la hemorragia activa en curso (si su ritmo es de 0,5 ml/min o más) y a veces la causa⁽¹⁾.
- Una radiografía simple de abdomen permite identificar neumoperitoneo, megacolon tóxico, dilataciones del intestino delgado y neumatosis intestinal. Un estudio con con-



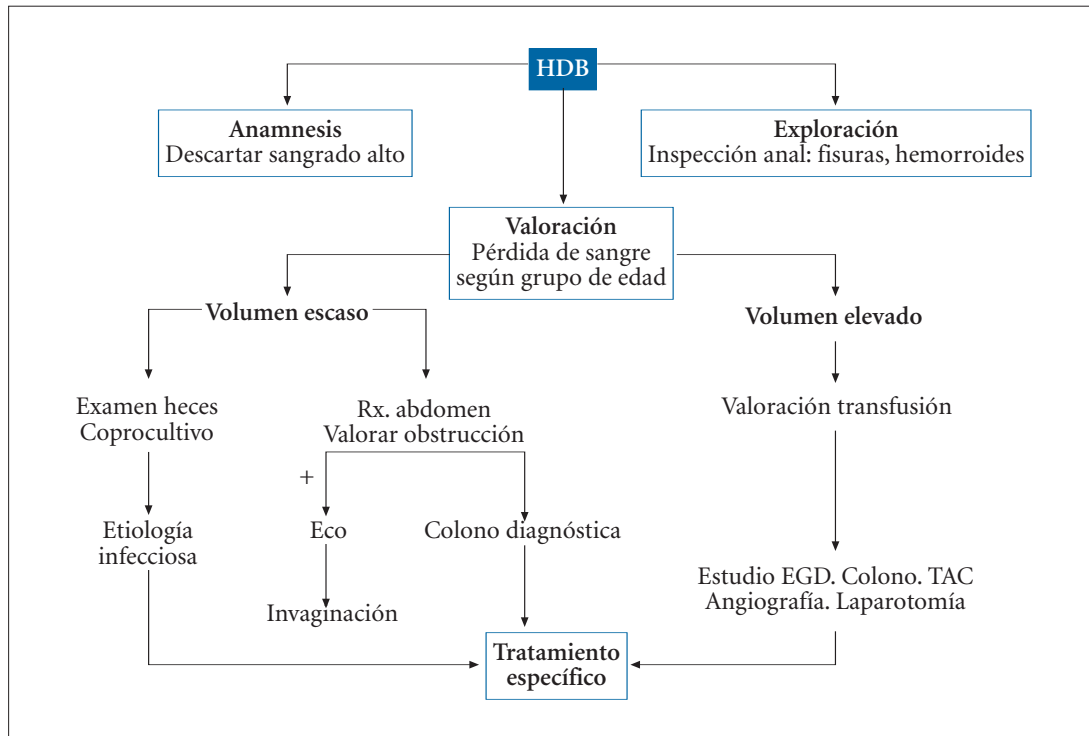
ALGORITMO 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la hemorragia digestiva alta.

traste del intestino delgado puede confirmar el diagnóstico de enfermedad de Crohn e identificar otras alteraciones, como tumores o estenosis, que se asocian con hemorragia intestinal⁽²⁹⁾.

- Cuando el sangrado ha ocurrido previamente o se trata de sangrados intermitentes, la actitud diagnóstica varía en función de los datos obtenidos en la historia clínica y la exploración física, valorando si se trata de una rectorragia o una melena. Ante una rectorragia (descartada la presencia de fisura anal secundaria a estreñimiento) estamos obligados a realizar una rectosigmoidoscopia y, si no es diagnóstica, una colonoscopia⁽²⁶⁾ con ileoscopia. La observación de una melena cuyo origen no puede ser orientado por la anamnesis y la exploración física, obligará a realizar de forma sucesiva una endoscopia alta, un tránsito baritado esofagogastrointestinal y una gammagrafía intestinal con ⁹⁹Tc, que aporta unas especificidad y sensibilidad del 95 y 85%, respectivamente, para detectar una ectopia gástrica (divertículo de Meckel o duplicación intestinal)^(30,31). Los resultados falsamente negativos son debidos a una escasa superficie gástrica ectópica, a la hipoperfusión por una

torsión o invaginación o a la dilución del marcador por una hemorragia digestiva grave, de forma que si de acuerdo a la clínica hay una firme sospecha de divertículo no debiera retrasarse la intervención quirúrgica.

- Las técnicas como la ecografía abdominal identifican edema de asas o signos de invaginación intestinal el enema con aire o con bario puede ser necesario para confirmar y tratar la invaginación (reducción hidrostática) la tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) se deben reservar para los casos en los que se sospechen lesiones ocupantes de espacio en relación con hemorragias o complejas malformaciones vasculares. En los raros casos en que estos exámenes no conduzcan al diagnóstico y las melenas son frecuentes o importantes deberá realizarse una laparotomía exploradora⁽²⁵⁾ con enteroscopia, según la identificación.
- Más recientemente se han propuesto otras técnicas diagnósticas exploratorias, como la utilización de la cápsula endoscópica^(32,33), útil en niños mayores de 5 años, para la identificación de la hemorragia de origen desconocido y en el estudio de la enfermedad de Crohn yeyunoile-



ALGORITMO 2. Algoritmo diagnóstico de la hemorragia digestiva baja.

al, con el inconveniente, como se expuso anteriormente, de que no recoge muestras de biopsia. La enteroscopia por pulsión de doble balón, que avanza hinchando y deshinchando ambos balones, es un complemento de la cápsula, cuando ésta no aclara el diagnóstico. Indicada en hemorragias de origen desconocido en otras lesiones yeyuno-ileales, en poliposis⁽³⁴⁾ y en el estudio del dolor abdominal recidivante. Utilizada en el adulto.

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de la hemorragia digestiva baja, en caso de sangrado abundante, es la estabilización del paciente con líquidos intravenosos, productos hemáticos y medicación adecuada para la reanimación⁽³⁴⁾, aunque estas situaciones clínicas son muy poco frecuentes.

El paso siguiente depende de la etiología del sangrado. En la mayoría de los casos, el tratamiento será médico aunque en ocasiones, dependiendo de la evolución del proceso, será quirúrgico; por ello es indispensable una íntima colaboración entre el pediatra, el radiólogo y el cirujano pediátrico.

El tratamiento médico de la gastroenteritis aguda se basará en la rehidratación, nutrición y eventualmente antibiótico que, sin embargo, si se utilizará en las colitis bacterianas enteroinvasivas. La colitis eosinofílica^(35,36) responde rápidamente a la retirada del antígeno agresor. La enfermedad inflamatoria intestinal se tratará en función del diagnóstico, del nivel y del grado de afectación, será principalmente médico, reservando el aspecto quirúrgico para las complicaciones y las afectaciones graves del tubo digestivo.

El tratamiento fundamental por vía endoscópica (a través de una colonoscopia que debe realizarse siempre que sea posible, hasta íleon terminal) es la polipectomía de los póli-

pos juveniles⁽³⁷⁻⁴¹⁾ y de los pólipos malignos, extremadamente raros, para su diagnóstico histológico.

En anomalías vasculares puede aplicarse rayos láser. En el síndrome de *Blue Rubber-Bled Nevus*⁽⁴²⁾ consistente en una rara asociación cutánea, gastrointestinal y malformación venosa con sangrado que provoca anemia, el tratamiento con ablación quirúrgica de las malformaciones venosas, no impide frecuentes sangrados recurrentes. Para ello, se ha utilizado octreótido⁽⁴³⁾ comprobando la disminución de sangrado en estos niños por disminución del flujo sanguíneo gastrointestinal y directamente sobre las malformaciones venosas.

En el tratamiento de la enfermedad anal⁽⁴⁴⁾, frecuente sobre todo por estreñimiento, se utilizarán las medidas apropiadas para mejorarlo y de forma local en el ano-recto con baños de asiento y pomadas.

El tratamiento quirúrgico se realizará en las invaginaciones intestinales no reductibles, en las malformaciones vasculares y en las complicaciones graves de la enfermedad inflamatoria intestinal. En las ocasiones en que sea necesario examinar la mucosa del intestino delgado se indicará laparotomía⁽²⁵⁾ realizando una enterostomía pasando el endoscopio a través del intestino.

RESUMEN

La hemorragia que se produce como consecuencia de la aparición de un sangrado de vía digestiva, tanto por boca como por recto, no es un síntoma muy frecuente en el paciente pediátrico pero sí ocasiona una gran preocupación. En general, no suele tener consecuencias graves y pocas veces precisa tratamiento, aunque sí será necesario el seguimiento del paciente, no sólo a nivel ambulatorio sino también hospitalario, ya que con frecuencia lo demanda el propio enfermo.

Es importante el reconocimiento de cada una de las distintas formas de presentación de la hemorragia, diferenciando la que se produce antes y después del ligamento de Treitz, denominándose entonces, hemorragia digestiva de procedencia alta o de procedencia baja, respectivamente.

Se analizan las causas de los sangrados, que son de múltiples orígenes, destacando por su frecuencia la hematemesis o melena del recién nacido tras la toma de leche materna de un pezón figurado o sangrante y la rectorragia que se observa por la presencia de una fisura anal, generalmente secundaria a estreñimiento. Se valora el diagnóstico diferencial por la frecuencia de presentación de la hemorragia, por el tipo de sangrado y por las causas más comunes según el grupo de edad en el que se presente.

Como en otras patologías se exponen los criterios semiológicos a tener en cuenta al realizar la historia y la exploración clínica, junto a las demás exploraciones específicas dependiendo del origen de la hemorragia, haciendo hincapié en la importancia que tiene la colaboración de los distintos especialistas: gastroenterólogos pediátricos, cirujanos pediátricos y radiólogos especialistas en técnicas de imagen, lo que redundará en conformar un correcto diagnóstico, así como el tratamiento más actualizado.

Por último, se adjuntan los algoritmos (Algoritmos 1 y 2) de diagnóstico y tratamiento para una mejor comprensión de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Lacroix J, Nadeau D, Laberge S et al. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in paediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1992; 20: 35-42.
- Faubion WA, Perrault J. Gastrointestinal bleeding. En: *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins (eds.) 3rd. Ed. Mosby; Ontario: 2000. p.164-178.
- Teach SJ, Fisher GR. Rectal Bleeding in the pediatric emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;23:1252-8.
- Adams EC, Laytnan KM. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding. *Ann Clin Lab Sci.* Vol 4; 1974.
- Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high risk endoscopic lesion in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 172-8.
- Gilger MA. Gastroenterologic endoscopy in children: Past, present and future. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 429-34.
- Squires R, Coletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 107-10.
- F. Feu, E. Brullet, X. Calvet, J. Fernández-Llamazares et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(2): 70-85.
- Argüelles M, Quero A, Argüelles A. Hemorragia digestiva alta. En: Argüelles Martín F, editor. *Urgencias gastrointestinales en el niño*. Barcelona: Prous Science; 2000. p.73-76.
- Yuuan L, Weihong S, Yugiang N, Huisheng W, Qingzhu D. Efect of intragastric pH in control of peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 148-54G.
- Chak AG, Cooper GS, Lloyd LE, Kolz CS, Barnhart BA, Wong RCK. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI haemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2000; 53: 6-13.
- López-Herce C, Calvo R, Lorente A, Jaimovich J, Baltodao A, editores. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 1ª edición. Madrid, Editorial Pubmed. 2001; 2: 1-10.
- Peters JM. Management of gastrointestinal bleeding in children. *Gastroenterol.* 2002; 5(5):339-413.
- Behrman RE, Ed: Nelson: *Textbook of pediatrics* 17th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2001; 11: 789-812.
- Shshidhar H, Langhans N, Grand Richard J. Propranolol in prevention of portal hypertensive haemorrhage in children : A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29:12-17.
- Siafakas C, Fox VL, Nurko S. Use of octreotide for treatment of severe gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 356-9.
- Eroglu Y, Emeric KM, Withington PF, Alonso EM. Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(1): 41-7.
- Heikenen JB, Polh JF, Werlin SL, Bucuvalas JC. Octreotide in pediatric haemorrhage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 3(5): 600-9.
- Chung IK, Ham JS, Kim HS. Comparison of the haemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc.* 1999; 49: 13-8.
- Lin HJ, Lee FY, Kang WM, Tsai YT, Lee SD, Lee CH. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage: a prospective, randomised controlled trial. *Gut.* 1990; 31: 753-7.
- Vingiani AM, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53: 147-51.
- Abi-Hanna D, Williams SJ, Gillespie PA, Bourke MJ. Endoscopic band ligation for non-variceal non-ulcer gastrointestinal haemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1998; 48: 510-4.
- Wong RM, Ota S, Katoh A, Yamanchi A, Arai K, Yaneko K, et al. Endoscopic ligation for non-variceal esophageal upper gastrointestinal haemorrhage. *Endoscopy.* 1998; 30:774-7.
- Loh DL, Munro FD. The role of laparoscopy in the management bleeding. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19(4):266-267G.
- Pennazio M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy.* 2004; 36(1): 32-41.
- Quero A, Argüelles M, Ramírez G, Herrerías E. Hemorragia digestiva baja. En: Argüelles Martín F, editor. *Urgencias gastrointestinales en el niño*. Barcelona: Prous Science; 2000. p. 87-97.
- Meadows N. Hemorragia gastrointestinal. En: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Walker WA, editores. *Gastroenterología Pediátrica Práctica*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 1996. p. 49-55.
- Mougenot JF, Duche M. Hemorragias digestives. En: Navarro J, Schmitz J, editores. *Gastroenterologie Pédiatrique*. París: Flammarion Medicine-Sciences; 2000. p. 612-28.
- Sagar J, Kumar V, Shah DK Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med.* 2006; 99(10):501-5. Erratum in: *J R Soc Med.* 2007; 100(2): 69.
- Castro-Castañeda S. Severe haemorrhage intestinal in a child with ileal and brief entity review. *Cir Pediatr.* 2005; 18(3):142-7.

32. Hartmann D, Schilling, Bolz G, Riemann JF. Capsule endoscopy, Technical impact, benefits and limitations. *Langenbecks Arch Surg.* 2004; 389(3): 225-33.
33. Seidman EG, Sant'Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14(1):207-17.
34. Tobin JR, Wetzel RC. Shock and multi-organ system failure. En: Rogers MC, editores. *Textbook of Pediatric Intensive Care.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 555-605.
35. Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. *Can Gastroenterol.* 2007; 21(4): 233-9.
36. Machida HM. Allergic colitis in infancy: Clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 19: 22-6.
37. Attard TM, Young RJ. Diagnosis and management of gastrointestinal polyps: pediatric considerations. *Gastroenterol Nurs.* 2006; 29(1):16-22; quiz 23-4.
38. Erdman SH, Barnard JA. Gastrointestinal polyps and polyposis syndromes in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14(5): 576-82.
39. Hoffenberg E, Sanaia A, Maltzman T. Symptomatic colonic polyps in childhood: Not so benign. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 175-81.
40. Poddar U, Thapa BR, Vaiphei K, Singh K. Colonic polyps: Experience of 236 Indian children. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 619-22.
41. Hyer W. Polyposis syndromes: pediatric implications. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001;11(4) :659-82, vi-vii.
42. Dobru D, Seuceha N, Dorin M, Careianu V. Rom. Blue Rubber Bleb nevus syndrome: case report and literature review. *J Gastroenterol.* 2004; 13(3):237-40.
43. González D, Elizondo BJ, Haslag S, Buchanan G et al. Chronic Subcutaneous octreotide Decreases Gastrointestinal Blood Loss in Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33:183-8.
44. Bishop PR, Nowicki MJ, Subramony C, Parker PH. Solitary rectal ulcer: A rare cause of gastrointestinal bleeding in an adolescent with haemophilia A. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:72-6.

Enteropatía pierde-proteínas

C. Sierra Salinas, J. Blasco Alonso, V. Navas López

INTRODUCCIÓN

El conducto gastrointestinal desarrolla un papel fundamental en la homeostasis de las proteínas plasmáticas, tanto en condiciones de normalidad, como en situaciones patológicas. La pérdida de proteínas séricas a través de la mucosa intestinal o enteropatía pierde-proteínas (EPP) puede ocurrir en una gran variedad de enfermedades gastrointestinales y en determinadas situaciones extradigestivas. La consecuencia sobre el estado proteico del niño dependerá del balance entre la pérdida entérica de proteínas y la capacidad de síntesis hepática así como la distribución y degradación proteica.

La mayoría de las proteínas séricas sufre una completa proteólisis en la luz intestinal con producción de péptidos y aminoácidos, por lo que se detecta muy escasa cantidad de proteínas en heces. La investigación de la pérdida entérica de proteínas constituye el aspecto fisiopatológico fundamental en el estudio de las situaciones clínicas en las que se sospecha fuga de proteínas a través de la mucosa intestinal, que puede llegar a producir estado de hipoalbuminemia.

Durante muchos años se ha considerado que la hipoproteinemia observada en determinados pacientes se debía a la alteración en la síntesis proteica, comprobándose más tarde que la causa radica en el aumento del índice catabólico de la albúmina y no en una síntesis insuficiente. La situación de hipoalbuminemia que con frecuencia acompaña a variados procesos puede ser debida a diferentes procesos patogénicos:

- Defectos de síntesis
- Hipermetabolismo
- Pérdida excesiva proteica (orina, pulmón, piel, heces)

El estudio del metabolismo normal de las proteínas séricas y en especial de la albúmina ha permitido un mejor conocimiento de las alteraciones del metabolismo proteico en pacientes con trastornos gastroenterológicos o cardiológicos. Debido a la naturaleza no selectiva de la pérdida intestinal de proteínas, la determinación de albúmina plasmática puede llegar a expresar la existencia de EPP.

METABOLISMO DE LA ALBÚMINA

La albúmina es una molécula hidrosoluble de 67.000 daltons de peso molecular que mantiene la presión oncótica plasmática, transportando un variado conjunto de moléculas (hormonas, iones, bilirrubina, etc.). El mantenimiento del equilibrio en el nivel de albúmina depende de

la síntesis, catabolismo y distribución tisular. La albúmina se sintetiza en el hígado alcanzando 120-200 mg/kg/día en el adulto, llegando durante el primer año a 180-300 mg/kg/día. Se considera el estado nutricional como el factor predominante en la síntesis hepática de albúmina. Tras un día de ayuno se estima una disminución del 50% en la síntesis de la albúmina.

Aproximadamente 1/3 de la albúmina corporal total se localiza en el compartimento vascular. La albúmina extravascular se distribuye en piel, músculo y vísceras. Existe un *pool* intercambiable de albúmina extravascular pudiendo movilizarse para mantener el nivel sérico de albúmina: en el lactante este *pool* es de 6-8 g/kg y en el niño mayor alcanza 3-4 g/kg. En caso de malnutrición se reduce el *pool* intercambiable de albúmina. Se calcula que entre el 36 y 53% de la reserva orgánica total se encuentra en el compartimento plasmático, y el resto en el espacio extravascular.

En un período de 24 horas se degrada entre 6%-10% del *pool* plasmático de albúmina, lo que supone una vida media de 15-23 días. La pérdida gastrointestinal en el sujeto sano es inferior al 10% de la degradación de albúmina. En las situaciones de EPP la tasa catabólica llega a ser 43% mayor que en los sujetos normales. La mayoría de la albúmina perdida por luz intestinal es a expensas del componente de albúmina plasmática. Como efecto compensador existe aumento en la síntesis hepática hasta un 24%.

MECANISMOS DE LA PÉRDIDA GASTROINTESTINAL PROTEICA

Se establecen dos grandes grupos de factores patogénicos que incluyen la mayoría de trastornos con EPP:

- a. Alteración de linfáticos intestinales con rotura de los mismos permitiendo de ese modo el paso de líquido linfático hacia la luz intestinal. La obstrucción linfática de cualquier causa puede llegar a producir hiperpresión del sistema linfático intestinal que conduce, si la presión es suficientemente elevada, a la fuga de líquido linfático rico en albúmina y otras proteínas. A este grupo pertenecen los cuadros de EPP de mayor intensidad y duración.
- b. Inflamación y/o ulceración de la mucosa gastrointestinal secundario a procesos inflamatorios o enfermedades infecciosas, ocasionando exudado de proteínas plasmáticas hacia la luz intestinal.

En otras condiciones el mecanismo de la pérdida proteica no es bien conocido, como ocurre en los desórdenes congénitos de glicosilación⁽¹⁾.

Si la pérdida excede la síntesis de albúmina se llegará a la situación de hipoalbuminemia y eventualmente provocará edemas. Además de la albúmina, otros componentes linfáticos, como linfocitos e inmunoglobulinas, pueden ser eliminados a la luz intestinal. Sin embargo, no es frecuente que la situación de EPP provoque inmunodepresión ni mayor número de infecciones. Cuando la situación se prolonga, el déficit de vitaminas liposolubles estará presente en grado variable.

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EPP

Clasificación⁽²⁾ (Tabla I)

A. En función del mecanismo patogénico:

- Alteración linfática (linfangiectasia intestinal, etc.).
- Alteración de la superficie mucosa (enfermedad de Crohn, etc.).
- Alteraciones vasculares (púrpura de Schönlein-Henoch, etc.).
- Desórdenes congénitos de glicosilación

B. En función del síntoma predominante:

- Condiciones en las que la pérdida exagerada de proteínas a nivel gastrointestinal constituye la manifestación predominante (linfangiectasia intestinal, etc.).
- Trastornos digestivos o extradigestivos en los que existe pérdida entérica de proteínas como manifestación menor (diarrea aguda infecciosa, etc.).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los procedimientos diagnósticos van encaminados a explicar el estado de hipoalbuminemia que presentan a pacientes en los que no se demuestra malnutrición, enfermedad hepática avanzada ni pérdida proteica por orina ni por piel. En estos casos es imprescindible demostrar la fuga entérica de proteínas con idea de monitorizar, evaluar y controlar la condición de EPP.

Los estudios clásicos de medida del nitrógeno fecal no logran diferenciar la azotorrea derivada de la malabsorción proteica de la dieta, de la que se pierde por vía intestinal a partir del espacio intravascular. Las técnicas empleadas para el estudio de EPP se basan en los siguientes aspectos:

- a. Administración de proteínas o sustancias metabólicamente similares marcadas isotópicamente, con determinación de su presencia en heces.
- b. Medida de concentración fecal de sustancias similares a la albúmina que no sean secretadas, absorbidas ni digeridas por el tracto gastrointestinal, representada por la alfa-1-antitripsina (α_1 -AT).

Determinación isotópica

Las moléculas empleadas deben distribuirse y metabolizarse de forma similar a las proteínas plasmáticas y no deben ser selectivamente secretadas, digeridas ni reabsorbidas en el tracto gastrointestinal.

A. Proteínas marcadas isotópicamente:

- a. Albúmina- I^{131} : inicialmente se consideró como la técnica ideal. El yodo libre es secretado activamente por

las glándulas salivales y mucosa gástrica, y además es reabsorbido a nivel intestinal, por lo que pronto se desechó como método de estudio.

- b. Albúmina-Cr⁵¹: El cromo no presenta los problemas del yodo pues no es prácticamente absorbido ni secretado en el tracto intestinal. Se administra vía endovenosa albúmina marcada con Cr⁵¹, midiendo la radioactividad en heces recogidas durante 4-5 días. En el campo pediátrico ha estado muy limitado su empleo por varios inconvenientes: radioactividad, recogida prolongada de heces, contaminación de orina, precisar hospitalización, y muy limitada disponibilidad del isótopo
 - c. Ceruloplasmina-Cu⁶⁷: presenta las mismas características e inconvenientes de la albúmina-Cr⁵¹ añadiéndose además su alto coste y una vida media corta.
 - d. Albúmina-Tc⁹⁹: es el procedimiento escintigráfico más reciente y más eficaz, permitiendo por un lado la medida de la pérdida entérica en las heces recogidas y por otro, el estudio de imagen seriado con visualización de la fuga a nivel gastrointestinal con la ventaja de localizar anatómicamente la porción afectada⁽³⁾.
- B. Agentes químicos no proteicos marcados isotópicamente:**
La investigación con sustancias químicas marcadas isotópicamente se basa en la similitud metabólica de estos agentes con las proteínas plasmáticas.
- a. Polivinilpirrolidona- I^{131} : se ha desechado por la liberación de yodo a partir de la molécula transportadora y también por el rango amplio en el peso molecular.
 - b. Dextrano-Fe⁵⁹
 - c. Cloruro-Cr⁵¹: Se comporta de forma similar a la administración de albúmina-Cr⁵¹

Concentración de alfa-1-antritripsina fecal (α_1 -ATfecal)

En 1977, Crossley Elliot⁽⁴⁾ describieron a niños afectados de EPP documentado por albúmina-Cr⁵¹ con niveles elevados de α_1 -ATfecal medido por inmunodifusión radial con valores muy superiores a sujetos normales. En los últimos años se ha convertido en el procedimiento de elección para la documentación de la EPP. Las desventajas de las exploraciones isotópicas ha supuesto en la práctica la ausencia de diagnóstico de certeza de EPP, por lo que la cuantificación de la α_1 -ATfecal ha supuesto un cambio fundamental que ha permitido conocer y monitorizar la fuga proteica a nivel intestinal.

La molécula alfa-1-antitripsina es una glicoproteína sintetizada por el hígado, explicando el 80% de la fracción alfa-1-globulina sérica y alrededor del 4% del contenido proteico del suero, constituyendo el principal inhibidor de la elastasa leucocitaria y de otras proteasas. El peso molecular de la molécula alfa-1-antitripsina es de 54.000 daltons, similar al de la albúmina (67.000 daltons) y, a diferencia de ésta ni es degradada por las proteasas intestinales ni es activamente secretada ni absorbida, por lo que la determinación de α_1 -ATfecal sirve como medida de la exudación de albúmina hacia la luz intestinal, y más aún teniendo en cuenta que los alimentos no contienen alfa-1-antitripsina a excepción de la

TABLA I. Clasificación fisiopatológica de EPP.

Obstrucción linfática		Lesión mucosa			
<i>Linfangiectasia intestinal secundaria</i>	<i>Linfangiectasia intestinal primaria</i>	<i>Desorden en síntesis celular</i>	<i>Alteraciones vasculares</i>	<i>Infecciones</i>	<i>Procesos inflamatorios</i>
Intoxicación por arsénico		Desorden congénito de glicosilación	Schönlein-Henoch	<i>Giardia lamblia</i>	Esofagitis péptica
Malrotación		Déficit de heparán sulfato	Lupus eritematoso	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Gastritis hipertrófica (Enf. Ménétrier)
Fibrosis retroperitoneal				<i>Clostridium difficile</i>	Gastroenteritis eosinofílica
Síndrome de Noonan				<i>Clostridium perfringens</i>	Enterocolitis necrotizante
Tuberculosis intestinal				<i>Helicobacter pylori</i>	Enteropatía por proteínas vacunas
Linfoma intestinal				<i>Salmonella</i>	Enfermedad injerto-huésped
Pericarditis constrictiva				<i>Shigella</i>	Enteritis por radiación
Insuficiencia cardíaca congestiva				Citomegalovirus	Enfermedad inflamatoria intestinal
Post-técnica Fontan				Rotavirus	Colitis neutropénica
Obstrucción del flujo venoso hepático					Poliposis intestinal múltiple

leche humana⁽⁵⁾; en ésta la alfa-1-antitripsina se excreta sin evidencia de escape intestinal de proteínas.

El procedimiento de investigación puede efectuarse de distintas formas:

1. Concentración de α_1 -ATfecal expresando el contenido en mg/g de heces secas:
 - En muestra aislada de heces.
 - En heces recogidas de 24 horas.
2. Aclaramiento intestinal de alfa-1-antitripsina (AC α_1 -AT) (ml/día):

$$\frac{\text{Peso de heces 24 h (g)} \times \text{Concentración fecal de alfa-1-antitripsina (mg/100 g de heces secas)}}{\text{Alfa-1-antitripsina sérica (mg /dl)}}$$

La determinación de α_1 -ATfecal en muestra aislada de heces secas ha demostrado utilidad obviando la necesidad de recoger heces de 24 h y evitando la extracción de sangre. Aunque el valor del aclaramiento es una medida indirecta de la pérdida entérica de proteínas puede considerarse como una prueba idónea para la detección de EPP. Con fines prácticos, en el despistaje de EPP la determinación de α_1 -ATfecal en muestra aislada de heces constituye un método fiable, fácil y no invasivo⁽⁶⁾. Existe muy poca variación en α_1 -ATfecal en las heces de varios días consecutivos⁽¹⁴⁾ haciendo el test de gran valor. Los valores de α_1 -ATfecal descrito por diversos autores son inferiores a 2 mg/g de heces secas⁽⁷⁾.

Las cifras estimadas de AC α_1 -AT no suelen superar el valor de 30 ml/día⁽⁷⁾. Los niveles de α_1 -ATfecal en heces son estables, lo que garantiza el resultado. Cerca del 93% permanece tras 72 horas de incubación a 37°C, permitiendo de ese modo el envío de muestras sin problemas.

Aunque se refiere correlación lineal entre el aclaramiento de albúmina y α_1 -ATfecal, en algunas publicaciones se ha constatado una pobre correlación entre α_1 -ATfecal y la eliminación de albúmina-Cr⁵¹ quizás por una inadecuada extracción y estandarización de la muestra. El aclaramiento se ha considerado como el test de elección en el estudio de la EPP presentando una significativa correlación entre albúmina-Cr⁵¹ y el AC α_1 -AT con sensibilidad del 93% y especificidad del 90%⁽⁸⁾. Esta elevada correlación se comprueba tanto si se utilizan heces de 24, 48 o 72 horas. La medida de la pérdida entérica de proteínas tanto por la determinación de α_1 -ATfecal como por el AC α_1 -AT se ha comprobado útil en la investigación de la EPP habiéndose comprobado correlación adecuada entre la concentración de α_1 -ATfecal y la eliminación de albúmina-Cr⁵¹ y especialmente entre ésta y el AC α_1 -AT. La correlación entre α_1 -ATfecal y AC α_1 -AT es satisfactoria aunque algo inferior entre el aclaramiento de albúmina-Cr⁵¹ y α_1 -ATfecal.

Método analítico de la determinación de α_1 -ATfecal: se toma 0,5 g del total de heces recolectadas previamente homogeneizadas. Se liofilizan y se almacenan a -20°C hasta su análisis. Una vez descongeladas, se extrae la fracción de alfa-

TABLA II. Pérdida proteica intestinal en grupos de pacientes en comparación con niños sanos y nivel de albúmina sérica en los grupos estudiados⁽⁷⁾.

Grupo	α_1 -ATfecal (mg/g de heces)	AC α_1 -AT (ml/día)	Albúmina sérica (g/dl)
Sanos	0,64 ± 0,48	10,91 ± 7,80	4,05 ± 0,31
Cardiópatas	3,60 ± 5,69	74,37 ± 133,07	3,34 ± 1,01
Enfermedad de Crohn	2,55 ± 2,36	128,37 ± 167,19	3,14 ± 0,64
Linfangiectasia intestinal 1 ^a	18,25 ± 11,66	199 ± 107,48	2,05 ± 0,35
Diarrea aguda infecciosa	1,79 ± 1,58	11,6 ± 12,41	3,95 ± 0,20
Colitis alérgica	0,62 ± 0,49	10,68 ± 4,17	3,71 ± 0,15
Colitis neutropénica	5,4 ± 4,59	40,4 ± 37,53	2,76 ± 0,33
Enfermedad celíaca clásica	3,4 ± 1,15	26,66 ± 6,65	3,26 ± 0,20
Púrpura de Schönlein-Henoch	4,17 ± 2,90	27,52 ± 23,89	2,9 ± 0,85
Dolor abdominal recurrente funcional	0,62 ± 0,55	14,22 ± 6,64	3,78 ± 0,17

1-antitripsina según metodología de Crossley y Elliot⁽⁴⁾ mediante adición al liofilizado de 5 ml de ClNa 0,9% (dilución 1:10) agitándose en vórtex durante 20 minutos y posteriormente centrifugadas a 6.000 rpm durante 15 minutos. La concentración de alfa-1-antitripsina se mide en nefelómetro a partir de un volumen mínimo de 200 ml de sobrenadante y previa realización de curva estandarizada de baja concentración.

Ventajas del método de α_1 -ATfecal:

- Es una proteína sérica utilizada como marcador endógeno.
- No está presente en la dieta; la concentración fecal refleja sólo el escape proteico hacia la luz intestinal a partir del espacio intravascular.
- Su peso es similar al de la albúmina.
- Como inhibidor de proteasa resiste la proteólisis intraluminal y se excreta en heces sin sufrir degradación.
- La contaminación de las heces por orina no invalida el resultado.
- Facilidad de realización sin precisar hospitalización.
- Bajo coste.
- Puede efectuarse su medida en una muestra aislada y escasa de heces.
- Es independiente de la concentración sérica de alfa-1-antitripsina y del contenido de agua.
- Valores elevados de alfa-1-antitripsina en sangre no ocasiona aumento en la concentración de α_1 -ATfecal.

Limitaciones del método de α_1 -ATfecal:

- Al ser desnaturalizada rápidamente por pH inferior a 3, la determinación de α_1 -ATfecal sólo será útil para las situaciones de fuga proteica distal al píloro. Es por tanto cuestionable la validez del método para demostrar pérdida proteica a nivel esofágico y gástrico. No obstante, el tratamiento con lansoprazol ha demostrado ser útil en la valoración de gastropatía pierde-proteínas por medio del AC α_1 -AT⁽⁹⁾.
- El meconio presenta elevado contenido de alfa-1-antitripsina⁽¹⁰⁾, por lo que esta técnica no es recomendable para recién nacidos menores de una semana de edad; sin embargo, los prematuros tienen α_1 -ATfecal en concentración normal⁽¹¹⁾.

- El efecto de sangrado intestinal llega a alterar el resultado pero no un test de sangre oculta positivo. La cantidad de α_1 -AT presente en 5 ml de sangre es muy pequeña comparada con la hemoglobina (500 mg de hemoglobina a una concentración de 10 g/dl y 15 mg de α_1 -AT a una concentración de 300 mg/dl). Si se considera una "hemorragia" gastrointestinal que ocasione 1.500 mg de hemoglobina por gramo de heces y un test de sangre oculta positivo, debe esperarse que añada menos de 0,05 mg de alfa-1-antitripsina/g de heces⁽¹²⁾.
- No identifica anatómicamente la localización de la zona afecta.

INVESTIGACIÓN DE EPP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Con idea de conocer la existencia de EPP en pacientes pediátricos diversos, efectuamos la investigación de EPP en diferentes situaciones abarcando a pacientes con patología intestinal como enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca clásica, colitis neutropénica en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, colitis alérgica en lactantes tomando leche materna, dolor abdominal recurrente funcional, diarrea aguda infecciosa, linfangiectasia intestinal, así como en pacientes cardíacos (post-intervención de técnica de Fontan, miocardiopatía, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular) y en pacientes afectados de púrpura de Schönlein-Henoch⁽⁷⁾ (Tabla II).

En el conjunto de los pacientes investigados se comprueban datos de EPP en el 44,4% si se emplea como método de estudio la concentración de α_1 -ATfecal, y en el 30,5% si se utiliza AC α_1 -AT, por lo que puede afirmarse que la EPP es una situación más frecuente de lo que puede pensarse. En nuestro estudio no incluimos a pacientes con neumonía⁽¹³⁾ ni con anemia ferropénica grave⁽¹⁴⁾ en los que también se ha descrito EPP con desarrollo de hipoalbuminemia, desapareciendo al resolverse el cuadro clínico referido. En los casos con dolor abdominal recurrente funcional y en los afectados de colitis alérgica no se aprecian datos de EPP no existiendo ningún caso con resultado patológico. En los demás grupos se constata EPP en un número apreciable de pacientes

TABLA III. Porcentaje de pacientes con valores patológicos en α_1 -ATfecal y/o AC α_1 -AT y existencia de hipoalbuminemia⁽⁷⁾.

Grupos	α_1 -ATfecal > 1,6 mg/g heces	AC α_1 -AT > 26,5 ml/ día	Albúmina < 3,5 g/dl
Cardiopatías	50	42	33
Enfermedad de Crohn	46	54	46
Linfangiectasia intestinal 1 ^a	100	100	100
Gastroenteritis aguda	33	8	0
Colitis alérgica	0	0	0
Colitis neutropénica	100	57	100
Enfermedad celíaca clásica	80	33	10
Púrpura de Schönlein-Henoch	100	25	75
Dolor abdominal recurrente funcional	0	0	0

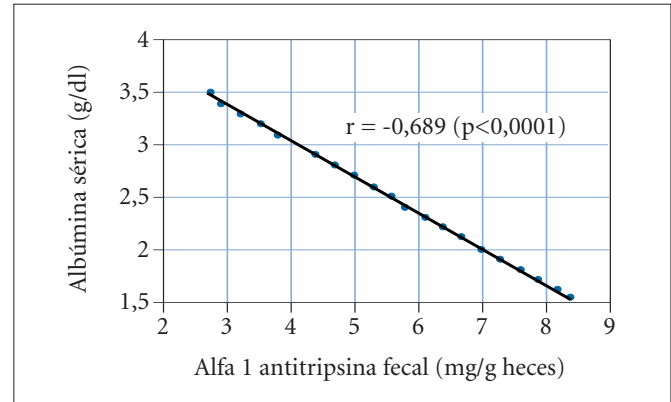
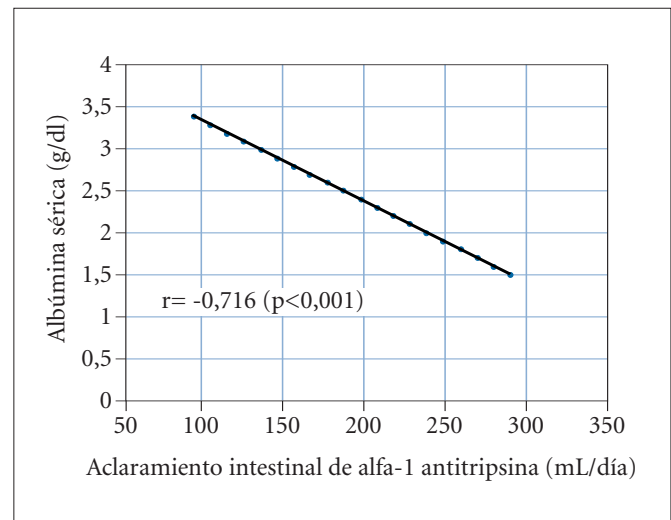
(Tabla III). La situación de hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) se demuestra en el 33,3% de los pacientes, con especial referencia a los cardiopatas, pacientes con enfermedad de Crohn y los afectos de colitis neutropénica (Tabla III).

La correlación entre α_1 -ATfecal y AC α_1 -AT considerando a todos los pacientes es altamente significativa ($p < 0,0001$). De hecho los trabajos más recientes expresan los resultados en forma de α_1 -ATfecal en muestra aislada de heces⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, procedimiento más fácil y estable que la recogida de 24 horas para el cálculo del aclaramiento.

Correlación entre EPP y proteínas séricas: la correlación entre α_1 -ATfecal y las proteínas plasmáticas es significativa para albúmina ($p < 0,0001$) y transferrina ($p < 0,001$). La aplicación de la correlación de Pearson entre AC α_1 -AT y proteínas plasmáticas también muestra valoración significativa con albúmina ($p < 0,0001$), transferrina ($p < 0,05$) y prealbúmina ($p < 0,01$). La línea de regresión cruza la concentración de albúmina sérica a un valor de 3 g/dl con una concentración de α_1 -ATfecal de 4,1 mg/g de heces así como con AC α_1 -AT de 134 ml/día. Asumiendo que el peso molecular de la albúmina y de α_1 -AT son similares y que el aclaramiento de la albúmina se aproxima al de α_1 -AT, nuestros datos sugieren que la pérdida entérica de 4 g de albúmina (134 ml x 30 g/l) se asocia con un descenso de albúmina sérica a 3 g/dl (30 g/l). Con estos datos puede especularse sobre el descenso en la concentración sérica de albúmina en respuesta a diferentes grados de escape intestinal de albúmina. Se comprueba mayor grado de pérdida intestinal de proteínas para las proteínas de mayor peso molecular y por tanto con mayor vida media-albúmina, transferrina y prealbúmina, en orden decreciente (Figs. 1 y 2).

Cardiopatías

No debe sorprender el hallazgo de EPP en el grupo de enfermos cardíacos por hipertensión linfática o por hipertensión de cavidades derechas. Los pacientes intervenidos por técnica de Fontan para corrección de cardiopatías congénitas complejas tipo atresia tricúspide pueden desarro-

**FIGURA 1.** Correlación entre albúmina sérica y α_1 -ATfecal.**FIGURA 2.** Correlación entre albúmina sérica y AC α_1 -AT.

llar situación de EPP con secuelas clínicas de edema, anasarca, inmunodeficiencia y malnutrición como consecuencia de la obstrucción intraauricular que conduce a la hipertensión venosa central impidiendo de ese modo el flujo linfático hacia cava superior⁽¹⁸⁾. Otras causas radican en la acción de agentes quimioterapéuticos que pueden dañar directamente la estructura linfática. En nuestro estudio los pacientes con mayor grado de EPP corresponden al postoperatorio de Fontan por ventrículo único, a transposición de grandes vasos y a miocardiopatía, con desarrollo de hipoalbuminemia en todos ellos por la exagerada pérdida entérica de proteínas. Fujii⁽⁶⁾ describe la pérdida entérica de proteínas ya antes del comienzo de hipoproteinemia en pacientes tras intervención de Fontan, de ahí el interés para detectarlo precozmente pues el tratamiento podrá corregir con mayor o menor dificultad el deterioro nutricional del paciente.

Enfermedad de Crohn

Está bien documentada la asociación de EPP y enfermedad inflamatoria intestinal, demostrándose la existencia

de estrecha relación entre la gravedad de la enfermedad y la excreción de α_1 -AT fecal aunque no presenta buena correlación con el Índice de actividad de enfermedad de Crohn⁽²⁾. Probablemente, el uso conjunto de un marcador de EPP con uno de inflamación intestinal como la calprotectina⁽¹⁹⁾ pueda ser de gran utilidad en la medida de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. En el conjunto de los pacientes estudiados, aproximadamente el 50% presentan hipoalbuminemia y datos de EPP, de ahí la importancia de diagnosticar precozmente la situación de fuga proteica intestinal secundario a la superficie mucosa inflamada que va a colaborar de modo fundamental al desarrollo de la malnutrición.

Linfangiectasia intestinal

En los casos de nuestra serie se comprueba EPP de forma notable llevando asociado el estado de hipoalbuminemia. En el caso de linfangiectasia intestinal primaria permanece incierta la patogenia de la anomalía linfática, probablemente por la rotura de vasos linfáticos a nivel de mucosa, con escape de linfa hacia la luz intestinal; el resultado final es el cuadro clínico de edema, escaso desarrollo y síntomas gastrointestinales varios como diarrea intermitente, vómitos y, ocasionalmente, dolor abdominal⁽²⁾. El reconocimiento precoz es prioritario para poder instaurar tratamiento dietético con alta concentración de triglicéridos de cadena media e infusiones de seroalbúmina. La detección de EPP muy precozmente por medio de la investigación de α_1 -AT fecal o por AC α_1 -AT se ha descrito recientemente en prematuros con linfangiectasia intestinal⁽²⁰⁾, lo que debe alertar a los neonatólogos sobre la posibilidad de diagnosticar linfangiectasia intestinal en recién nacidos con hipoalbuminemia y edema periférico. También se ha descrito otra entidad de EPP por fuga linfática excesiva causada por la obstrucción del flujo venoso hepático después del trasplante hepático⁽²¹⁾. La endoscopia digestiva puede demostrar un patrón mucoso con placas blanquecinas expresión de linfáticos dilatados confirmándolo por el examen histológico, aunque el resultado normal no elimina el diagnóstico al ser lesión no uniforme. La asociación de infecciones oportunistas a pesar del bajo nivel de linfocitos CD4⁺ y de inmunoglobulinas IgG es sorprendentemente escasa⁽²²⁾.

Gastroenteritis aguda

La fuga proteica intestinal durante el curso de procesos infecciosos se ha descrito en relación a determinados patógenos como *Salmonella*, *Shigella*, *Giardia* y otros parásitos pero no ha sido bien evaluada en términos generales². Aunque en ninguno de los casos estudiados por nosotros se aprecia hipoalbuminemia sin embargo existen datos de EPP en algunos de ellos sin apreciar diferencias entre los diversos patógenos encontrados de acuerdo con lo referido por otros autores⁽²³⁾. La existencia de círculo vicioso de infecciones intestinales recurrentes y malnutrición es bien conocida y probablemente la situación de EPP interviene especialmente en los previamente malnutridos aunque no parece que tenga un papel destacado en la perpetuación de episodios diarreicos en niños con malnutrición moderada⁽²³⁾.

La serie de los pacientes investigados en nuestro estudio corresponde a lactantes previamente sanos y con buen estado de nutrición justificando así el estado normal de albuminemia.

Colitis neutropénica

Los pacientes afectados de leucosis y tumores sólidos frecuentemente padecen de síntomas gastrointestinales en relación a diversos factores: quimioterapia, radioterapia y por la presentación de la denominada colitis neutropénica. Estas condiciones frecuentemente conducen a EPP con desarrollo de hipoalbuminemia y más aún si se añaden los problemas nutricionales derivados de la ingesta escasa o nula. Todos los pacientes investigados presentan valores bajos de albúmina sérica así como valores de α_1 -AT fecal patológicos aunque sólo en el 60% con AC α_1 -AT por encima de 26,5 ml/día. En este grupo de enfermos el papel de la fuga entérica de proteínas es determinante en el establecimiento de hipoalbuminemia. El reconocimiento precoz de EPP en estos casos es fundamental para el logro de un buen estado nutricional – nutrición parenteral y/o enteral.

Enfermedad celíaca

La investigación de EPP en enfermos celíacos de presentación clásica suele demostrar, no sólo aumento de la permeabilidad intestinal, sino también aumentos en los valores de α_1 -AT fecal⁽²⁴⁾. Los pacientes investigados presentan valores elevados en α_1 -AT fecal en el momento de realizar la biopsia intestinal con evidencia de atrofia vellositaria. No obstante, sorprende que un elevado número de pacientes celíacos al momento del diagnóstico no presenten hipoalbuminemia lo cual traduce una situación de pérdida de proteínas no importante en la mayoría de los casos. Probablemente en los casos de enfermedad celíaca con hipoalbuminemia se asocie la existencia de anemia ferropénica pues esta circunstancia por sí misma puede producir fuga intestinal de proteínas⁽¹⁴⁾.

Púrpura de Schönlein-Henoch

La pérdida excesiva de proteínas por vía intestinal se ha podido comprobar en los pacientes de nuestro estudio al comienzo del brote, con cifras elevadas de α_1 -AT fecal en todos los casos y con hipoalbuminemia en la mayoría de ellos. No debe extrañar este hallazgo pues se ha descrito EPP al comienzo o durante el curso del cuadro clínico de diversas vasculitis⁽²⁵⁾, interpretando el mecanismo patogénico bien por erosión mucosa con hemorragia o bien por aumento en la permeabilidad vascular descrito en púrpura de Schönlein-Henoch y en otras vasculitis.

No detectamos EPP

En lactantes alimentados con leche materna afectados de colitis alérgica ni en los casos diagnosticados de dolor abdominal recurrente funcional. En el curso de gastroenteritis eosinofílica y enteropatía inducida por proteínas de leche de vaca es común el hallazgo de hipoalbuminemia. En la alergia a proteínas de leche de vaca y/o soja es relativamente fre-

cuenta el hallazgo de bajos valores de albúmina sérica y edema en ausencia de síntomas gastrointestinales⁽²⁾. En ninguno de los lactantes con hematoquezia por colitis alérgica hemos apreciado hipoalbuminemia ni datos de EPP, lo cual puede expresar una forma leve de inflamación intestinal⁽²⁶⁾. No resulta extraño que no se haya detectado EPP en los pacientes diagnosticados de dolor abdominal recurrente funcional al no existir datos de enteropatía ni gastropatía. Se ha descrito en gastritis por *Helicobacter pylori* excesiva pérdida gástrica de proteína⁽²⁷⁾, por lo que debe ser tenido en cuenta ante la presencia de pacientes colonizados con hipoalbuminemia asociada.

La larga lista de entidades que conducen a EPP se incrementa con la descripción de procesos transitorios y frecuentes como neumonía con derrame⁽¹³⁾ o los pacientes quemados²⁸ en los que a la pérdida cutánea se añade la pérdida entérica de proteínas por mecanismo no aclarado y también otros trastornos congénitos que afectan a la expresión epitelial de glicosaminoglicanos sulfatados⁽¹⁾, fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis de la albúmina. Los avances recientes en biología molecular han permitido agrupar algunas condiciones inexplicadas de diarrea con hipoalbuminemia grave, en deficiencia de heparán sulfato a nivel del enterocito⁽¹⁾ y en desórdenes congénitos de glicosilación⁽²⁹⁾. En ambos casos la biopsia intestinal muestra marcada reducción de heparán sulfato epitelial en la membrana basolateral del enterocito.

La existencia de EPP es un hallazgo más frecuente de lo que se sospecha por lo que su detección y monitorización es importante en el manejo del niño enfermo, especialmente si presenta patología intestinal o cardíaca.

TRATAMIENTO

En los pacientes con linfangiectasia intestinal primaria y en los casos de EPP por obstrucción linfática debe emplearse dieta con elevado aporte de triglicéridos de cadena media pues mejora la malabsorción grasa y reduce la presión del sistema linfático intraabdominal al pasar directamente a la vena porta. En estos casos el suplemento con vitaminas liposolubles es obligatorio. El tratamiento con octreótido puede reducir el flujo linfático⁽³⁰⁾. Algunos casos han mejorado con terapia antiplasmina con ácido tranexámico⁽³¹⁾. En la situación de EPP de causa cardíaca –por hiperpresión de cavidades derechas– especialmente tras cirugía por técnica de Fontan, se han empleado, para estabilización de la membrana intestinal, corticoides⁽³²⁾ y heparina de alto peso molecular⁽³³⁾, además de las infusiones seriadas de albúmina y administración de diuréticos, precisando en ocasiones opciones como fenestración quirúrgica y, en los casos más graves, puede requerirse el trasplante cardíaco⁽³⁴⁾.

La administración de heparina en los trastornos de glicosilación puede conseguir una mejoría en la estabilización de la membrana celular; más eficaz es el tratamiento con manosa en los pacientes con el subtipo 1b de defecto congénito de glicosilación, con corrección de los síntomas y trastornos bioquímicos⁽³⁵⁾.

CONCLUSIONES

La investigación de la fuga intestinal de proteínas debe estar incorporada en la asistencia a pacientes con hipoalbuminemia que puede agravar la situación clínica de la enfermedad de base. El interés no sólo radica en enfermos digestivos (enfermedad inflamatoria intestinal, linfangiectasia intestinal, etc.). También en enfermos con patología extradigestiva como cardiopatía o púrpura de Schönlein Henoch puede descubrirse una situación pierde-proteínas a nivel intestinal que conviene detectar y tratar. La monitorización de α_1 -AT fecal y el aclaramiento intestinal de α_1 -AT son métodos muy útiles para el abordaje de esta complicación.

RESUMEN

La mayoría de las proteínas séricas sufren una completa proteólisis en la luz intestinal por lo que se detecta muy escasa cantidad de proteínas en heces. La investigación de la pérdida entérica de proteínas es fundamental para aclarar situaciones de hipoproteinemia en las que no se encuentra escasa ingesta ni defecto de síntesis ni pérdidas por orina ni piel. Las situaciones clínicas que pueden cursar con fuga proteica a nivel gastrointestinal son muy variadas. Las entidades que con más frecuencia conducen a un estado de hipoalbuminemia grave corresponden a procesos que cursan con hiperpresión del sistema linfático intestinal que conduce, si la presión es suficientemente elevada, a la fuga de líquido linfático rico en albúmina y otras proteínas. La inflamación y ulceración de la mucosa gastrointestinal secundario a procesos inflamatorios o enfermedades infecciosas lleva con frecuencia a situaciones de escape proteico a nivel gastrointestinal.

Los estudios clásicos de medida del nitrógeno fecal no logran diferenciar la azotorrea derivada de la malabsorción proteica de la dieta de la que se pierde por vía intestinal a partir del espacio intravascular. La concentración fecal de α_1 -AT sirve como medida de la exudación de albúmina hacia la luz intestinal. El peso molecular de la molécula α_1 -AT es de 54.000 daltons, similar al de la albúmina pero, a diferencia de ésta, ni es degradada por las proteasas intestinales ni es secretada ni absorbida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Damen G, de Klerk H, Huijmans J, den Hollander J, Sinaasappel M. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(3): 282-7.
2. Proujansky R. Protein-losing enteropathy. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al. eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 2ª ed. Ontario: Decker BC; 2000. p.89-115.
3. Halaby H, Bakheet SM, Shabib S, Powe JE, Al Mehadib A, Nazer H. ^{99m}Tc-human serum albumin scans in children with protein-losing enteropathy. *J Nucl Med.* 2000; 41: 215-219.
4. Crossley JR, Elliott RB. Simple method for diagnosing protein-losing enteropathies. *BMJ.* 1977; 1: 428-429.
5. Woodruff C, Fabacher D, Latham C. Fecal alpha1-antitrypsin and infant feeding. *J Pediatr.* 1985; 106: 228-232.
6. Fujii T, Shimizu T, Takahashi K, Kishiro M, Ohkubo M, Akimoto K et al. Fecal alpha1-antitrypsin concentrations as a mea-

- sure of enteric protein loss after modified Fontan operations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(5): 577-80.
7. Sierra Salinas C, Vicioso Recio M, Barco Gálvez A, del Río Mape-lli L, Martínez Valverde A. Investigación de enteropatía pierde-proteínas en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1997;47(2): 144-50.
 8. Hill RE, Hercz A, Corey ML, Gilday DL, Hamilton JR. Fecal clearance of alpha-1-antitrypsin: a reliable measure of enteric protein loss in children. *J Pediatr.* 1981; 99: 416-18.
 9. Takeda H, Nishise S, Furukawa M, Nagashima R. Fecal clearance of alpha-1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2313-8.
 10. Lisowska-Myjak B, Pachecka J. Alpha-1-antitrypsin and IgA in serial meconium and faeces of healthy breast-fed newborns. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(2):116-20.
 11. Sivan Y, Dinari G, Weilunsky E, Marcus H, Rosenbach Y, Zahavi I et al. Protein conservation by the immature intestine. *Biol Neonate.* 1985; 47: 32-35.
 12. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 1990; 99: 1380-1387.
 13. Klar A, Shoseyov D, Berkun Y, Brand A, Braun J, Shazberg G, Jonatham M, Gross-Kieselstein E, Revel-Vilk S, Huvitz H. Intestinal protein loss and hypoalbuminemia in children with pneumonia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 120-3.
 14. Nickerson H, Silberman T, Park R, De Vries E, Broste S. Treatment of iron deficiency anaemia and associated protein-losing enteropathy in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22: 50-54.
 15. Lee WS, John P, McKiernan P, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Inferior vena cava occlusion and protein-losing enteropathy after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 413-416.
 16. Weizman Z, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum R, Granot E. Intestinal protein loss in acute and persistent diarrhea of early childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34: 427-429.
 17. Salva G, Cascioli C, Ciccimarra F, Terrin G, Cuchiara S. A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics.* 2001; 107: 416-417.
 18. Ostrow AM, Freeze M, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigation into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:695-701.
 19. Bjarnason I, Sherwood R. Fecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 11-23.
 20. Savia G, Cascioli C, Ciccimarra F, Terrin G, Cuchiara S. A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics.* 2001; 107: 416-417.
 21. Lee WS, John P, McKiernan P, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Inferior vena cava occlusion and protein-losing enteropathy after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 413-416.
 22. Dierselhuys MP, Boelens JJ, Versteegh FGA, Weemaes C, Wulf-fracat NM. Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:382-5.
 23. Weizman Z, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum R, Granot E. Intestinal protein loss in acute and persistent diarrhea of early childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34: 427-429.
 24. Dinari G. Random fecal alpha-1-antitrypsin excretion in children with intestinal disorders. *Am J Dis Child.* 1984; 138: 971-973.
 25. Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal manifestations and complications of Henoch-Schönlein purpura. *Chang Gung Med J.* 2004; 27(3): 175-81.
 26. Sierra C, Blasco, Olivares L, Barco A, Del Río L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente amamantados al pecho. *An Esp Pediatr.* 2006; 64: 158-61.
 27. Santolaria Piedrafitá S, Conde García R, Abascal Agorreta M, Domínguez Torres I, Ducóns García J, Guirao Larrañaga R, et al. Resolution of Menétrier's disease after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27(6): 357-61.
 28. Venkatesh B, Gough J, Ralston DR, Muller M, Pegg S. Protein losing enteropathy in critically ill adult patients with burns: a preliminary report. *Intensive Care Med.* 2004 ; 30(1): 162-6.
 29. Westphal V, Murch S, Kim S, Srikrishna G, Winchester B, Day R et al. Reduced heparan sulphate accumulation in enterocytes contributes to protein-losing enteropathy in a congenital disorder of glycosylation. *Am J Pathol* 2000; 157: 1917-25.
 30. Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y, Takahashi Y, Fujita T, Nobuo-ka A, et al. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. *J Gastroenterol.* 2001 Feb; 36(2): 129-32.
 31. MacLean JE, Cohen E, Weinstein M. Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: a response to antiplasmin therapy. *Pediatrics.* 2002 Jun;109(6):1177-80.
 32. Lin WS, Hwang MS, Chung HT, Chu JJ, Lai MW, Yang JS, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: clinical analysis of nine cases. *Chang Gung Med J.* 2006; 29(5): 505-12.
 33. Bendayán I, Casaldaliga J, Castelló F, Miró LI. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital hearth disease. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 267-268.
 34. Sierra C, Calleja F, Picazo B, Martínez Valverde A. Protein-losing enteropathy secondary to Fontan procedure resolved after cardiac transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 229-230.
 35. Harms KK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1065-72.

Abdomen agudo quirúrgico

R. Espinosa Góngora, L. de Mingo Misena, J.C. Ollero Fresno

INTRODUCCIÓN

La expresión “abdomen agudo” indica la presencia de un cuadro de afectación abdominal de instauración brusca o insidiosa, que se caracteriza por una evolución rápida y consecuencias graves y que se manifiesta clínicamente con una semiología muy expresiva, cuyo síntoma más frecuente e importante es el dolor. Esta situación obliga a realizar un diagnóstico precoz, para poder llevar a cabo una terapéutica urgente, en la que la cuestión fundamental es la decisión de una intervención quirúrgica.

En los países desarrollados ingresan cada año una media de 4/1.000 niños menores de 12 años por un cuadro de dolor abdominal agudo⁽¹⁾. De estos pacientes alrededor del 50% precisan ser intervenidos por un abdomen agudo⁽¹⁾. La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo en la infancia⁽²⁾.

El objetivo fundamental en el abdomen agudo es el diagnóstico urgente para evitar complicaciones graves (peritonitis, pérdida intestinal, *shock* hipovolémico). La mayoría de los cuadros clínicos que provocan un abdomen agudo quirúrgico tienen una evolución rápida, por lo que presentan una alta morbilidad si no se lleva a cabo una intervención quirúrgica urgente. La realización de una historia clínica detallada y una exploración física adecuada nos proporcionará en muchas ocasiones más información que multitud de pruebas complementarias y son la llave para un correcto diagnóstico del abdomen agudo en el niño. El laboratorio, la radiología y, en especial, la ecografía abdominal, aportan datos fundamentales en el diagnóstico de un amplio grupo de procesos abdominales agudos en la infancia.

EVALUACIÓN Y MANEJO INICIAL DEL ABDOMEN AGUDO EN EL NIÑO

Historia clínica

Se basa en una recogida cuidadosa de datos, con especial análisis del dolor como síntoma principal⁽²⁾.

Edad

Al contrario que el adulto, las patologías agudas abdominales en el niño tienen relación con la edad del paciente. De esta forma es posible establecer grupos de procesos más frecuentes por edades. Resulta importante tener presente un esquema mental de las patologías más frecuentes, mientras

realizamos la historia clínica y exploramos al paciente, para poder establecer una relación entre los síntomas obtenidos y estos cuadros clínicos.

Sexo

Existen procesos quirúrgicos relacionados con el sexo del paciente. Debemos valorar la patología ovárica en la niña cuando se realiza un diagnóstico diferencial de dolor abdominal agudo. Un proceso relativamente frecuente es la torsión del ovario, que puede ocasionar la pérdida del mismo si no se realiza un diagnóstico correcto y se interviene precozmente.

Historia anterior

Se debe investigar la presencia de cuadros de dolor abdominal anteriores de características similares al actual. Debemos conocer si el paciente ha sufrido algún tipo de intervención quirúrgica anterior, que pudiera tener relación con un cuadro de abdomen agudo obstructivo, la existencia de un traumatismo abdominal previo al inicio del dolor, o la ingesta de algún tipo de medicación que pueda ser responsable del dolor abdominal.

Cuadro clínico

El síntoma más frecuente e importante del abdomen agudo es el **dolor abdominal**. El análisis del dolor resulta fundamental para poder realizar un diagnóstico adecuado. Existen tres tipos de dolor: visceral, parietal y referido. El dolor de tipo visceral tiene su origen a través de la distensión, la contracción de la pared muscular, la inflamación y la isquemia de las vísceras. El dolor de este tipo se suele referir en la línea media abdominal desde el epigastrio hasta el hipogastrio, en relación con las vísceras afectadas. En general es un dolor de difícil localización. El dolor parietal aparece al estimularse el peritoneo parietal. Es un dolor agudo, que se acentúa con los movimientos y la tos, y se localiza en una zona más precisa. El dolor referido se localiza en otra zona a distancia de la estructura o víscera afectada y esto es debido a que proviene del mismo dermatoma.

Es muy importante establecer la evolución del dolor, con especial interés en determinar el itinerario del mismo desde el inicio hasta el momento de realizar la historia clínica y exploración física, lo que nos ayudará a orientar el diagnós-

tico. Con frecuencia en la apendicitis aguda, el dolor inicialmente se refiere en la región periumbilical (dolor visceral), para posteriormente situarse en la fosa ilíaca derecha (dolor parietal). La irritación del diafragma, por el contenido purulento en las peritonitis o líquido procedente de una perforación intestinal, ocasiona dolor a distancia en el hombro (dolor referido).

También debemos valorar las características del dolor abdominal: cambios en la intensidad, relación postural y con los movimientos y la duración. La calidad del dolor también será importante para el diagnóstico. El dolor agudo desde el inicio es frecuente en las perforaciones intestinales, mientras que el dolor continuo y lacerante es más frecuente en los procesos inflamatorios, como el caso de una apendicitis aguda. En el abdomen agudo secundario a procesos obstructivos, el dolor es con frecuencia de tipo cólico y posteriormente, si existe sufrimiento intestinal (isquemia), el dolor será continuo.

En el caso de lactantes y niños pequeños es importante la información proporcionada por la madre, en cuanto a la existencia de signos indirectos como el llanto continuo, antecedentes previos, postura del paciente en la crisis de dolor. En los niños mayores es más fácil investigar las características del dolor y su localización, a través de la historia clínica realizada al paciente y la exploración física. Debemos interesarnos por la administración reciente de analgésicos y cualquier tipo de fármaco que pueda enmascarar el dolor y por lo tanto retrasar el diagnóstico.

Otros síntomas

Con frecuencia después del dolor es posible que se presenten vómitos o náuseas, que pueden ser secundarios a irritación peritoneal, oclusión intestinal, o por acción de sustancias tóxicas en procesos con más evolución. Es importante establecer las características del vómito, si contiene jugo gástrico, restos alimentarios, biliosos o fecaloides. Un vómito con contenido bilioso o fecaloide, debe hacernos sospechar la presencia de una causa orgánica y probablemente de un abdomen agudo de etiología obstructiva.

En general, en un abdomen agudo, el dolor suele preceder al vómito, sobre todo en aquellos de tipo inflamatorio. En los cuadros obstructivos el intervalo entre la aparición del dolor y los vómitos puede ayudar a situar el nivel de la oclusión, siendo más precoces en las obstrucciones altas.

Otros síntomas, como la fiebre, alteraciones del ritmo intestinal, síntomas urinarios, fecha de la última menstruación, deben ser valorados al realizar un diagnóstico diferencial. La temperatura no suele estar muy elevada en los cuadros inflamatorios inicialmente. La fiebre alta es más frecuente en las peritonitis primarias y en las adenitis mesentéricas.

Exploración física

Cuando realizamos una exploración abdominal para descartar un abdomen agudo en un niño, deberemos utilizar los ojos, oídos y manos. El examen físico junto con la historia y los exámenes de laboratorio y pruebas radiológicas son fundamentales para un correcto diagnóstico⁽²⁾.

El **aspecto general** del paciente sugiere la presencia de determinados procesos. Un paciente inmóvil en la cama, con los ojos hundidos, facies de dolor, sudor, palidez y con movimientos respiratorios superficiales nos lleva a sospechar una peritonitis. La presencia de movimiento intestinal a través de la pared abdominal nos indica la posibilidad de un cuadro de obstrucción intestinal. Por el contrario, un paciente con dificultad respiratoria, inquietud y dolor abdominal puede orientarnos hacia un diagnóstico de neumonía.

Inspección abdominal

Nos permite valorar la movilidad de la pared abdominal, coloración de la piel, la presencia de distensión, existencia de cicatrices y heridas recientes. No se debe olvidar inspeccionar la región inguinal para descartar la presencia de hernias.

Palpación abdominal

Antes de colocar nuestras manos sobre el abdomen del niño debemos asegurarnos de que estén calientes. Comenzaremos la exploración sobre la zona más alejada del área donde refiere el dolor, hasta llegar al final al punto más sensible. La palpación nos permitirá valorar las características de la pared abdominal, resistencia (defensa muscular), contractura refleja, que cuando es generalizada denominamos “abdomen en tabla” y es expresión de una peritonitis generalizada. Otro dato de interés será la presencia de masas palpables, indicativas de la existencia de tumores o procesos inflamatorios localizados (plastrón). La palpación nos indicará la presencia de dolor abdominal, sus características y localización.

Percusión abdominal

Además de situar el dolor, nos indicará la presencia de líquido o aire en la cavidad abdominal, resultando de especial interés en el caso del abdomen agudo de origen traumático, donde resulta importante valorar la presencia de un neumoperitoneo, o líquido libre (sangre o contenido intestinal).

Auscultación intestinal

Valorar la presencia de ruidos intestinales, su intensidad y frecuencia.

Tacto rectal

La mayoría de las veces resulta una maniobra excesivamente molesta para el paciente, por lo que resulta difícil interpretar el resultado de la misma. En cualquier caso la realizaremos siempre al final de la exploración física. Se valora el dolor y su localización, aunque informa más sobre la presencia de contenido fecal y sus características, existencia de sangre rectal (invaginaciones) y tumoraciones en el saco de Douglas (plastrón, hemoperitoneo, patología ovárica).

Estudios de laboratorio

La evaluación hematológica se limita inicialmente a un hemograma y fórmula leucocitaria que, cuando se encuentre alterada, nos indicará la presencia de un proceso infec-



FIGURA 1.
Niveles hidroaéreos en la obstrucción intestinal.



FIGURA 2.
Neumoperitoneo.

cioso o inflamatorio sin localizar el lugar de la patología⁽²⁾. Por otro lado, la ausencia de leucocitosis no excluye la existencia de un abdomen agudo quirúrgico. La cifra elevada de leucocitos en un paciente con mal estado general y dolor abdominal generalizado suele ser indicativa de una peritonitis. En ocasiones existe leucocitosis elevada sin una alteración importante del estado general y dolor en la fosa ilíaca derecha, que indica la presencia de una linfadenitis mesentérica. No obstante, éste es un diagnóstico que con frecuencia se realiza por ecografía o en el curso de una intervención de apendicectomía de urgencia.

En un segundo nivel se solicitan otros estudios de laboratorio como bilirrubina, amilasa, lipasa (sospecha de pancreatitis traumática o no), glucosa, transaminasas, parásitos en heces, gasometría y equilibrio ácido-base, proteína C reactiva y estudio de sedimento urinario. No olvidaremos realizar un estudio de coagulación, bien sea para el diagnóstico de procesos abdominales agudos secundarios a diátesis hemorrágicas, o para tener un control preoperatorio de estos parámetros.

El estudio de la orina puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de determinados procesos abdominales agudos. En ocasiones se encuentran alteraciones, secundarias a un cuadro de apendicitis aguda retrocecal o pélvica y también en litiasis renales y ureterales. La presencia de amilasa y lipasa indican la existencia de una pancreatitis aguda.

Radiología

Actualmente la ecografía abdominal se ha convertido en la prueba radiológica de más interés en el diagnóstico del abdomen agudo en pediatría, desplazando la radiografía simple de abdomen en el proceso diagnóstico⁽³⁾. Sin embargo, en ocasiones la radiografía de abdomen puede proporcionar una información muy importante en el diagnóstico de determinados procesos abdominales.

Rx de abdomen

La radiografía simple de abdomen se ha utilizado de forma habitual como prueba diagnóstica inicial en el abdomen agudo. Actualmente la ecografía abdominal sustituye en la mayoría de los casos a la radiografía, por sus mayores sensibilidad y especificidad a la hora de identificar la causa del abdomen agudo. En cualquier caso, la radiografía de abdomen puede administrar una información interesante en algunos procesos concretos. Son de interés la presencia de un apendicolito en el curso de un dolor agudo localizado en fosa ilíaca derecha, niveles hidroaéreos en cuadros obstructivos, litiasis urinaria, neumoperitoneo. Estos hallazgos, junto al cuadro clínico, pueden definir un diagnóstico⁽⁴⁾ (Figs. 1 y 2).

Ecografía abdominal

Esta técnica ha supuesto un gran avance en el diagnóstico del abdomen agudo en el niño. En el momento actual se ha convertido en una prueba de primer nivel. Permite realizar diagnósticos de apendicitis aguda, invaginación intestinal, malrotación intestinal, adenitis mesentérica, patología aguda ovárica, presencia de tumores, procesos inflamatorios y cuadros obstructivos⁽⁴⁾ (Fig. 3). Resulta de gran interés en el caso del abdomen agudo de origen traumático, donde es importante realizar un diagnóstico precoz y no movilizar al paciente. Permite visualizar la presencia de líquido libre intraabdominal (sangre, contenido intestinal, bilis) y medir el volumen aproximado. Se pueden diagnosticar lesiones de órganos macizos (bazo, hígado, riñón, páncreas) y realizar un seguimiento evolutivo de las lesiones. Las ventajas de la ecografía son la ausencia de radiación, no produce dolor, no se necesitan medios de contraste, es una prueba a pie de cama y en relación con otros métodos es relativamente barata. Tiene como inconveniente para su realización, la presencia de gas y la necesidad de una persona cualificada para su realización^(3,4).



FIGURA 3. Rotura esplénica.

TAC abdominal

No es una prueba que se deba realizar en un estudio inicial de abdomen agudo, salvo en pacientes con un trauma abdominal y estabilidad hemodinámica. En estos casos será de gran utilidad, permitiendo identificar lesiones en todos los órganos incluyendo las lesiones óseas. En ocasiones es útil para diagnosticar la presencia de abscesos en la cavidad abdominal y medirlos. En pacientes obesos proporciona mejor información que la ecografía en el diagnóstico de procesos inflamatorios.

PATOLOGÍA NEONATAL

El cuadro de abdomen agudo en el periodo neonatal supone un reto para el clínico por diferentes aspectos, no sólo por las características especiales de estos pacientes, que requieren cuidados y tratamientos específicos, o por la dificultad para obtener un diagnóstico, sino también por la necesidad en algunos casos de un manejo prenatal.

Este tipo de pacientes requieren una atención especial con una actitud terapéutica precoz, que prevalece en la mayoría de los casos sobre un diagnóstico certero. El neonato quirúrgico debe ser tratado en un centro especializado, por lo que será fundamental una actitud médica paliativa, que asegure las mejores condiciones para su traslado en caso de que sea necesario. Es de vital importancia evitar las pérdidas de calor, una fluidoterapia adecuada a la fisiología del neonato y un soporte respiratorio⁽⁵⁾. La utilización de una sonda nasogástrica suele ser de gran utilidad.

La mayoría de las causas de abdomen agudo en este periodo derivan de malformaciones congénitas y en muchas ocasiones va asociado a comorbilidad, sobre todo en niños pretérmino o de muy bajo peso⁽⁵⁾. A grandes rasgos el abdomen quirúrgico neonatal se puede manifestar fundamentalmente de dos formas: como un cuadro de peritonitis asociado en ocasiones a signos sépticos, o como un cuadro de obstrucción intestinal. La realización de una radiografía simple de abdomen es útil como una medida inicial de aproximación diagnóstica⁽⁵⁾.

TABLA I. Causas de abdomen agudo en RN y neonatos.

- Atresias y estenosis intestinales.
- Malrotación ontestinal.
- Íleo meconial.
- Aganglioniismo (*E. de Hirschsprung*).
- Enterocolitis necrotizante.

A continuación, se analizarán de forma resumida las entidades más frecuentes (Tabla I).

Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante es una causa frecuente de peritonitis en el periodo neonatal en ausencia de obstrucción. Ocurre aproximadamente en 1-3 de cada 1.000 recién nacidos vivos y en 5-10% de los neonatos con peso inferior a 1.000 g. Es la urgencia gastrointestinal más frecuente en una unidad de cuidados intensivos neonatales y aun en nuestros días, continúa siendo una enfermedad con altas tasas de mortalidad, cercanas al 30-50%^(6,7).

Afecta principalmente a neonatos prematuros o de bajo peso sometidos en ocasiones a situaciones de estrés (apnea y asfisia prolongada, exsanguinotransfusión, cateterismo de los vasos umbilicales, acidosis, hipotermia), que provocan un estado de hipoperfusión hística e isquemia intestinal en diferentes grados de gravedad. Las lesiones isquémicas de la pared intestinal permiten la colonización de gérmenes responsables del cuadro séptico. Estas lesiones pueden encontrarse a todo lo largo del tracto digestivo siendo el íleon terminal y el colon las regiones más frecuentemente afectadas.

No existen signos clínicos característicos o diagnósticos de enterocolitis necrotizante. Inicialmente el neonato presenta signos inespecíficos de sepsis e inestabilidad, a los que siguen otros síntomas gastrointestinales más específicos, como la distensión abdominal, rectorragia y vómitos⁽⁸⁾. Los estudios analíticos revelan el estado séptico del paciente, con neutropenia, trombocitopenia, coagulopatía y acidosis metabólica. El diagnóstico normalmente se confirma con la radiografía de abdomen, que suele mostrar alguno de estos patrones radiológicos: distensión de asas, neumatosis intestinal (que confirma el diagnóstico), gas en la vena porta, ascitis o neumoperitoneo^(4,5).

El tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible y consiste inicialmente en un tratamiento conservador: dieta absoluta, alimentación parenteral total, sonda nasogástrica, reposición hidroelectrolítica y antibioticoterapia de amplio espectro. No es fácil de determinar el momento adecuado para el tratamiento quirúrgico, pero las indicaciones clásicamente aceptadas son: perforación intestinal, deterioro clínico y analítico progresivo y asa fija persistente en la radiografía^(7,9). El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado, escogiendo la alternativa terapéutica más adecuada según el estado del paciente. La resección de las áreas intestinales necrosadas o perforadas con estomas derivativos, o la utilización de drenajes peritoneales percutáneos, son algunas de las alternativas.

El pronóstico de estos enfermos es grave, pues incluso los niños que superan el momento crítico de la cirugía están expuestos a complicaciones tardías como estenosis intestinales, síndrome de intestino corto por resección masiva y problemas de mala absorción intestinal.

Atresias intestinales y estenosis

La atresia es la causa de obstrucción intestinal congénita más frecuente. El término atresia se debe aplicar a la obstrucción completa de la luz intestinal y debe ser distinguido de la estenosis que produce una obstrucción incompleta. La clínica de presentación del cuadro obstructivo y las imágenes radiográficas dependerán del nivel de la obstrucción.

Obstrucción intestinal alta

Ocurre en atresias duodenales o yeyunales. Se manifiesta con vómitos precoces, que serán biliosos cuando la obstrucción se localice por debajo de la ampolla de Vater y a menudo no se acompañarán de distensión abdominal. En el periodo prenatal es característica la presencia de polihidramnios (Fig. 4). Las atresias duodenales coexisten frecuentemente con un páncreas anular y se asocia en muchos casos a otras malformaciones congénitas. El 30-60% de los pacientes presentan síndrome de Down⁽¹⁰⁾. En la radiografía se observa la imagen típica de doble burbuja (estómago y duodeno), teniendo que hacer un buen diagnóstico diferencial con la malrotación intestinal que ofrece un patrón similar. Las atresias yeyunales son resultado de trombosis mesentéricas intraútero y radiológicamente se observa asa intestinal proximal dilatada con silencio aéreo distal.

Obstrucción intestinal baja

Ocurre en atresias ileales y de colon aunque estas últimas son muy raras. Los vómitos son biliosos y, de inicio tardío acompañados de distensión abdominal e hiperperistaltismo. Se deben fundamentalmente a daño vascular mesentérico intraútero. El estudio radiológico muestra niveles obstructivos y asa dilatada preatrésica. Como es de suponer, en casi todos los casos hay una falta de eliminación de meconio en las primeras 24 horas de vida, aunque en las atresias duodenales puede haber eliminación meconial normal.

El estudio radiológico es decisivo y tanto la radiografía simple, como el tránsito o el enema opaco ayudan al juicio diagnóstico y al diagnóstico diferencial con otras entidades. El tratamiento es quirúrgico, restableciendo la continuidad intestinal.

Malrotación intestinal

Esta entidad es el resultado del fallo o la interrupción de la rotación y fijación peritoneal del intestino, que ocurre alrededor de la 10ª semana de vida intrauterina⁽¹¹⁾. El fallo en el retorno intestinal a la cavidad abdominal da lugar a alteraciones en la posición del mismo, que pueden producir como consecuencia dos situaciones patológicas: la obstrucción duodenal debida a bandas fibrosas que se forman y cruzan por delante del duodeno, o el vólvulo intestinal, que se produce como consecuencia de un pedículo mesentérico



FIGURA 4. Imagen de doble burbuja en la estenosis duodenal.

estrecho, que permita que el paquete intestinal gire sobre sí mismo con libertad.

Clínicamente la obstrucción duodenal se manifiesta con vómitos biliosos y distensión gástrica. La obstrucción puede aparecer de forma inmediata tras el nacimiento, o tardíamente en caso de obstrucción incompleta. En la radiografía de abdomen se podrá observar un patrón de obstrucción alta con doble burbuja, con escaso aire distal. El vólvulo intestinal es una complicación grave que puede suceder a cualquier edad. Se caracteriza por vómito biliar, distensión abdominal importante y signos de compromiso vascular como hematoquecia y *shock* grave e incluso la muerte.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante un tránsito intestinal que muestra alteraciones en la posición de la unión gastroduodenal y la imagen típica en “sacacorchos”. También se puede realizar un enema opaco que dibuja en muchos casos una posición anormal del colon⁽⁴⁻⁹⁾ (Fig. 5). El tratamiento es quirúrgico y en caso de vólvulo el pronóstico depende de una actuación precoz.

Íleo meconial

Consiste en la obstrucción intestinal intraluminal causada por la impactación de meconio espeso. En la mayoría de los casos se asocia a la fibrosis quística, que es una enfermedad con herencia autonómica recesiva, siendo el íleo meconial la primera manifestación en el 15% de los pacientes⁽¹²⁾.

El cuadro clínico se caracteriza por una obstrucción intestinal que se inicia en las primeras 24-48 horas de vida, con vómitos biliosos, distensión abdominal, falta de eliminación de meconio y en ocasiones palpación de asas intestinales. Es importante ante este cuadro clínico establecer un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Hirschsprung. Los estudios radiológicos son esenciales para establecer el diagnóstico. En la radiografía simple de abdomen, aunque no exis-



FIGURA 5.
Malrotación
intestinal.

ten imágenes patognomónicas de la enfermedad, se podrá apreciar un patrón obstructivo con dilatación de asas, e imágenes en “miga de pan” o “vidrio esmerilado”, resultado de la mezcla de aire y meconio. La prueba radiológica más útil es el enema opaco con gastrografín que dibujará un colon pequeño sin usar, y además ayudará al diagnóstico diferencial con la enfermedad de Hirschsprung⁽¹²⁾. Ante la sospecha de íleo meconial hay que realizar el test del sudor y estudiar los valores de tripsina en sangre para descartar una fibrosis quística.

El tratamiento inicial ante un íleo meconial no complicado consiste en intentar evacuar el meconio anormal y aliviar la obstrucción con la administración de enemas de gastrografín (solución hiperosmolar) o de N-acetilcisteína, realizando una adecuada reposición hidroelectrolítica⁽¹³⁾. Cuando el tratamiento médico fracase será necesaria una intervención quirúrgica.

En ocasiones el íleo meconial puede complicarse y evolucionar hacia el vólvulo, la atresia o la perforación intestinal. En estos casos habrá que abordar el problema de forma quirúrgica.

Enfermedad de Hirschsprung

Se caracteriza por la ausencia congénita de las células ganglionares parietales del sistema nervioso entérico parasimpático, en una longitud variable del intestino distal, que ocasiona una obstrucción intestinal funcional, secundaria a la disminución de la motilidad del segmento afectado. Aparece en 1 de cada 5.000 recién nacidos vivos y se asocia a otras anomalías en un 20% de los enfermos, tales como síndrome de Down, MEN tipo II, trisomía 18, síndrome de Waardenburg, enfermedad de von Recklinghausen, síndrome de Ondina, anomalías cardiovasculares, genitourinarias, gastrointestinales y otras^(14,15). El segmento intestinal más frecuentemente afectado es el rectosigma.

Las primeras manifestaciones clínicas normalmente se presentan en el periodo neonatal con el retraso en la elimi-

nación de meconio. Cuando la obstrucción intestinal es completa, aparecerán los síntomas típicos de cualquier obstrucción intestinal baja y, en algunos casos, el cuadro obstructivo puede evolucionar y complicarse con la instauración de una enterocolitis provocada por la retención fecal con consecuencias graves⁽¹⁶⁾.

La radiografía de abdomen refleja el cuadro obstructivo bajo con ausencia de gas rectal. El enema opaco con bario diluido o gastrografín nos puede esclarecer el diagnóstico, observándose los signos típicos: imagen en embudo con el segmento agangliónico estrecho, zona de transición y dilatación del intestino proximal. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de una biopsia rectal que demuestra la hipertrofia de las fibras nerviosas acetilcolinesterasa positivas con ausencia de células ganglionares.

El tratamiento inicial en el neonato es evitar la obstrucción completa mediante sonda rectal y enemas de limpieza. Una vez conseguida la descompresión intestinal, muchos pacientes se pueden manejar de forma conservadora con un programa de enemas, para realizar la reparación quirúrgica definitiva en un sólo tiempo. Se han descrito numerosas técnicas quirúrgicas para extirpar el segmento agangliónico y restablecer la continuidad del intestino sano con el ano. En la actualidad se han desarrollado procedimientos de abordaje transanal o asistidos con laparoscopia que son menos agresivos que las técnicas clásicas. Cuando el paciente sufre una obstrucción intestinal completa de difícil manejo, la derivación intestinal mediante ileostomía o colostomía, sigue siendo el tratamiento de elección que mejora la situación del niño, para posteriormente realizar el descenso del intestino sano en un segundo tiempo quirúrgico.

PATOLOGÍA DEL LACTANTE

Consideraremos lactante al niño con edades comprendidas entre el primer mes de vida y el año. En este periodo las causas más frecuentes de dolor abdominal agudo son médicas (gastroenteritis, cólico del lactante). Además, el cuadro clínico abdominal se caracteriza por dos síntomas constantes e inespecíficos: vómitos y dolor abdominal de difícil localización. Estas consideraciones hacen difícil un correcto diagnóstico diferencial sin pruebas complementarias. Las causas potencialmente quirúrgicas más frecuentes en este grupo de edad son: la invaginación intestinal, la hernia incarcerada, el vólvulo, la malrotación intestinal y la enfermedad de Hirschsprung (Tabla II).

Invaginación intestinal

La invaginación intestinal es un proceso patológico que causa frecuentemente obstrucción intestinal en lactantes y preescolares, y consiste en la introducción de una porción de intestino proximal en el interior del intestino inmediatamente distal por la actividad peristáltica. Aunque puede suceder a cualquier edad, la mayor incidencia ocurre en niños menores de un año con un predominio masculino. Existen varios tipos dependiendo de las porciones de intestino afecto: ileocólica (la más frecuente), ileoileocólica, ileoileal y colocólica.

TABLA II. Causas de abdomen agudo en lactantes.

- Invaginación intestinal.
- Hernia inguinal incarcerada.
- Malrotación intestinal.
- E. de Hirschsprung.

Aunque en la mayoría de las ocasiones se trata de un proceso idiopático sin causa anatómica aparente, en aproximadamente en un 5% de los casos podemos identificar alguna anomalía que actúa como cabeza de la invaginación⁽¹⁷⁾. Entre los procesos patológicos que pueden inducir una invaginación se encuentran: el divertículo de Meckel, pólipos intestinales, linfomas, cuerpos extraños, duplicaciones intestinales, hematomas en una púrpura de Shönlein-Henoch y otros. En muchas ocasiones actúan como cabeza de la invaginación adenopatías mesentéricas o placas de Peyer inflamadas, que son secundarios a procesos infecciosos de la vía aérea o gastroenteritis.

El cuadro clínico característico comienza de forma brusca en un niño previamente sano, que sufre crisis intermitentes de dolor abdominal intenso, con llanto y movimientos de flexión de las extremidades inferiores. Posteriormente el dolor se acompañará de vómitos que comenzarán siendo alimentarios y, después, biliosos. Si el cuadro evoluciona, el asa intestinal invaginada sufrirá trastornos circulatorios, dando lugar a lesiones isquémicas que se traducen la expulsión de sangre y moco a través del ano, “heces en jalea de gresella”. El grado de gravedad de la obstrucción intestinal depende del tiempo de evolución del cuadro. La tríada clásica de dolor abdominal, rectorragia y masa palpable cada vez es menos frecuente en la práctica clínica, debido sobre todo al diagnóstico precoz de la enfermedad. Al explorar el abdomen, éste resultará doloroso en la región afectada y en ocasiones es posible palpar la masa típica de la invaginación. Al practicar el tacto rectal podemos comprobar el dedo de guante manchado de sangre y cuando la invaginación es muy extensa puede llegar a ser palpable o incluso prolapsarse a través del ano. El diagnóstico se confirma por medio de la ecografía, visualizándose la invaginación en forma de imagen en “donuts” o diana⁽¹⁸⁾.

El tratamiento consiste en la reducción de la invaginación, siempre que sea posible, mediante técnicas incruentas de presión hidrostática o neumática. Se puede practicar enema de aire con visión radiológica directa, comprobando la reducción de la invaginación al pasar el aire al intestino delgado. En la actualidad, se prefiere la reducción hidrostática, mediante la aplicación de enema de suero fisiológico bajo control ecográfico, porque tiene como ventaja evitar la radiación del paciente^(18,19). Estas técnicas están contraindicadas en caso de obstrucción intestinal evolucionada, perforación o peritonitis, hemorragia abundante o mal estado general del niño⁽¹⁸⁾. Cuando tras varios intentos de reducción ésta no se consigue, o cuando estén contraindicadas las técnicas de reducción hidrostática o neumática, será necesario intervenir quirúrgicamente al paciente. La operación consiste en la reducción manual de la invaginación, apendicec-

tomía y resección intestinal si fuera necesario en caso de intestino no viable.

Hernia inguinal incarcerada

La hernia inguinal se encuentra entre los trastornos congénitos más comunes en la edad pediátrica. La incarceración se produce en el 12% de las hernias y el 70% de ellas ocurre en el primer año de vida⁽²⁰⁾. La hernia inguinal incarcerada se presenta cuando el contenido del saco herniario (generalmente, intestino en los niños y el ovario, la trompa o el intestino en las niñas) queda atrapado en el orificio inguinal interno y no es posible su reducción. Si el proceso avanza, se produce alteración del retorno venoso y disminución de la presión de perfusión arterial, que conducen a la gangrena y necrosis de los órganos atrapados. La hernia incarcerada se presenta de manera brusca y cursa con irritabilidad, dolor abdominal y, ocasionalmente, vómitos. Se palpa una masa inguinal dura, no reductible. Si el cuadro avanza hacia la obstrucción, los vómitos se harán biliosos o incluso fecaloides y el estado general empeorará. La masa inguinal se torna muy dolorosa y puede aparecer edema y eritema en la piel que la cubre.

La mayoría de las hernias inguinales incarceradas pueden reducirse manualmente con una compresión suave y mantenida, pudiendo recurrir a la sedación del paciente si fuera necesario. Si no se consigue la reducción es necesario intervenir de urgencia, valorando siempre la viabilidad del contenido del saco. Si la hernia se redujo manualmente, se deberá proceder a la reparación quirúrgica en 48 horas para permitir que el edema tisular disminuya y evitar recidivas.

Otras causas de obstrucción intestinal en el lactante

Los pacientes afectados de enfermedad de Hirschsprung que no se diagnostican durante el periodo neonatal sufren episodios de estreñimiento persistente y recurrente de difícil control, que pueden evolucionar a un cuadro obstructivo. En ocasiones la obstrucción puede resolverse con la aplicación de enemas, pero el episodio recurre en un corto periodo de tiempo. Ante un lactante de estas características es obligado descartar la enfermedad de Hirschsprung mediante biopsia rectal por succión, enema opaco y manometría ano-rectal.

La malrotación intestinal, como se explicó anteriormente en este capítulo, puede desencadenar una obstrucción duodenal, como consecuencia de las bandas fibrosas que se forman entre el ciego malrotado y el retroperitoneo (bandas de Ladd), que cruzan por delante del duodeno. El cuadro clínico puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en neonatos y lactantes. Se manifiesta con vómitos y distensión gástrica.

PATOLOGÍA DEL PREESCOLAR Y ESCOLAR

Como sucedía con el lactante, la mayoría de las causas que provocan un abdomen agudo a estas edades no son quirúrgicas (gastroenteritis, estreñimiento, adenitis mesentérica, infección urinaria). En general, en el niño pequeño existen una serie de peculiaridades que pueden dificultar el esclarecimiento diagnóstico, como son: a) el escaso desarrollo de la cavidad pélvica hace que órganos como la vejiga

TABLA III. Causas de abdomen agudo en preescolares y escolares.

- Apendicitis aguda.
- Divertículo de Meckel.
- Adenitis mesentérica.
- Patología ovárica.
- Patología urológica.

ga y los ovarios sean abdominales, por ello su patología aguda puede desencadenar un cuadro de abdomen agudo; b) los pacientes de esta edad carecen de la protección del epiplón mayor ante procesos inflamatorios y perforaciones por su escaso desarrollo; y c) el pequeño tamaño del abdomen hace todavía difícil la localización del dolor de manera precisa (Tabla III).

Apendicitis aguda

La apendicitis es la causa que con mayor frecuencia provoca un cuadro de abdomen agudo quirúrgico en la infancia. Se debe a la obstrucción luminal del apéndice, en muchas ocasiones causada por un coprolito, originando cambios vasculares, distensión y sobrecrecimiento bacteriano, que derivan en necrosis y perforación. Este proceso evolutivo dará lugar a los diferentes estadios clinicopatológicos: apendicitis simple, flemonosa, gangrenosa y perforada.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal, vómitos, anorexia, fiebre y leucocitosis con desviación a la izquierda. El dolor generalmente es el síntoma inicial, comienza de forma difusa, periumbilical o epigástricamente para después localizarse en fosa ilíaca derecha aumentando de intensidad. Los vómitos en la mayoría de los casos aparecen después del dolor y son generalmente de contenido alimentario. La crisis apendicular suele acompañarse de fiebre moderada de 37,5-38°C, pero puede elevarse incluso hasta 40°C en caso de perforación y peritonitis.

Es importante realizar una exploración cuidadosa del abdomen que no sólo nos determinará el diagnóstico, sino también el estadio evolutivo de la enfermedad. El abdomen será doloroso a la palpación de forma localizada en la fosa ilíaca derecha, con defensa muscular a este nivel. Conforme avanza el cuadro se añadirán otros signos de irritación peritoneal, que aumentarán de intensidad según el tiempo de evolución. También es de gran ayuda el tacto rectal para identificar formas pélvicas y plastrones apendiculares de difícil palpación por vía abdominal. En casos avanzados se verá afectado el estado general del paciente y en la exploración física hallaremos signos de gravedad: fiebre alta, vientre en tabla con dolor generalizado, distensión abdominal o disminución de los ruidos abdominales.

Las localizaciones del apéndice son múltiples y en los casos de localización pélvica o retrocecal el cuadro clínico puede presentarse con algunas peculiaridades que pueden dificultar el diagnóstico:

- Apendicitis retrocecal: en estos casos el dolor suele ser de presentación tardía y de menor intensidad, al estar el apén-

dice protegido por el ciego. A la exploración, el punto más doloroso puede estar desplazado hacia el hipocondrio derecho y en muchas ocasiones no se acompañará de defensa muscular. En estos casos es útil explorar al paciente en decúbito lateral izquierdo aumentando la intensidad del dolor al presionar sobre la fosa ilíaca derecha.

- Apendicitis pélvicas: es frecuente que en estas circunstancias se produzca irritación de estructuras a este nivel que se traduzca la aparición de síntomas miccionales como la disuria, o incluso diarrea por irritación del sigma.

Desde el punto de vista analítico, el hallazgo habitual es la leucocitosis moderada con desviación a la izquierda, aunque en algunos casos la fórmula leucocitaria puede llegar a ser normal o incluso leucopénica⁽²¹⁾.

El estudio con radiografía de abdomen puede ser normal o aportar signos de sospecha de apendicitis como son: escoliosis antiálgica, distribución anormal del aire intestinal con silencio a nivel de fosa ilíaca derecha, asa centinela, borramiento de la línea del psoas, líquido libre intraperitoneal o visualización de apendicolito. La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica que se encuentra cada vez más en auge en la edad pediátrica⁽²²⁾. La ecografía nos puede aclarar el diagnóstico cuando el radiólogo consigue visualizar y medir el apéndice. Cuando esto no es posible, existen otros signos ecográficos que nos ayudan a orientar nuestra actitud hacia una apendicitis como son: la presencia de líquido libre, la disminución de la motilidad intestinal en fosa ilíaca derecha, o la visualización de un plastrón inflamatorio. Además, puede ayudar al diagnóstico diferencial con otras patologías que también producen un cuadro similar de dolor. Es importante tener en cuenta que existen un gran número de procesos patológicos que pueden confundirse con una apendicitis aguda. Entre las patologías con las que hay que realizar un adecuado diagnóstico diferencial se encuentran:

- Adenitis mesentérica
- Divertículo de Meckel
- Torsión de ovario o rotura de quiste ovárico
- Gastroenteritis aguda
- Procesos urológicos
- Neumonía basal del lado derecho
- Faringoamigdalitis

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del apéndice (apendicectomía) y antibioticoterapia para gérmenes aerobios y anaerobios⁽²¹⁾.

Adenitis mesentérica

Consiste en el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mesentéricos en respuesta a un proceso infeccioso. Frecuentemente en los niños viene relacionado con una infección de las vías respiratorias. El dolor abdominal frecuentemente se localiza en la fosa ilíaca derecha, aunque suele ser de menor intensidad que en la apendicitis y generalmente no se acompaña de defensa muscular. La fórmula leucocitaria estará alterada con una marcada leucocitosis. El diagnóstico es ecográfico, visualizándose las adenopatías como nódulos mesentéricos⁽³⁾.

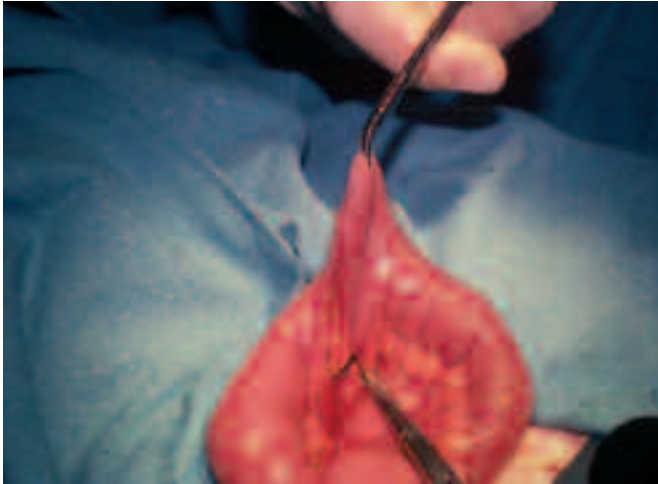


FIGURA 6. Divertículo de Meckel.

Divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel es el resultado de la falta de regresión completa del conducto onfalomesentérico que ocurre entre la quinta y séptima semanas de vida fetal. Se localiza a 50-75 cm de la válvula ileocecal en posición antimesentérica. Está presente en aproximadamente el 1 a 2% de la población general. A menudo presenta tejido gástrico o pancreático heterotópico que es el responsable de alguno de sus síntomas⁽²³⁾.

La sintomatología aparece cuando ocurre alguna complicación y entre los principales cuadros clínicos que producen se encuentran la obstrucción intestinal, la hemorragia digestiva baja y la inflamación o diverticulitis. La obstrucción intestinal es consecuencia de una invaginación, en donde el divertículo actúa como punto guía o, aunque menos frecuente, de un vólvulo intestinal ocasionado al girar los intestinos alrededor de remanentes vitelinos o bridas, que unen el divertículo a la pared abdominal. La hemorragia digestiva es el resultado de la ulceración de la mucosa intestinal ocasionada por el ácido o la pepsina que libera la mucosa ectópica. Lo habitual es que se trate de pequeñas hemorragias episódicas, aunque también puede ocasionar una hemorragia masiva. La inflamación diverticular ofrece un cuadro clínico similar al de la apendicitis, con dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, fiebre, vómitos y leucocitosis. En estos casos es difícil establecer diferencias y la mayoría de los pacientes se intervienen con el diagnóstico de apendicitis.

El diagnóstico se realiza mediante gammagrafía con Tc99m pertechnetato que se fija a la mucosa gástrica, pero esta prueba presenta muchos falsos positivos y negativos. El tratamiento consiste en la resección del divertículo (Fig. 6).

Torsión ovárica

La torsión de ovario es un cuadro poco frecuente en la edad pediátrica pero debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo dolor abdominal agudo en las niñas. El aumento de volumen de los ovarios ocasionado por quistes anexiales (funcionales o neoplásicos) es propenso a la tor-

sión. Cuando se produce la torsión se altera el aporte sanguíneo a la gónada lo que provoca necrosis⁽²⁴⁾.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor intenso en el cuadrante inferior del abdomen, vómitos y masa palpable en algunos casos. El diagnóstico se realiza mediante ecografía que visualizará un ovario aumentado de tamaño y con signos de sufrimiento en su interior⁽³⁾. Es frecuente que la torsión aguda del ovario derecho simule apendicitis y el diagnóstico se obtenga durante la intervención quirúrgica. El tratamiento debe ser quirúrgico y con la mayor brevedad posible. Consiste en la detorsión de la gónada y ooforectomía en caso de que el órgano no sea viable. Se realizarán biopsias si existe una masa anexial sospechosa de neoplasia.

Patología urológica

La patología urológica puede ocasionar cuadros de abdomen agudo que resulten difíciles de diagnosticar en la edad pediátrica. Destacaremos muy brevemente los de mayor interés.

- Litiasis: La presencia de cálculos en la vía urinaria puede ocasionar cuadros de dolor abdominal agudo cuando obstruyen el paso de la orina, o cuando originan infección.
- Infección del tracto urinario: tanto las infecciones altas (pielonefritis) como las bajas (cistitis o uretritis) ocasionan dolor referido al abdomen en múltiples ocasiones. La pielonefritis se acompañará de afectación del estado general, fiebre alta y dolor intenso con la puñopercusión. El diagnóstico se realiza mediante ecografía y análisis urinario. Las cistitis o uretritis se acompañarán de los síntomas miccionales típicos, dolor en hipogastrio y alteración en el sistemático de orina.
- Escroto agudo: la torsión testicular, además de dolor testicular intenso y reacción escrotal, produce en la mayoría de los casos dolor abdominal referido al cuadrante inferior del lado afectado, mal estado general y vómitos.

RESUMEN

El término “abdomen agudo” indica la presencia de un cuadro de afectación abdominal, de instauración brusca ó insidiosa, que se caracteriza por una evolución rápida y consecuencias graves y se manifiesta clínicamente con una semiología muy expresiva, siendo el síntoma más frecuente e importante el dolor. Esta situación obliga a realizar un diagnóstico precoz para poder llevar a cabo una terapéutica urgente en la que la cuestión fundamental es la decisión de una intervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. *Pediatrics* 2005; 116 (1): 46-50.
2. Acute abdomen. *Semin Pediatr Surg* 1997 May; 6 (2).
3. Petit P, Pacros J. Role of ultrasound in children with emergency gastrointestinal diseases. *J Radiol* 2001; 82 (6 Pt 2): 764-78.

4. Carty HML. Paediatric emergencies: non-traumatic abdominal emergencies. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2835-48.
5. de la Hunt MN. The acute abdomen in the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2006; 11: 191-197.
6. Pokorny WJ, García-Prats JA, Barry YN. Necrotising enterocolitis: incident, operative care and outcome. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 1149-54.
7. Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotising enterocolitis by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg.* 2005; 241: 984-9.
8. Kanto JR WP, Hunter JE, Stoll BS. Recognition and medical management of necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21: 335-46.
9. Rees Cm, Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:152-5.
10. Akhtar J, Guiney EJ. Congenital duodenal obstruction. *Br J Surg.* 1992; 79: 133-5.
11. Dott NM. Anomalies of intestinal rotation: their embryology and surgical aspects with report of 5 cases. *Br J Surg.* 1923; 11: 251-86.
12. Diller B, Groff MD. Enfermedad meconial. Ashcraft KW, editor. *Cirugía Pediátrica.* México: Interamericana; 2003. p.460-7.
13. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, Kotter M, Brissean GF, Borowitz DS, et al. New strategies in non operative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 760-4.
14. Puri P, Shinhai T. Pathogenesis of Hirschsprung's disease and its variants: recent progress. *Semin Pediatr Surg.* 2004; 13:18-24.
15. Holschneider A, Ure BM. Enfermedad de Hirschsprung. Ashcraft KW, editor. *Cirugía Pediátrica.* México: Interamericana; 2003. p.479-99.
16. Vieten D. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004; 13: 263-272.
17. Navarro O, Daneman A. Intussusception Part 3: diagnosis and management of those with an identifiable or predisposing cause and those that reduce spontaneously. *Pediatr Radiol.* 2004; 34: 305-12.
18. Del-Pozo G, Albillos JC, Tejedor D, Calero R, Rasero M, de-la-Calle U, López-Pacheco U. Intussusception in children: Current concepts in diagnosis and enema reduction. *Radiographics.* 1999; 19: 299-319.
19. Sanz N, Sánchez M, García Aroca J, Taoubek K, García C, Rollán V. Invaginación intestinal: neumoenema versus enema de bario. *Cir Pediatr.* 1996; 9: 21-4.
20. Stephens BJ, Rice WT, Koucky CJ, Gruenberg JC. Optimal timing of elective indirect inguinal hernia repair in healthy children: clinical considerations for improved outcome. *World J Surg.* 1992; 16: 952-6.
21. Álvarez M, Sanz N, Cortés M. Estudio prospectivo de 288 apendicitis en la infancia: características en los niños menores de 5 años. *An Esp Pediatr.* 1997; 46: 351-6.
22. Rosendahl K, Auckland SM, Fosse K. Imaging strategies in children with suspected appendicitis. *Eur Radiol.* 2004; 14 suppl 4: L138-45.
23. St-Vil D, Brandt ML, Panic S, et al. Meckel's diverticulum in children: a 20 years review. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 1289-92.
24. Brant ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14: 74-85.

Esófago y estómago

3.1.1 Anomalías congénitas de esófago y estómago

J. Elías Pollina

La anomalía congénita de esófago y estómago más frecuente es la atresia de esófago con fístula traqueoesofágica. La hendidura laringo-tráqueo-esofágica, las duplicaciones tanto esofágicas como gástricas, la membrana gástrica antral, la atresia pilórica, el vólvulo gástrico y la microgastria son malformaciones congénitas muy poco frecuentes. Todas ellas requerirán un diagnóstico y un tratamiento quirúrgico precoces.

ATRESIA DE ESÓFAGO

Introducción

La atresia de esófago (AE) es una malformación congénita en la que falta parte de la porción media del esófago. Su incidencia en Europa, según el grupo de trabajo de la EURO-CAT, es de 1/3.500 recién nacidos vivos aproximadamente⁽¹⁾, afectando por igual a ambos sexos. Si los padres tienen un hijo con AE, el riesgo para un segundo hijo es de entre el 0,5% y el 2%. En 1953, Gross⁽²⁾ hizo una clasificación de las AE en relación con la presencia o ausencia de fístula traqueoesofágica (FTE) y su localización (Fig. 1):

- *Grupo A*: AE sin fístula, que representa aproximadamente un 6% de los casos. Se asocia siempre a cabos esofágicos muy separados (*long gap*).
- *Grupo B*: AE con FTE proximal (2%).
- *Grupo C*: AE con FTE al bolsón distal, que es la que presentan la mayoría de los pacientes (85%).
- *Grupo D*: AE con fístulas proximal y distal (4%).
- *Grupo E*: FTE sin AE, llamada "fístula en H" (3%).
- *Grupo F*: que incluye la estenosis congénita del esófago.

La clásica clasificación de Gross tiene implicaciones anatómicas que pueden condicionar el tratamiento quirúrgico, como la existencia de *long gap*, de fístula doble, de fístula sin atresia, etc., aunque para la valoración del pronóstico se utilizan otras clasificaciones posteriores. Los porcentajes relativos son aproximados y varían de una serie a otra.

Embriología

El decimonoveno día de gestación, el intestino anterior está representado por un tubo monocelular que va de faringe a estómago. En este momento la cara ventral del intesti-

no empieza a engrosarse y forma un surco recubierto de epitelio cilíndrico estratificado y ciliado que será la futura mucosa respiratoria. La separación del intestino dorsal (futuro esófago) y del ventral (futura tráquea) se hace partiendo de la carina y se extiende en dirección ascendente. Al vigesimosexto día las dos estructuras están completamente separadas hasta la laringe. Parece que cualquier interrupción en tal proceso daría lugar a la FTE, mientras que los hechos que producirán la AE deben ocurrir antes del 32º día de gestación. Para explicar la presencia de AE hay múltiples teorías embriológicas, cuyo interés es sólo histórico, sin que ninguna de ellas haya sido confirmada en la actualidad. Según estudios experimentales⁽³⁾, parece que la AE sería el resultado de aberraciones en la diferenciación celular y la apoptosis. Ésta debería ocurrir en un lugar y tiempo exactos en la región del septo traqueoesofágico, para el normal desarrollo y separación de la tráquea y el esófago.

Clínica

En el 35% de los pacientes con FTE distal y en el 95% de los pacientes sin fístula distal hay polihidramnios. La AE se asocia a una mayor incidencia de prematuridad y el 50% pueden tener malformaciones asociadas, en general cardíacas (persistencia del conducto arterioso, CIA, CIV, tetralogía de Fallot, coartación aórtica) urinarias, gastrointestinales y esqueléticas (alteraciones vertebrales, anomalías costales). Entre un 5 y un 7% de estos pacientes tienen una cromosomopatía (las más frecuentes la trisomía 18 y la 21). En el caso del síndrome de Down es frecuente la asociación de atresia duodenal, cardiopatía congénita y enfermedad de Hirschsprung concomitantes. En general cuanto menor es el peso del recién nacido, más malformaciones asociadas suele presentar.

Es probable que el primer síntoma sea la sialorrea excesiva. Con la alimentación oral el recién nacido tose, se ahoga, regurgita el alimento y se pone cianótico. Progresivamente presenta insuficiencia respiratoria agravada, según el grosor de la fístula T-E distal, con abundantísima aireación intestinal. En los raros casos de FTE sin AE (*grupo E de Gross*) el paciente puede deglutir el alimento, no hay sialorrea, pero tiene accesos de tos cuando come, presenta aspiraciones fre-

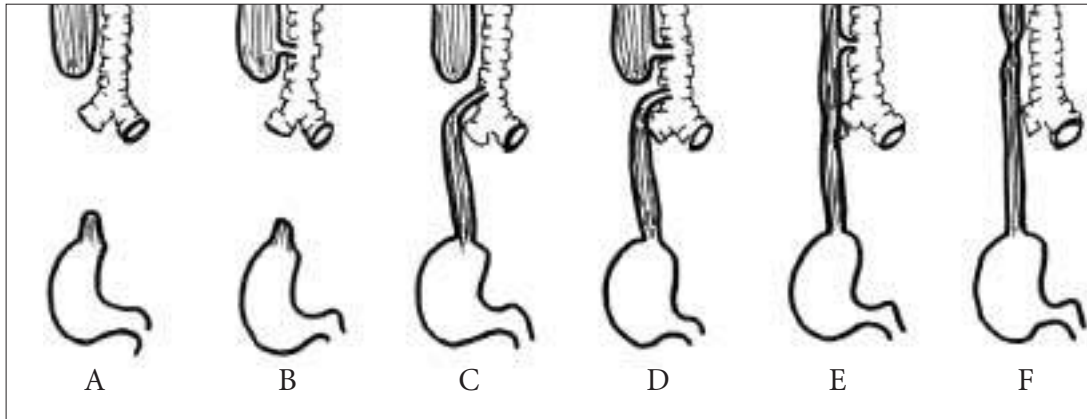


FIGURA 1. Clasificación anatómica de las atresias de esófago.

cuentas con neumonías de repetición y puede tener también distensión abdominal por aumento del gas intestinal. El diagnóstico en estos casos se confirma mediante un esofagograma o por broncoscopia.

Anomalías asociadas

Casi la mitad de las AE presentan anomalías congénitas asociadas, algunas de las cuales son importantes y pueden influir en el pronóstico del paciente. En la actualidad, las malformaciones cardíacas graves son las que van a influir de forma más significativa en el pronóstico vital de estos pacientes, mucho más que la prematuridad, el bajo peso u otras malformaciones por sí solas⁽⁴⁾. Estas anomalías son tres veces más frecuentes en los recién nacidos de menos de 2.000 g que en los de más de 2.500 g. En 1973 Orvan describió la asociación VATER⁽⁵⁾: defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica con atresia de esófago, displasia radial y renal. Posteriormente se ha empleado el acrónimo VACTER, por las anomalías cardíacas asociadas, que en realidad suelen ser las más importantes para el pronóstico vital del paciente. En la actualidad se ha ampliado con la asociación de anomalías en las extrемidades VACTERE (o VACTERL, por limb en inglés). Los pacientes con la asociación VACTERE tienen un bolsón proximal más alto, más complicaciones y por lo tanto una tasa de mortalidad también mayor. La detección de cualquiera de estas anomalías asociadas obliga a sospechar la presencia de las demás e intentar diagnosticarlas. Recientemente se ha publicado el primer caso de asociación VACTERL con la MURCS (aplasia mulleriana, aplasia renal, displasia de somitas cervicotorácicos)⁽⁶⁾.

Otras anomalías asociadas la forman el acróstico CHARGE (coloboma, cardiopatía congénita -heart-, atresia de coana, retraso mental, hipoplasia genital y alteraciones del oído -ear) que se dan en un 2% de las AE.

Diagnóstico

La ecografía fetal puede mostrar polihidramnios, combinado con la falta de demostración del estómago o un esófago proximal dilatado. Si se observan las anomalías asociadas de la combinación VACTERL, hay que buscar detenidamente la posibilidad de una AE.

En el recién nacido es obligatorio el paso de una sonda del 10-12 Fr hasta estómago que, si se queda detenida a menos de 12 cm, será sospechoso de AE. Sondas de menor calibre pueden quedar arrolladas en el bolsón superior y dar la falsa sensación de haber pasado a estómago o, por el contrario, dar una falsa imagen radiológica de “bolsón superior”, en un paciente normal. Ante la duda, la práctica de una RX confirmará la posición de la sonda y además permitirá ver si hay abundante gas en estómago, lo que indicaría la presencia de una FTE. Un abdomen sin gas sugerirá una AE sin FTE (*grupo A de Gross*) y mucho gas en estómago, pero sin aireación de las asas del intestino delgado, hará sospechar la asociación de una atresia duodenal acompañante (se ven dos burbujas de aire, una correspondiente al estómago y otra a la primera-segunda porciones duodenales, “*signo de la doble burbuja*”). Los pulmones pueden ser normales o mostrar neumonía o atelectasia, dependiendo de las horas de evolución. Es importante reparar en la imagen cardíaca, dada la frecuencia de cardiopatías congénitas acompañantes, que son en gran parte responsables del pronóstico. Para el cirujano tiene además importancia saber si existe un arco aórtico derecho, que dificultará el acceso quirúrgico. Esto hará que, en este caso, se plantee el acceso por una toracotomía del lado izquierdo.

No está indicada la administración de contraste baritado, dado el riesgo de aspiración.

En la FTE sin AE, ésta puede ponerse de manifiesto mediante un esofagograma o, mejor, con un vídeo-esofagograma realizado en decúbito prono con inyección del contraste hidrosoluble a través de una sonda. A veces, aunque no se aprecie la FTE, se observa una zona de peristalsis esofágica anormal, justo en el lugar de asiento de la FTE. En caso de duda habrá que recurrir a la broncoscopia y a la esofagoscopia, que deberán ser muy meticulosas, ya que puede ser difícil objetivar la fistula.

Planteamiento prequirúrgico

1. Confirmar el diagnóstico y tipo de la anomalía.
2. Valorar el estado pulmonar. Tratamiento de los trastornos pulmonares y prevención de la contaminación traqueal.
3. Descartar otras anomalías asociadas y tratar los problemas más importantes que puedan surgir.

Hay que procurar atender al paciente con la cabeza elevada y el tórax y abdomen incorporados a unos 30° de inclinación y dejar una sonda introducida hasta el bolsón esofágico superior conectada a una aspiración continua (sonda tipo “reprogle”) para prevenir la aspiración del contenido del bolsón a los pulmones. Esta posición además minimiza la cantidad de reflujo gastroesofágico hacia tráquea a través de la FTE.

Hay que administrar protección antibiótica, según la pauta del hospital (en general, ampicilina y gentamicina).

Si el paciente presenta insuficiencia cardiaca congestiva, cianosis, cardiomegalia o un soplo importante, debe ser sometido a un estudio cardiológico detenido. Las malformaciones cardíacas son un riesgo vital más importante que la AE y son una de las alteraciones concomitantes que más pueden ensombrecer el pronóstico vital del paciente.

El síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática es un problema particularmente difícil en estos pacientes, ya que requiere asistencia ventilatoria mecánica que, al aumentar la presión del aire en la tráquea, favorece el paso de aire a través de la FTE. Esto distiende mucho el estómago y las asas intestinales, elevando el diafragma y comprometiendo aún más la ventilación.

La atresia intestinal asociada con mayor frecuencia es la duodenal, que suele detectarse con la característica imagen de *doble burbuja* ya en la primera radiografía (siempre que haya una FTE permeable). La asociación de una atresia anal, si no hay una fistula perineal o vaginal suficiente para permitir cierta descompresión del abdomen, requerirá la práctica de una colostomía.

Los recién nacidos pretérmino y de muy bajo peso, o los que presentan un estado general muy afectado o están sépticos, se benefician de un período inicial de tratamiento de soporte, previo a la reparación quirúrgica de su AE. Cuando el paciente está estabilizado, puede practicarse la intervención quirúrgica sobre la AE, con mayores garantías y mejor supervivencia.

Algunos autores son partidarios de la práctica de una gastrostomía para la descompresión del estómago y evitar así el reflujo gastroesofágico, que va hacia la FTE inferior y puede dañar el árbol bronquial. Nosotros pensamos que la gastrostomía sólo es necesaria en los casos de bolsones enormemente separados (*long gap*), que en general son los que no tienen FTE. Al no poder ser reparada la AE el primer día de vida, requieren una esofagostomía cervical y la gastrostomía para la alimentación del paciente.

Desde el punto de vista clínico, nos parece muy útil el enfoque práctico que hace Holder⁽⁷⁾ en tres grupos distintos, según la gravedad del paciente:

Recién nacidos “sanos”, excepto por su AE-FTE. Deben ser intervenidos lo antes posible una vez descartada la existencia de malformaciones asociadas y estabilizados tras el parto. La ligadura de la FTE en el momento quirúrgico de reparar la AE les permitirá un muy buen postoperatorio. Este grupo tiene una mortalidad prácticamente nula.

Recién nacidos que además de su AE-FTE presentan *neumonía* y *atelectasia*. Si la situación clínica es aceptable, deben ser intervenidos lo antes posible. Algunos autores preconizan,

para estos pacientes, la práctica de una gastrostomía de descompresión para evitar en lo posible el paso de contenido gástrico a través de la FTE e intervenirlos a los 2 ó 3 días. En nuestra experiencia, con un buen tratamiento antibiótico y una esmerada anestesia, pensamos que el paciente se beneficia más de una pronta ligadura de la FTE y por supuesto de la reparación de su AE.

Recién nacidos manifiestamente *enfermos*, con anomalías concomitantes que ponen en peligro su vida (sepsis, muy bajo peso, síndrome de insuficiencia respiratoria persistente, recién nacido inestable hemodinámicamente, malformación cardiaca importante, etc.). El pronóstico de estos pacientes no depende de su AE, sino de su estado fisiológico, por lo que hay que solucionar primero los problemas vitales antes de la reparación quirúrgica de la AE-FTE que, por otro lado, debe realizarse tan pronto como lo permita la mejoría del estado general del paciente.

Planteamiento quirúrgico

La reparación de la AE se realiza bajo anestesia general. La FTE suele complicar la ventilación del paciente al inicio de la anestesia, por ello es importante ligar la fistula cuanto antes para permitir una mejor ventilación sin fugas y dejar de favorecer la distensión gástrica. Se realiza una toracotomía en cuarto espacio intercostal, en el lado opuesto del cayado aórtico (en general, toracotomía del lado derecho). Es mejor el abordaje extrapleural que el transpleural, ya que en caso de fuga anastomótica ésta iría al mediastino y al espacio pleural, desde donde drena con facilidad a través del drenaje torácico que se deja.

Al disecar el bolsón superior se puede encontrar una fistula proximal, rara, no diagnosticada previamente y que va a la tráquea torácica o cervical. En este caso debe ligarse también esta fistula proximal.

En general hay una diferencia de tamaño importante entre el bolsón superior, dilatado y de paredes gruesas, y el bolsón inferior, mucho más delgado y de paredes más finas. Se practica una sutura término-terminal, previa ligadura de la FTE. Se deja una sonda nasogástrica y un drenaje pleural cerca de la anastomosis, para drenar precozmente la zona en caso de fuga anastomótica, ya que la sutura muchas veces queda a una cierta tensión. El resultado quirúrgico es en la mayoría de los casos satisfactorio, permitiendo la alimentación del paciente por la sonda al segundo o tercer día y por boca a los seis o siete días.

En la actualidad se han realizado con éxito reparaciones quirúrgicas de AE por vía toracoscópica con resultados alentadores e incluso hay amplias series que asocian la reparación toracoscópica de la AE con la aortopexia por traqueomalacia por la misma vía⁽⁸⁾.

Los casos de *long gap* o distancia muy amplia entre bolsones requieren un planteamiento distinto. En principio, todos los pacientes sin fistula distal (*grupo A*), así como los pacientes con un bolsón superior muy alto, pueden presentar este problema. Para solucionarlo hay múltiples métodos que dependen de la experiencia de cada servicio y de cada caso en particular:

1. El intento de sutura término-terminal de entrada, con una muy cuidadosa y extensa disección de ambos bolsos, teniendo siempre en cuenta que el bolsón inferior debe disecarse con sumo cuidado por ser hipoplásico y tener la vascularización más comprometida. Es una opción arriesgada y posible en muy pocos casos.
2. La elongación del bolsón superior, mediante la introducción de una sonda o dilatador varias veces al día, aplicando una suave presión, o dejando una sonda lastrada, lo que consigue en pocas semanas un alargamiento suficiente del bolsón superior. En este caso, evidentemente, el paciente debe ser sometido previamente a una gastrostomía para su alimentación, que permite además la elongación del bolsón distal mediante dilataciones retrógradas a través de esta gastrostomía.
3. También se ha descrito la elongación mediante tracción por toracoscopia y una reparación quirúrgica con anastomosis término-terminal por toracoscopia en un segundo tiempo⁽⁹⁾.
4. Las técnicas de sustitución esofágica, ya sea con colon (esofagocoloplastia) o con estómago (esofagogastroplastia). Este tema está aún bajo una cierta controversia; por ejemplo en un reciente trabajo Tannuri⁽¹⁰⁾, con amplia experiencia, considera que es mejor la esofagocoloplastia, ya que tiene menos complicaciones mayores, mientras que Gupta⁽¹¹⁾ propone la transposición de estómago en recién nacidos con *long gap* o en los que ha habido un fallo importante en la sutura esofágica. Los resultados tanto de la esofagocoloplastia como de la sustitución gástrica, suelen ser superponibles en series amplias y dependen de la preferencia y experiencia de los autores en cada una de las técnicas. Cada una de ellas tiene sus inconvenientes y sus ventajas. En lo que parece que hay acuerdo casi unánime es en el rechazo a la utilización de intestino delgado.

A pesar de las imágenes radiológicas, a veces descorazonadoras por la distancia entre bolsos, en algunas ocasiones es posible realizar la anastomosis término-terminal en un primer tiempo o en un segundo tiempo, relativamente precoz. De nuestros siete casos publicados de atresia de esófago *long gap*, sólo dos precisaron una esofagocoloplastia, pudiéndose realizar la anastomosis término-terminal en los otros cinco y en uno de estos pacientes se realizó la anastomosis primaria el primer día de vida, sin tener que practicar gastrostomía⁽¹²⁾. Esto implica que en las AE *long gap* el tratamiento debe ser individualizado para cada caso, valorando todas las posibilidades.

Cuidados postoperatorios

Es el tratamiento de sostén de un postoperatorio de cirugía mayor. Si se trata de un recién nacido *sano* y la sutura no ha quedado a demasiada tensión, puede procederse a la extubación endotraqueal precoz. Se debe seguir con la protección antibiótica durante unos días. En los recién nacidos de bajo peso, prematuros, con patología cardio-pulmonar sobreañadida, o en los que la sutura ha quedado a cierta tensión, el apoyo ventilatorio se mantiene durante algunos días.

Respecto a la alimentación, puede iniciarse por la sonda nasogástrica al segundo o tercer día y por boca a la semana si la evolución ha sido satisfactoria y no hay constancia de fugas anastomóticas. Si hay dudas, puede realizarse un esofagograma (algunos autores lo realizan de rutina) para ver cómo está el paso esofágico en la zona de la sutura, comprobar la buena deglución del paciente y descartar la presencia de alguna fuga anastomótica.

El drenaje torácico se retira al comprobar el buen funcionamiento del esófago.

Se recomienda que el paciente se mantenga en posición incorporada unos 30°, en especial cuando reinicia la alimentación.

Evidentemente deberán tratarse todos los problemas médicos asociados que se hayan podido presentar, poniendo especial atención a las posibles alteraciones congénitas asociadas.

Complicaciones

1. *Fuga anastomótica*: su diagnóstico es fácil, ya que sale saliva por el drenaje torácico. Si hay la más mínima duda puede administrarse una pequeña cantidad de azul de metileno por boca, comprobando si tiñe o no el líquido que sale por el drenaje torácico. Para valorar el calibre y localización exacta de la fuga se procede a la realización de un esofagograma. Las fugas pequeñas suelen cerrar espontáneamente al dejar el esófago en reposo durante unos días. Si la fuga es muy amplia puede requerir una intervención quirúrgica para su cierre. Recientemente se ha publicado la utilización de adhesivo de fibrina de forma sistemática sobre las suturas esofágicas que quedan a tensión o las que inicialmente están muy separadas, obteniéndose resultados satisfactorios⁽¹³⁾.
2. *Refistulización traqueoesofágica*: la reaparición de la FTE puede ser una consecuencia de la inflamación e infección que se produce alrededor de una fuga anastomótica o producirse por otra causa. Los síntomas de la recurrencia de la FTE son parecidos a los de la FTE congénita: tos, desencadenada principalmente al ingerir líquidos, neumonía y atelectasia. Estas FTE rara vez cierran espontáneamente. Se ha intentado cerrarlas con distintos materiales, entre ellos el adhesivo de fibrina, con resultados variables y controvertidos; pero la forma más segura de tratarlas es mediante el cierre quirúrgico, cerrando cada extremo de la fístula e intentando interponer tejido viable entre los extremos seccionados de la fístula para evitar su recidiva.
3. *Estenosis*: la estenosis esofágica en la zona de sutura es relativamente frecuente; está relacionada con la tensión en el momento de la sutura primitiva y favorecida por el reflujo gastroesofágico (RGE). Se presenta como dificultad a la deglución, atragantamiento, a veces incluso aspiración y trastornos respiratorios y a largo plazo merma del estado nutricional. Se diagnostica mediante esofagograma y el tratamiento es la dilatación esofágica, que suele dar muy buenos resultados, aunque a veces haya que repetirla. Si hay un RGE importante, es posible que éste mantenga y agrave constantemente la estenosis, por lo

que habrá que tratar el RGE, siendo relativamente frecuente la necesidad de su reparación quirúrgica.

4. *Reflujo gastroesofágico*: el RGE es frecuente en los pacientes intervenidos de AE. Se ha descrito entre un 35 y un 72 %, según diferentes autores y dependiendo del método diagnóstico: tránsito digestivo, pHmetría, impedanciometría o gammagrafía. La causa exacta de este RGE está aún en discusión; la tensión anastomótica podría producir un acortamiento del esófago y deformar la unión gastroesofágica, lo que no se ha demostrado en animales de experimentación ni en pacientes afectados de FTE sin AE, cuyo esófago tendría una longitud normal, por lo que esto sugeriría que sería la disfunción en la motilidad esofágica, con la incoordinación de su peristaltismo y la alteración del aclaramiento esofágico, lo que favorecería el mantenimiento del RGE. En un reciente estudio de los neurotransmisores en esófagos intervenidos de AE se ha demostrado que tanto el péptido intestinal vasoactivo, como la óxido nítrico sintetasa, la enolasa y la sustancia P están alteradas en estos esófagos, lo que podría explicar la dismotilidad esofágica en estos pacientes⁽¹⁴⁾. Probablemente la suma de todos estos factores sea la causante del RGE, ya que estos pacientes tienen una unión cardio-esofágica menos eficaz, a la que asocian una dismotilidad esofágica que altera el aclaramiento esofágico. Los síntomas son los típicos del RGE, vómitos, apnea, aspiración, neumonitis, fallo de medro, esofagitis y estenosis esofágica.

El tratamiento es el mismo que para el RGE no asociado a AE, sin embargo el enfoque terapéutico debe ser un poco más agresivo, dadas la alteración de la motilidad esofágica en estos pacientes y las posibilidades de estenosis esofágica en la zona de sutura.

El RGE recurrente después de una intervención antirreflujo GE es más frecuente en los pacientes con AE que en los demás. Algunos pacientes con RGE persistente pueden desarrollar un esófago de Barrett, por lo que deben ser seguidos endoscópicamente (vease capítulo del RGE).

5. *Obstrucción traqueal*: la traqueomalacia está presente en la mayoría de los pacientes afectados de AE-FTE. De hecho se ha demostrado que en el 75% de estos pacientes los cartílagos traqueales eran más cortos y la tráquea membranosa más amplia, predisponiéndola al colapso anteroposterior. Clínicamente se puede presentar cianosis, bradicardia e incluso apnea durante la alimentación del paciente. Todo ello puede verse favorecido, además, por una compresión traqueal por parte de la aorta o de la arteria innominada.

En general los síntomas tienden a mejorar con los años, dado el aumento de firmeza de los cartílagos traqueales. En los casos graves, en los que las apneas son frecuentes y pueden poner en peligro la vida del lactante, debe practicarse una aortopexia.

Pronóstico

La tasa de mortalidad de la AE-FTE ha disminuido progresivamente. Desde la primera clasificación de Waterston⁽¹⁵⁾,

TABLA I. Clasificación pronóstica de Spitz para las atresias de esófago.

Grupo	Peso al nacimiento	Malformación cardíaca grave
I	1.500 g o más	No
II (Una de las 2 columnas)	< 1.500 g ó	Sí
III (ambas)	< 1.500 g y	Sí

que tenía en cuenta el peso natal (considerando el primer grupo el de peso superior a 2.500 g), la existencia o no de neumonía y la asociación de malformaciones congénitas; pasando por la de Spitz (Tabla I)⁽¹⁶⁾, que considera el primer grupo el de peso mayor de 1.500 g; o la del grupo de Montreal (Poenu⁽¹⁷⁾); las posibilidades de supervivencia de estos pacientes dependen casi exclusivamente de sus malformaciones congénitas asociadas y de los avances en el tratamiento de los prematuros y de los recién nacidos de bajo peso.

La mayoría de los adultos intervenidos de AE en la actualidad pueden realizar una vida normal, quedándoles como secuela únicamente un cierto grado de dismotilidad esofágica. Esta dismotilidad puede agravar los casos de RGE, debido al peor aclaramiento esofágico, lo que a su vez puede condicionar un mayor riesgo de malignización en este esófago distal. Por lo tanto, los pacientes afectados de RGE con antecedente de AE deben ser vigilados, también en la edad adulta, con especial atención.

Tratamiento de las malformaciones asociadas

Una vez intervenido el paciente y solucionadas las alteraciones que podían comprometer su vida de forma inmediata, hay que considerar el resto de las posibles anomalías asociadas digestivas, cardíacas, urológicas, óseas, etc. y hacer un seguimiento multidisciplinar del paciente, muchas veces hasta la edad adulta.

HENDIDURA LARINGOTRAQUEOESOFÁGICA

Es una anomalía rara. La hendidura se produce en la línea media entre la cara posterior de la laringo-tráquea y la cara anterior del esófago. La gravedad de los síntomas depende de la extensión de la hendidura; en la mayoría de los pacientes es sintomática inmediatamente después del nacimiento, sólo en caso de que la hendidura sea muy pequeña puede estar asintomática. Al intentar la alimentación oral se producen, tos, aspiración e insuficiencia respiratoria. Algunos pacientes pueden tener un llanto débil, debido a que la musculatura aritenoides es deficiente y las cuerdas vocales tienen una posición alterada. Los síntomas son graves y ponen en peligro la vida del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser difícil. Los síntomas sugieren una AE con FTE, sin embargo es posible pasar una sonda al estómago y, según la longitud de la hendidura, la sonda puede ir constantemente al árbol bronquial en los repetidos inten-

tos de introducción en estómago. La realización de un esofagograma con contraste hidrosoluble puede mostrar la alteración anatómica. La traqueoscopia pondrá de manifiesto la hendidura, aunque a veces es difícil y puede pasar desapercibida. Para evitarlo, con el broncoscopio rígido, hay que hacer presión en la cara posterior de la tráquea a nivel del cricoides, para poder visualizar la hendidura.

Tratamiento

Si la hendidura es muy pequeña y no da clínica manifiesta, no requiere tratamiento. Si la lesión es extensa puede requerir ya intubación endotraqueal o traqueostomía de recién nacido. En estas lesiones puede ser útil la gastrostomía para descomprimir el estómago y alimentar al paciente. La frecuente existencia de RGE empeora el pronóstico y afecta negativamente a la curación después de la reparación quirúrgica, por lo que debe practicarse una intervención anti-reflujo.

La reparación quirúrgica es compleja y consiste en el cierre de la tráqueo-faringe por un lado y del esófago por el otro, y se intenta dejar tejido adyacente interpuesto.

En el postoperatorio inmediato se mantienen la traqueostomía y la gastrostomía.

La mortalidad es alta, en especial en las hendiduras completas.

DUPLICACIÓN ESOFÁGICA

Las duplicaciones esofágicas en raras ocasiones se presentan como una masa a nivel cervical, que clínicamente puede parecer un quiste branquial, pero completamente adherido al esófago. Dan una sintomatología de tumoración laterocervical y compresión de las estructuras adyacentes.

Con mayor frecuencia son torácicas, en mediastino posterior, protruyendo en general hacia el lado derecho. Pueden estar separadas del esófago o compartiendo una pared común, pero en muy raras ocasiones comunican con su luz. En algún caso pueden extenderse a través del hiato esofágico y conectar con el duodeno o yeyuno, pasando por detrás del estómago y del páncreas o terminando en un fondo de saco ciego. La primera descripción de esta anomalía fue realizada por Gross en 1950⁽¹⁸⁾ y desde entonces se han publicado unas decenas de casos.

Clínica

Estas duplicaciones contienen mucosa gástrica, que puede ulcerarse y ocasionar una anemia por hemorragia grave. El resto de la sintomatología estará en relación con la compresión producida por la masa quística, tanto en la región cervical como en la torácica, donde pueden dar dolor epigástrico o retroesternal y problemas respiratorios o cardíacos.

Muchas de estas duplicaciones torácicas se acompañan de alteraciones espinales, como espina bífida, mielomeningocele, hemivértebras, etc. En estos casos es preferible la denominación de quiste neuroentérico. Un caso extremo de esta malformación es la fistula entérica dorsal, que consiste en una estructura tubular revestida de mucosa digestiva que va

desde el aparato digestivo hasta la piel de la espalda, atravesando la médula espinal y una columna vertebral bífida.

El diagnóstico, de sospecha clínica, puede hacerse por ecografía, TAC o resonancia magnética. Como la duplicación suele contener mucosa gástrica puede hacerse una gammagrafía con tecnecio-99m pertecnecato, que dará imágenes de captación en el mediastino posterior y permite el diagnóstico diferencial con otras masas quísticas⁽¹⁹⁾.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico, procurando la extirpación completa de la duplicación, con especial atención a la posible prolongación infradiaphragmática, donde no se puede dejar un "saco ciego". Se han realizado extirpaciones de la duplicación por vía toracoscópica con resultados alentadores⁽²⁰⁾. En los casos de pared común, y ante la imposibilidad de una resección completa, debe extirparse toda la masa posible y en la zona de la pared común hacer una exéresis completa de la mucosa de la duplicación.

MEMBRANA GÁSTRICA ANTRAL

Se trata de una membrana submucosa, recubierta de mucosa gástrica y localizada en el antro. La membrana suele ser incompleta, por lo que la clínica puede ser insidiosa, con vómitos no biliosos, a veces como único síntoma, que se asocian a un fallo de medro. En algunos casos hay dolor epigástrico.

El diagnóstico puede hacerse mediante estudio radiográfico con contraste espeso (bario), pero las imágenes sugestivas pueden pasar desapercibidas. La endoscopia dará el diagnóstico de seguridad.

El tratamiento es quirúrgico, mediante la resección de la membrana. La intervención es curativa y no se han publicado secuelas.

ATRESIA PILÓRICA

Es una malformación rara. Varía desde un diafragma membranoso hasta la separación completa a nivel del píloro. Hay el antecedente de hidramnios y el recién nacido presenta vómitos no biliosos. La Rx simple de abdomen muestra un estómago lleno de aire con ausencia total de aire en el resto ("burbuja única"). Se han descrito casos familiares y otros asociados al síndrome de Herlitz o epidermólisis ampollosa juntural, enfermedad autosómica recesiva mortal con ampollas cutáneas y defecto en los desmosomas en la mucosa gástrica.

El tratamiento en la atresia membranosa consiste en la extirpación de la membrana y la práctica de una piloroplastia. Si hay una separación completa se debe realizar una anastomosis gastroduodenal, teniendo en cuenta, sin embargo, que el duodeno suele ser muy estrecho y el vaciado gástrico muy perezoso durante mucho tiempo después de la intervención, por lo que es aconsejable dejar una sonda transanastomótica para alimentación, lo que favorecerá el desarrollo del duodeno, y una aspiración gástrica para evitar el RGE que suele asociarse en estos casos. Puede dejarse una sola sonda de doble vía que cumpla ambas funciones.

DUPLICACIÓN GÁSTRICA

Se trata de masas quísticas o tubulares que pueden comunicar o no con el estómago, en general cerca de la curvatura mayor y con posibilidad de estar adheridas al páncreas. Las quísticas son más frecuentes. Hay cuatro criterios para considerar una masa como verdadera duplicación gástrica:

1. Tener un epitelio alimentario.
2. Existencia de una capa externa de músculo liso.
3. Riego sanguíneo dependiente de los vasos gástricos.
4. Existencia de comunicación con el estómago.

Para muchos autores la última condición no es imprescindible para etiquetar un quiste como duplicación gástrica, si se cumplen las tres anteriores.

Suelen ser más frecuentes en el sexo femenino.

Clínica

Producen vómitos, que serán biliosos o no dependiendo de la localización de la duplicación. Pueden presentar hemorragia digestiva por ulceración de la mucosa, dolor abdominal y pérdida de peso. Se ha descrito su extensión a cavidad torácica, así como la posibilidad de fijación fistulosa al páncreas. Por su tamaño suelen ser palpables como una masa abdominal en epigastrio o periumbilical.

Pueden asociarse con otras malformaciones digestivas, en especial la duplicación esofágica, y con anomalías vertebrales.

Tratamiento

El tratamiento de elección es quirúrgico, mediante su enucleación de la pared gástrica común o incluso resecando una porción de esta pared compartida. A veces su adherencia al páncreas obliga a una extirpación parcial de la parte de glándula pancreática afectada. Con ello se consigue la curación completa. En ningún caso está indicada la marsupialización, ya que aumenta la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes dada la posibilidad de aparición de tumores carcinoides en la pared de la duplicación.

VÓLVULO GÁSTRICO

Es una malformación muy rara en niños. Se trata de una rotación anormal de una parte del estómago alrededor de la otra. Si la rotación ocurre sobre el eje que une el hiato con el píloro se denomina organoaxial y si ocurre alrededor del eje que va de curvatura mayor a curvatura menor, mesentericoaxial. El 65% de los casos se asocian a anomalías diafragmáticas con fijación deficiente al hiato. Está descrita su asociación con la asplenia.

Clínica

Puede ser aguda o recurrente. El síntoma principal es el vómito acompañado de dolor abdominal. Suele haber distensión gástrica. En el vólvulo agudo es preciso hacer un diagnóstico precoz, dada la posibilidad de hemorragia grave e incluso la necrosis gástrica. El diagnóstico se confirma radiológicamente: en el vólvulo mesentericoaxial se aprecia un estómago obstruido, invertido, con el antro hacia el tórax; en el vólvulo organoaxial, la radiología es menos demostrativa,

observándose un estómago horizontalizado, con la unión esofagogástrica más baja y una posible deformación duodenal.

Tratamiento

Si los síntomas son agudos hay que recurrir a la intervención quirúrgica de urgencia, para evitar la necrosis gástrica. Se procede a la desvolvulación, a la fijación del estómago y a su descompresión mediante una sonda nasogástrica.

Si se trata de un cuadro recurrente el tratamiento depende de la sintomatología. Si los síntomas son poco manifiestos se aconseja en tratamiento conservador dietético y posural. Si las molestias son importantes hay que recurrir al tratamiento quirúrgico, como en el vólvulo agudo⁽²¹⁾.

MICROGASTRIA CONGÉNITA

Es una malformación congénita muy rara, con sólo unos 60 casos descritos en la literatura⁽²²⁾, en general en el marco de un paciente polimalformado. Consiste en un estómago pequeño, tubular, que puede acompañarse, entre otras, de las siguientes anomalías: malrotaciones gástrica y/o intestinal, hernia de hiato, atresia de duodeno, situs inversus, asplenia, ausencia de vesícula biliar, anoftalmía, defectos esqueléticos, etc.

Clínica

Vómitos, RGE, desnutrición, retraso en el crecimiento y diarrea, probablemente por un vaciado gástrico rapidísimo, que actúa como un verdadero síndrome de Dumping. El diagnóstico de confirmación es radiológico.

Tratamiento

Hay que intentar un tratamiento médico con alimentación por sonda en un intento de dilatación progresiva del estómago. Están descritos casos de ampliación gástrica precoz con yeyuno mediante la técnica de Hunt-Lawrence, con resultados alentadores⁽²³⁾ tanto para el desarrollo del paciente como respecto a la disminución del RGE y el megaesófago, que deja de actuar como un reservorio adicional del estómago⁽²⁴⁾. Sin embargo, el pronóstico está muchas veces ensombrecido por las otras anomalías acompañantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. EUROCAT Working Group. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 743-748.
2. Gross RE. *Surgery of infancy and childhood*, Philadelphia: Saunders; 1953. p.76.
3. Williams AK, Qi BQ, Beasley SW. Temporospatial aberrations of apoptosis in the rat embryo developing esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2000; 35: 1617-1620.
4. Pueyo Gil C, Elías Pollina J, González Martínez-Pardo N, Ruiz de Temiño M, Escartín Villacampa R y Esteban Ibarz JA. Mortalidad en pacientes con atresia de esófago: influencia del peso al nacer y de la malformación cardíaca. *An Esp Pediatr*. 2001; 55: 453-457.
5. Orvan L, Smith DW. The VATER association: vertebral defects, anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, radial and renal

- displasia: A spectrum of associated defects. *J Pediatr*. 1973; 104: 7.
6. Komura M, Kanamori Y, Sugiyama M, Tomonaga T, Suzuki K, Hashizume K et al. A female infant who had both complete VACTERL association and MURCS association: report of a case. *Surg Today*. 2007; 37: 878-880.
 7. Holder TM. Atresia esofágica y malformaciones traqueoesofágicas. En: *Cirugía Pediátrica*. Interamericana-Mc Graw Hill, México: 1995.
 8. Van der Zee DC and Bax KN. Thoracoscopic treatment of esophageal atresia with distal fistula and of tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg*. 2007; 16: 224-230.
 9. Van der Zee DC, Vieira-Travassos D, Krammer WL and Tytgat SH. Thoracoscopic elongation of the esophagus in long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1785-1788.
 10. Tannuri U, Maksoud-Filho JG, Tannuri AC, Andrade W and Maksoud JG. Which is better for esophageal substitution in children, esophagocoloplasty or gastric transposition? A 27-year experience of a single center. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 500-504.
 11. Gupta DK, Sharma S, Arora MK, Agarwal G, Gupta M and Grover VP. Esophageal replacement in the neonatal period in infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1471-1477.
 12. Ruiz de Temiño M, Esteban JA, Elías J, Gonzalez N, Gracia J, Romeo M et al. Atresia de esófago tipo I. ¿Es posible lo imposible? *Cir Pediatr*. 2006; 19: 39-45.
 13. Upadhyaya VD, Gopal SC, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma S, Apadhyaya A et al. Role of fibrin glue as a sealant to esophageal anastomosis in cases of congenital mesophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *World J Surg*. 2007; 31: 2412-5.
 14. Li K, Zheng S, Xiao X, Wang Q, Zhou Y and Chen L. The structural characteristics and expression of neuropeptides in the esophagus of patients with congenital esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1433-1438.
 15. Waterston DJ, Bonham Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheoesophageal: A study of survival in 218 infants. *Lancet*. 1962; 1: 819-822.
 16. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: At-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 723-725.
 17. Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM. A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery*. 1993; 113: 426-432.
 18. Gross RE, Neuhauser EBD and Longino LA. Thoracic diverticula which originate from the intestine. *Ann Surg*. 1950; 131: 363-375.
 19. Zhang KR, Jia HM, Pan EY and Wang LY. Diagnosis and treatment of mediastinal enterogenous cysts in children. *Chin Med Sci J*. 2006; 21: 201-203.
 20. Hirose S, Clifton MS, Bratton B, Harrison MR, Farmer DL, Nobuhara KK et al Thoracoscopic resection of foregut duplication cysts. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2006; 16: 526-529.
 21. Al-Salem AH. Acute and chronic gastric volvulus in infants and children: who should be treated surgically? *Pediatr Surg Int*. 2007; 23: 1095-1099.
 22. Jones VS, Gohen RC. An eighteen year follow-up after surgery for congenital microgastria: case report and review of literature. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1957-60.
 23. Velasco AL, Holcomb GW, Tempelton JM and Ziegler MM. Management of congenital microgastria. *J Pediatr Surg*. 1990; 25: 192-197.
 24. Neifeld JP, Berman WF, Lawrence W, Kodroff MB and Salzberg AM. Management of congenital microgastria with jejunal reservoir pouch. *J Pediatr Surg*. 1980; 15: 882-5.

3.1.2 Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños

H. Armas Ramos, L. Ortigosa Castillo

INTRODUCCIÓN

Desde tiempo inmemorial⁽¹⁾ se reconoce que el paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago es algo que ocurre normalmente en cualquier individuo sano de forma esporádica y sobre todo en el período postprandial⁽²⁾, secundario a la incontinencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y/o a la dismotilidad gastrointestinal superior, siendo motivo de inquietud familiar y de frecuentes consultas pediátricas (8-40%). En adultos se ha evidenciado en la actualidad que la ERGE afecta al 20-44% de la población occidental y que tiene efectos limitantes en el trabajo, con reducción de la productividad (6%) y aumento del absentismo laboral (1%). En el año 2000 esta enfermedad generó un gasto de 24,2 billones de dólares en EE UU y el coste por paciente en Europa alcanzó los 361 euros/año. En el período 2002-6 el 3% de los niños norteamericanos menores de cuatro años han recibido prescripciones de medicamentos supresores de ácido, lo que supone un incremento en su uso en un 56% respecto a etapas anteriores⁽³⁾.

La regurgitación ocurre normalmente en el 75% de los lactantes a los 4 meses de vida y puede persistir en un 15% en niños a los 7 meses de edad. El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico tiene entonces su edad de máxima expresión entre el 1º-4º meses de edad y se resuelve espontáneamente entre los 12-18 meses de edad.

La prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en población no seleccionada de lactantes con estudios pH-métricos ha sido estimada en un 8%. La historia natural de la ERGE ha demostrado que en la gran mayoría de lactantes se resuelve entre el primero y segundo años de la vida. Sin embargo, si persiste en la edad preescolar o se manifiesta en niños mayores se observan períodos de mejoría y recaída con una tendencia a persistir hasta la edad adulta en un 50% de los casos⁽⁴⁾.

Dada su prevalencia, el paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico a la boca, reconocido como regurgitaciones o reflujo gastroesofágico, aunque esporádico y especialmente en el período postprandial, preocupa al especialista. Cuando este fenómeno se produce con una frecuencia e intensidad suficientes como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica y provocar un cuadro con sintomatología variable, evidente o silente, típica o atípica, con repercusiones clínicas, que no siempre se logran contro-

lar con tratamiento médico, provocando ocasionalmente esofagitis (0,5%) y/o estenosis esofágicas (0,1%), se identifica como enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La primera definición rigurosa de la ERGE fue realizada en el Consenso de Geval en 1999 y ha sido ampliamente superada por la del Consenso de Montreal de 2006, al considerarla como una enfermedad que se desarrolla cuando el contenido del estómago y/o duodeno refluyen al esófago y causan síntomas molestos y/o complicaciones, con síntomas esofágicos y/o extraesofágicos asociados⁽⁵⁾.

A pesar de los numerosos estudios, que han aportado nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología del reflujo gastroesofágico desde las primeras evidencias de la ERGE en la década de los años treinta (para adultos) y de los cincuenta (para niños) del siglo pasado, quedan aún múltiples aspectos sin resolver.

MECANISMOS ANTIRREFLUJO GASTROESOFÁGICOS

La eficacia del complicado sistema antirreflujo para evitar el paso retrógrado gastroesofágico está limitada en el recién nacido y lactante pequeño, ya que la barrera anatómica antirreflujo, la peristalsis esofágica, la competencia del esfínter esofágico inferior y la anatomía del esófago intraabdominal, entre otras, maduran con la edad postnatal.

La motricidad esofágica en estos pacientes es menos eficaz, con contracciones simultáneas no propulsivas, más débiles y abigarradas, que justificarían una inadecuada aclaración esofágica del material refluído.

Barrera antirreflujo: factores anatómicos

La porción intra-abdominal del esófago actúa como una válvula unidireccional que impide el reflujo. La presión intragástrica la colapsa por distensión del fórnix, que a su vez actúa por la vía neurológica contrayendo el esfínter esofágico inferior.

El fundus gástrico, situado en la porción craneal del estómago, sobrepasa en forma de cúpula en algunos centímetros la unión esofago-gástrica, de la que queda separado por el ángulo de His, constituyendo la válvula de Gubaroff.

Las anomalías de los componentes del hiato esofágico suelen corresponderse con RGE, pero no siempre. El ligamento freno-esofágico mantiene en situación adecuada al

EEI y la contracción de los pilares del diafragma en inspiración aumenta su presión. Este esfínter funcional inervado por vías simpática y parasimpática tiene una longitud de 3 cm compartida entre el territorio torácico y el intraabdominal y puede llegar a alcanzar presiones de 10-15 mm de Hg, que se relajan tras la deglución y que es influenciada por diferentes agentes (Tabla I). Se ha podido demostrar que el RGE puede ir precedido de relajaciones espontáneas y/o transitorias del EEI. La relajación transitoria del EEI y su aumento en frecuencia parecen ser la causa más importante de la presencia de RGE patológico tanto en niños como en adultos y está mediada por el óxido nítrico y no por la hipotonía del EEI como se pensaba anteriormente⁽⁶⁾. Como existe una síntesis aumentada de óxido nítrico, éste actúa a nivel molecular en esta región condicionando la relajación. El otro mediador propuesto de la relajación transitoria del EEI es el péptido intestinal vasoactivo.

En el niño la presión del EEI se incrementa con la edad postnatal y se correlaciona con su longitud.

Vaciamiento gástrico

Cuando el material gástrico, potencialmente lesivo para el esófago, refluye, la posibilidad de provocar daño en la mucosa esofágica depende del tiempo que permanezca en contacto con ella sin ser neutralizado y también de la capacidad defensiva de esta mucosa. Por ello es fundamental mantener una adecuada peristalsis esofágica como mecanismo defensivo frente a la agresividad del material refluído, situación que parece estar limitada durante la noche en niños, que tienen menor capacidad de aclaración esofágica y no pueden aliviar la situación con su escasa producción salival. Algunos autores, amparados en técnicas de imagen, han evidenciado retardo en el vaciamiento gástrico en grupos de niños afectados de RGE.

Resistencia de la mucosa esofágica

Existen mecanismos que protegen contra la ERGE, como el peristaltismo, el barrido o aclaramiento esofágico, la gravedad, etc.

Sólo la mitad de los pacientes con RGE patológico desarrollan esofagitis y existe poca correlación entre la exposición al ácido gástrico o a las sales biliares o enzimas pancreáticas duodenales y la intensidad de las lesiones esofágicas, por lo que se sospecha que la resistencia de la mucosa esofágica tiene un papel importante en la prevención de la esofagitis. Cuando se expone con frecuencia y por períodos de tiempo suficientemente largos al contenido gastroduodenal refluído disminuye la diferencia de potencial y se produce una mayor permeabilidad paracelular. Otros mecanismos de defensa de la mucosa esofágica incluyen la regulación intracelular del pH mediante el intercambio Na⁺/H⁺, los tampones intracelulares, especialmente el bicarbonato, y los mecanismos de reparación celular.

El flujo sanguíneo de la mucosa contribuye también a impedir la agresión del ácido y la pepsina aportando oxígeno, nutrientes y bicarbonato, a la vez que retira productos potencialmente nocivos generados en el metabolismo celu-

TABLA I. Agentes que ejercen acción sobre el EEI.

Disminuyen la presión

- Secretina, colecistoquinina, glucagón
- Péptido intestinal vasoactivo
- Prostaglandinas E1, E2, A2
- Dopamina, anticolinérgico
- Teofilina diazepam, morfina
- Acidificación gástrica
- Cafeína, tabaco, etanol
- Menta, comida grasa, chocolate

Aumentan la presión

- Gastrina, motilina, PF2
- Agonistas alfa-adrenérgicos
- Colinérgicos, anticolinesterasa
- 5-hidroxitriptamina
- Histamina, metoclopramida
- Alcalinización gástrica
- Indometacina
- Comida proteica

lar, según su mecanismo adaptativo en respuesta a la mayor o menor exposición al ácido.

Cuando se producen agresiones repetidas a la mucosa del esófago y se llega a destruir el estrato germinativo, nos encontramos en la antesala de graves complicaciones.

Existen otros mecanismos implicados en el incremento de la ERGE, como la hernia hiatal, el aumento de la presión intraabdominal (bebidas gaseosas, comidas grasas y/o voluminosas y/o ácidas, la tos, el estreñimiento, los pañales, cinturones o ropa muy ajustados, medicamentos como las xantinas, etc).

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el equilibrio entre los factores protectores, representados por la barrera antirreflujo, el vaciamiento esofágico y la resistencia de la mucosa, y los factores agresores, representados por el refluído gastroduodenal, se rompe, se produce la ERGE.

La incompetencia de la barrera antirreflujo es la causa más frecuente para que este equilibrio se rompa, fundamentalmente por incompetencia del EEI, no tanto por la falta de tono sino por la permisividad del mismo, condicionada por la presentación de relajaciones espontáneas repetidas que facilitan el paso al estómago del contenido gástrico. La hipotonía de este esfínter puede ser permanente o transitoria, pero la primera sólo se produce en el 14% de los niños afectados de RGE. Es más frecuente el hallazgo de relajaciones espontáneas transitorias repetidas que se siguen de acidificación del tercio inferior del esófago en la mayoría de los pacientes sintomáticos.

Un grupo de pacientes con ERGE muestran también un retraso importante en la evacuación gástrica, lo que conllevaría un aumento del volumen gástrico postprandial, con mayor cantidad de ácido y de pepsina en su interior, y esta distensión daría lugar a un mayor número de relajaciones transitorias del EEI. Con la maduración funcional de este

esfínter durante el primer año de vida suele producirse la remisión clínica del reflujo. Algunos de los factores que predisponen al niño a presentar RGE se relacionan en la tabla II.

En el primer trimestre de vida la producción gástrica de ácido es baja y ello condiciona hipergastrinemia y aumento de la presión del EEI. Además, aunque la mucosa esofágica es especialmente sensible al ácido, el jugo gástrico tiene menor capacidad agresiva.

Más recientemente se ha relacionado la ERGE grave en familias con alteraciones genéticas (cromosoma 13) con un patrón de herencia autosómica dominante con alta penetrancia.

CLÍNICA

Manifestaciones generales y digestivas

Las manifestaciones clínicas del RGE son múltiples y en ocasiones atípicas y sutiles, requiriendo un alto índice de sospecha diagnóstica por parte del médico.

Hay que diferenciar dos situaciones: los niños que regurgitan con frecuencia, pero que presentan una adecuada ganancia ponderal y no tienen síntomas de complicaciones, y los niños con regurgitaciones o vómitos que además tienen una curva de peso estacionaria o descendente y otros síntomas sugestivos de complicaciones de RGE. En el primer caso se trataría probablemente de regurgitaciones “del niño feliz” por inmadurez fisiológica cardio-hiatal, sin repercusión patológica y sin necesidad de pruebas diagnósticas, sólo vigilancia clínica mantenida para comprobar la eficacia de las recomendaciones dietéticas y posturales comunicadas a los padres. Por el contrario, los niños que tienen vómitos copiosos o regurgitaciones constantes con repercusión en su desarrollo pondo-estatural precisan de un estudio minucioso y de un tratamiento adecuado. No obstante, hay que tener en cuenta que en alrededor del 60% de los pacientes que regurgitan, el contenido de la misma no alcanza el tercio proximal del esófago.

El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)⁽⁷⁾ distingue entre los síntomas específicos como las regurgitaciones, náuseas y vómitos, y las manifestaciones secundarias a los vómitos en sí mismos y a las complicaciones del reflujo, como la anemia, la hematemesis o melena, la disfagia, los cólicos, la irritabilidad y el llanto, el retraso pondo-estatural, el dolor retrosternal o torácico, la pirosis, la sensación de plenitud post-prandial, según la edad.

De forma menos habitual se relacionan con RGE procesos respiratorios crónicos (tos, disfonía matutina, apneas, otitis, sinusitis, laringitis, neumonía, asma, fibrosis quística, displasia bronco-pulmonar...), neurológicos (PCI), digestivos (alteraciones del esmalte dentario, síndrome pierde-proteínas) o neuroconductuales (rumiación, síndrome de Sandifer o contractura, rotación, hiperextensión y tortícolis).

Según la edad y las circunstancias específicas de cada paciente, es necesario diferenciar entre RGE y otros cuadros que cursan con vómitos de repetición. En la etapa de recién nacido y lactante pequeño, la hernia hiatal, la estenosis hipertrófica de píloro, las malformaciones anatómicas congénitas

TABLA II. Características del esófago infantil que predisponen al RGE.

- Peristalsis no progresiva en las primeras semanas de vida
- Ángulo de His obtuso
- Ausencia de válvula de Gubaroff
- Escasa longitud del EEI
- Situación supradiaphragmática del EEI
- Tiempo de relajación postprandial del EEI prolongado
- Baja presión del EEI
- Incremento de la síntesis de óxido nítrico a nivel del EEI

o adquiridas (estenosis, atresias, malrotaciones, anillos vasculares, etc.), las enfermedades metabólicas o errores innatos del metabolismo, las infecciones urinarias, los tumores del sistema nervioso central, las alergias alimentarias en general y a proteínas de leche de vaca en particular, la esofago-gastroenteropatía alérgica o eosinofílica, etc.

Se sospecha la existencia de REG/esofagitis cuando el niño refiere dolor torácico o en epigastrio, o se evidencia contenido hemático en el vómito, aunque no siempre existe una relación evidente en la literatura entre síntomas y esofagitis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la dispepsia, gastritis o ulcus. También cuando el paciente refiere disfagia u odinofagia, en cuyo caso obliga a descartar procesos como la estenosis esofágica o la acalasia.

Esofagitis

El término de esofagitis describe una inflamación de la mucosa esofágica que generalmente es debida a RGE, aunque puede obedecer a otras múltiples causas:

- Causas mecánicas, secundarias a intubaciones nasogástricas u otras maniobras invasivas orogástricas.
- Ingesta de agentes cáusticos y corrosivos
- Causa infecciosa, de tipo bacteriano, vírico o por hongos.
- Enfermedades sistémicas descamativas, que afectarían a la mucosa del esófago, como puede suceder con el pénfigo o la epidermólisis bullosa.
- Enfermedades vasculares o degenerativas.

Un comentario aparte merece la esofagitis eosinofílica, entidad clínica cada vez más y mejor diagnosticada, que suele presentar síntomas semejantes a la ERGE sin tratarse de una enfermedad por reflujo gastroesofágico, con vómitos, regurgitaciones, dolores torácico y epigástrico y que en niños mayores también puede manifestar disfagia y sensación de ardor “a punta de corazón” y, sin embargo, no responde a las medidas terapéuticas habituales de la ERGE.

Las manifestaciones clínicas más habituales de la esofagitis por RGE en niños mayores y adolescentes suelen ser el dolor epigástrico o retroesternal, la pirosis y la hemorragia digestiva, asociando también síntomas como vómitos, náuseas y regurgitaciones.

En lactantes y niños pequeños puede manifestarse como llanto e irritabilidad, trastornos del sueño, “cólicos”, dificultad para la alimentación e incluso episodios de rumiación.

Los signos y síntomas de esofagitis por RGE fueron revisados por el Grupo de Trabajo de la ESPGHAN⁽⁸⁾:

- Síntomas relacionados con anemia por deficiencia de hierro.
- Hematemesis y melena.
- Disfagia, como un síntoma de esofagitis y/o debido a la formación de estenosis.
- Pérdida de peso y/o fallo de medro.
- Dolor epigástrico o retroesternal.
- Dolor torácico “no cardíaco angina-like”.
- Pirosis.
- Sensación de dolor/quemazón en faringe.
- Vómitos/regurgitaciones.
- Sensación de plenitud postprandial.
- “Esófago irritable.”
- Irritabilidad general en lactantes, “cólicos”.

Gastritis

La infección crónica por *Helicobacter pylori* (HP), singularmente las formas más virulentas (CagA+), ocasiona una pérdida de los mecanismos fisiológicos de regulación de la secreción ácida gástrica.

El análisis epidemiológico señala que la prevalencia de la infección por HP es significativamente inferior en los pacientes con ERGE. De ello podría concluirse un cierto papel “protector” de la infección por HP frente a la ERGE. La respuesta podría encontrarse en las distintas consecuencias fisiopatológicas que tiene el hecho de que la colonización por HP sea predominantemente fúndica y corporal, lo que causaría gastritis crónica atrófica del cuerpo gástrico con hipoclorhidria, o antral, cuya gastritis podría ocasionar hipergastrinemia y, por tanto, aumento del tono del EEI⁽⁹⁾.

Manifestaciones respiratorias y apneas

Se han postulado varias manifestaciones respiratorias asociadas a la ERGE: asma, apneas, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía recurrente, abscesos, atelectasias, etc.

Los síntomas respiratorios que pueden aparecer como consecuencia del RGE obedecen a aspiraciones directas al árbol respiratorio o, más comúnmente, a respuestas respiratorias reflejas, originadas por la presencia de contenido gástrico que refluye al interior del esófago, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la patología respiratoria recurrente.

La frecuencia de RGE en niños con enfermedad respiratoria es alta, pero no es fácil aclarar si éste es causa o efecto de la enfermedad respiratoria.

En la tabla III se relacionan los signos y síntomas sugestivos de asma inducida por RGE en el niño. Sólo en ocasiones la asociación asma-reflujo es clara, cuando durante el registro del pH intraesofágico se pone en evidencia la relación entre los episodios de acidificación esofágica y síntomas respiratorios como tos, estridor, sibilancias, etc. Por otra parte, algunos medicamentos utilizados en pacientes con hiperreactividad bronquial (teofilina, antihistamínicos) pueden disminuir la presión del EEI y favorecer el RGE.

En niños con enfermedad neurológica la aparición de neumonías por aspiración secundaria a RGE es frecuente y se atribuye a la descoordinación orofaríngea durante la deglución o en episodios de reflujo.

TABLA III. Hechos que relacionan ASMA/RGE.

- Paroxismos nocturnos de tos, disnea o sibilancias
- Resistencia a broncodilatadores y/o corticoides
- Agravamiento tras la administración de teofilina
- Asma intrínseca
- Dolor epigástrico y/o retroesternal
- Aparición precoz de asma

El RGE puede asociarse con episodios de aparente amenaza para la vida (ALTE). Sin embargo, los estudios realizados han tenido dificultades para demostrar una relación temporal en la pH-metría con los episodios de RGE, pero sí una disregulación primaria de la respiración, aunque las apneas se han relacionado temporalmente en niños despiertos, en posición de supino y en el período postprandial inmediato. La asociación entre síndrome de muerte súbita y RGE es motivo de controversia⁽¹⁰⁾.

Manifestaciones otorrinolaringológicas

La cronicidad de entidades tales como otitis media, otalgia, obstrucción nasofaríngea, sinusitis, disfonía, nódulos laríngeos, faringitis, laringitis, *croup*, estridor, estenosis subglótica, odinofagia, o laringotraqueomalacia, deben llevar a sospechar la presencia de RGE oculto, que puede pasar desapercibido por escasez de síntomas o aparición de algunos de ellos como: disfonía, carraspeo, tos crónica, glositis, sialorrea, caries dentales, alteraciones del esmalte o enfermedad periodontal, etc.

Los niños que presentan episodios recurrentes de faringoamigdalitis, laringitis y traqueítis deben ser evaluados cuidadosamente porque su enfermedad puede ser consecuencia de exposición anormal al ácido en el tracto respiratorio superior.

Ante un niño con problemas de la voz asociados a RGE es indispensable definir la extensión del compromiso de la laringe en relación con la irritación crónica, por la posible relación disfonía-lesión de pliegues vocales^(11,12).

DIAGNÓSTICO

Las bases diagnósticas del RGE se establecen sobre dos pilares: la historia clínica y las pruebas complementarias.

Radiología

El tránsito digestivo superior con papilla de bario ha sido considerado como técnica de elección en el pasado para el estudio del RGE por su accesibilidad, sin embargo, ha demostrado tener escaso rendimiento diagnóstico en esta patología. Todos los autores han mostrado su acuerdo en el influjo de la subjetividad del radiólogo que interpreta las imágenes y en la falta de criterios a la hora de emplear maniobras productoras de reflujo para determinar su baja sensibilidad, ya que la irradiación no permite prolongar durante mucho tiempo la prueba, y una especificidad inversamente proporcional a la insistencia o habilidad del radiólogo.

La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo se encuentran según los distintos autores próximos al 31-86%, 21-83% y 80-82%, respectivamente.

La fluoroscopia con bario presenta mayor utilidad para identificar cuadros causantes de vómitos “estructurales” congénitos o adquiridos, como membranas, estenosis, malrotaciones gastrointestinales, hernia hiatal, etc.

Ecografía

Es un procedimiento inocuo y fiable, con una sensibilidad que supera en manos expertas el 65%, con ecografistas pacientes que permitan alargar el tiempo de exploración. Durante el episodio de RGE, el paso retrógrado del contenido gástrico a esófago produce un patrón de ecos brillantemente abigarrados de microburbujas, llenando el esófago inferior. Una ventaja de esta técnica es que el paciente no recibe radiación y puede descartar obstrucciones distales como estenosis hipertrófica de píloro, membranas antrales o duodenales, etc. Entre sus inconvenientes hay que destacar que no informa sobre otros datos anatómicos y no cuantifica el RGE, aparte del tiempo generalmente elevado que se necesita para un buen estudio.

pH-metría esofágica

La pH-metría esofágica como método referencial en el diagnóstico del RGE requiere una serie de cuidados preliminares al objeto de poder minimizar los problemas metodológicos, por lo que ha sido motivo de distintos estudios-protocolos.

Se han de utilizar microelectrodos de pH de cristal o de antimonio monocristalinos, previamente calibrados con el de referencia externa, que requiere pasta conductora para unirlos a piel. Estos electrodos irán conectados a una unidad de almacenamiento de datos de memoria estática tipo Holter, con programas para identificar distintas situaciones y/o eventos, consiguiendo así una mejor reproducibilidad de los resultados.

La monitorización del pH también puede variar dependiendo de varias situaciones, entre otras: la frecuencia de la alimentación, la acidez gástrica, las características y consistencia de los alimentos (principalmente la acidez), la posición del paciente, la duración total de la monitorización y el tiempo dormido.

Se debe realizar ante un paciente con sospecha de RGE en el momento en que no incida otra patología intercurrente, evitando en los días previos alimentos ricos en grasa, chocolate, menta, alcohol, etc.; ni medicación tipo adrenérgicos, teofilina, dopamina, etc. Excepto en determinadas situaciones, se aconseja retirar la medicación antirreflujo al menos 48 horas antes y los antiácidos como ranitidina y omeprazol 72-96 horas antes del inicio de la monitorización.

La pHmetría intraesofágica de 24 horas es una prueba con unas altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RGE. Sin embargo tiene inconvenientes: no es fisiológica, no mide reflujos con pH >4, no correlaciona el grado de intensidad de la ERGE o de la esofagitis, no valora el volumen refluído a esófago, no detecta las complicaciones, etc.

Indicaciones

Las indicaciones para la realización del registro pHmétrico fueron establecidas por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (NASPGAN)⁽¹³⁾ y la ESPGHAN⁶, aunque estas indicaciones deben ser individualizadas según la situación de cada paciente en concreto. En general, la pHmetría estará indicada en tres tipos de situaciones:

- Quando existen síntomas sugestivos de RGE y la evolución no es favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto.
- Quando quiera establecerse la relación entre RGE y síntomas extradigestivos.
- Como control de la eficacia del tratamiento, ya sea médico o quirúrgico.

Desde un punto de vista práctico pueden diferenciarse las situaciones en las que puede ser de utilidad la realización de una pHmetría:

- Lactantes con pausas de apnea.** Los episodios de apnea de origen periférico, producidos durante el sueño y de larga evolución, son los que con más probabilidad pueden ser debidos a RGE y en los que más útil puede ser la pHmetría. No es suficiente con demostrar la existencia de reflujo, sino que debe establecerse la relación entre éste y la apnea mediante la realización de un registro pneumocardiográfico múltiple simultáneo.
- Episodios aparentemente amenazadores para la vida.** Al igual que en el grupo anterior, la pHmetría deberá formar parte de un registro múltiple de frecuencia cardíaca, respiratoria y pulsioximetría para establecer la relación del reflujo con estos episodios.
- Asma refractaria al tratamiento.** Más de la mitad de los asmáticos presentan RGE concomitante. Sin embargo, el reflujo puede ser tanto causa como consecuencia de la patología respiratoria, por lo que lo ideal es que la pHmetría pueda demostrar una relación temporal entre los episodios de reflujo y la aparición de las sibilancias. En los casos en que esto no sea posible puede ser útil detectar un patrón de RGE consistente en episodios prolongados durante el periodo nocturno.
- Otros síntomas respiratorios.** Puede utilizarse para el diagnóstico del RGE oculto en pacientes con tos crónica, neumonía recurrente o aspiraciones pulmonares, buscando la presencia de reflujos largos durante el sueño.
- Patología ORL.** El RGE puede ser la causa de diversa sintomatología ORL, como estridor, laringitis e, incluso, sinusitis refractarias al tratamiento convencional. Es menos probable que otras patologías, como la otitis recurrente, la disfonía o la papilomatosis laríngea sean debidas a reflujo.
- Control del tratamiento médico.** Indicada para valorar la eficacia del tratamiento en niños con RGE moderado-grave previamente diagnosticado mediante pHmetría. En los casos con mala evolución podrá realizarse tras 4-8 semanas de tratamiento. Si la evolución es favorable, la pHmetría de control puede diferirse 6-12 meses en niños menores de dos años y 12-24 meses en niños más mayores.

7. **Controles pre y postquirúrgico.** Aunque la pHmetría no es el único criterio para indicar la cirugía, sí puede mostrar datos que la aconsejen, como la persistencia de un reflujo importante tras el tratamiento, la existencia de reflujos nocturnos prolongados, etc.

Parámetros: rangos e interpretación-valoración

Entre los parámetros determinados desde un inicio y llamados, por ello, “clásicos” se consideran: número de episodios de reflujo (NR), número de episodios de reflujo superior a 5 minutos (NR>5), episodio de reflujo más largo (DR+L) y fracción de tiempo inferior a pH 4 o índice de reflujo (IR).

Posteriormente se han propuesto entre otros los siguientes parámetros: duración media de los episodios de reflujo (DMR), duración media de reflujo durante el sueño (DMRS), número de reflujos por hora (NR/h), tiempo medio de recuperación del pH o aclaramiento esofágico (Acl.E), reflujo alcalino (RA), área bajo la curva de pH<4 (AC<4) e índice oscilatorio (IO).

El IR es el parámetro más importante. Para algunos investigadores es el único con validez en la práctica diaria y refleja el porcentaje de tiempo que el ácido permanece en el esófago acumuladamente. Algunos autores clasifican la gravedad del RGE según este parámetro en leve (IR < 10 %), moderado (IR 10-20 %) y grave (IR > 20 %).

Información más detallada sobre la pH-metría esofágica se encontrará en el capítulo del Dr. I. Eizaguirre y cols. (Sección VI.8)

Gammagrafía

Es una técnica rápida y no invasiva que ofrece algunas ventajas respecto al esofagograma común con bario. Permite la vigilancia constante durante todo el tiempo que dura su práctica, con menor radiación en comparación con la fluoroscopia, que sólo permite un monitoreo intermitente por un lapso de tiempo relativamente pequeño. Tiene una mayor sensibilidad a pesar de ofrecer unas imágenes menos nítidas, pero existe un porcentaje significativo de falsos positivos que la hacen inapropiada como único método diagnóstico. Según algunos autores en niños su sensibilidad oscila entre el 15-59%, y su especificidad entre el 83-100%.

Entre las ventajas de la gammagrafía se citan:

1. Menos exposición a la radiación.
2. Mejor vigilancia de los RGE postprandiales.
3. Utilidad para identificar anomalías de la función motora del esófago y capacidad para evaluar el volumen refluído y la velocidad del vaciamiento esofágico.
4. Estudio del vaciamiento gástrico, midiendo la actividad isotópica gástrica al principio y final de la prueba.
5. Inusitado interés en la detección de broncoaspiración por reflujo gastroduodenal, aunque con algunas limitaciones técnicas.

Endoscopia

La endoscopia esofágica, con toma de muestras biopsias múltiples, permite obtener con mayor fiabilidad infor-

TABLA IVa. Grados de gravedad de las lesiones según la endoscopia⁽¹⁴⁾.

Grado	Lesiones
1	Erosiones no concluyentes, como parches rojos, debajo de la línea Z.
2	Erosiones longitudinales con tendencia a la hemorragia de la mucosa.
3	Erosiones longitudinales concéntricas a hemorragia, y sin estenosis.
4A	Ulceraciones con estenosis o metaplasia.
4B	Estenosis sin erosiones o ulceraciones.

mación sobre los efectos lesivos del RGE en la mucosa, pero más difícilmente puede establecer su diagnóstico cuando no se constatan sus consecuencias, pues hay que recordar que puede existir ERGE sin esofagitis y que la mucosa endoscópicamente normal no excluye la presencia de RGE.

En la práctica se debe indicar en aquellos niños con criterios de ERGE comprobado por pH-metría esofágica para descartar esofagitis acompañante o, como primera prueba diagnóstica, ante una ERGE con signos evidentes de hematemesis, disfagia, pirosis, dolor retrosternal, etc.

Entre las múltiples clasificaciones propuestas para evaluar la gravedad de las lesiones endoscópicas, quizás la más aceptada sea la de Savary-Miller modificada⁽¹⁴⁾, cuyos criterios están reflejados en la tabla IVa, y para las lesiones histológicas la clasificación de Los Ángeles⁽¹⁵⁾ (Tabla IVb).

La endoscopia presenta varias ventajas indudables: es una exploración muy específica para el diagnóstico, especialmente de los cuadros graves; excluye otras patologías con gran fiabilidad; permite la toma de biopsias directas; objetiva la presencia de complicaciones e incluso tiene valor pronóstico y como guía terapéutica. Sin embargo, no está exenta de inconvenientes: entre un 30-50% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa endoscópicamente normal, es una exploración incómoda e invasiva para el paciente.

Impedancia eléctrica múltiple intraluminal

Esta técnica permite detectar movimientos de fluidos o gases en el interior del esófago mediante la colocación de un catéter con varios electrodos que permiten medir los cambios de impedancia eléctrica entre ellos al paso del alimento intraluminal. En colaboración con registros pH-métricos, permiten identificar episodios de RGE no necesariamente ácidos. En comparación con la monitorización del pH, la impedancia tiene la ventaja de ser independiente de la cifra de pH, por lo que se adapta mejor para medir el reflujo, especialmente en el período postprandial en el que se tampona el reflujo, y para detectar los síntomas asociados con los episodios de reflujo no ácidos o débilmente ácidos. Sin embargo, el análisis de un trazado de impedancia requiere más tiempo y conocimientos que el de la pH-metría y está sometido posiblemente a una mayor variabilidad interobservadores y a una menor reproducibilidad. El alto coste del material y el tiempo necesario para la interpretación

TABLA IVb. Criterios histológicos para el diagnóstico de RGE y esofagitis⁽¹⁵⁾.

Grado	Criterio histológico	Diagnóstico clínico
0	Normal	Normal
1a	Hiperplasia de la zona basal	RGE
1b	Elongación de las papilas	
1c	Vascularización	
2	Polimorfos nucleares en epitelio, lám. propia o ambos	Esofagitis
3	Polimorfos nucleares con defecto en el epitelio	Esofagitis
4	Ulceración	Esofagitis
5	Epitelio columnar aberrante	Esofagitis

del registro siguen constituyendo por el momento sendos obstáculos⁽¹⁶⁾.

El principio básico de impedancia es idéntico al de la monitorización de la pH-metría: registro de datos esofágicos a través de una sonda colocada por vía nasal y conectada a un dispositivo grabador. La sonda de impedancia, de diámetro similar a la de pH, posee varios anillos de impedancia e incluye 1-2 sensores de pH. La impedancia, o resistencia eléctrica, viene determinada por la cantidad y el flujo de iones al interior del tejido. Cuando el esófago está vacío la impedancia es elevada, mientras que el paso de un bolo disminuye la impedancia y el paso de aire la aumenta. Por lo tanto, la impedancia-pHmetría puede detectar todos los episodios de reflujo e identificar el contenido, la dirección y la localización del RGE independientemente de su pH. Es probable que el análisis de correlación con los síntomas, especialmente con los extra-esofágicos, sea más convincente con la impedancia que con la monitorización del pH, pero todavía no se ha aclarado esta cuestión. Existen estudios en niños que verifican su utilidad en el diagnóstico del RGE y las condiciones asociadas⁽¹⁷⁾. Se describen cifras de sensibilidad y especificidad que varían ampliamente y que para algunos autores pueden alcanzar 94,6% y 76,6%, respectivamente.

Para más información de esta técnica, dirigirse al capítulo VI.9.

Manometría

El estudio manométrico del esófago es una prueba más en la evaluación del RGE, con escaso valor diagnóstico como único método de comprobación, pues no informa de la presencia sino de la probabilidad del mismo.

El estudio manométrico no ha sido suficientemente explotado en el niño desde el punto de vista diagnóstico y es bien posible que necesite ulteriores refinamientos. Junto a su dificultad, el alto precio del material y la necesidad de prolongada dedicación de personal especializado la hacen poco accesible.

El valor principal de la manometría en la ERGE estriba en su capacidad de excluir o confirmar anomalías motoras esofágicas, por lo que debe indicarse en todos los pacientes

en los que exista disfagia sin estenosis, síntomas atípicos o se considera una posible indicación de cirugía antirreflujo.

Las diferentes técnicas diagnósticas se resumen en las figuras 1 y 2.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Antes de iniciar el tratamiento del frecuente reflujo gastroesofágico infantil (65-70% a los 4 meses; 5-10% a los 12 meses de edad) se requiere previamente realizar una profunda valoración de la anamnesis y exploración del paciente, para poder discernir entre⁽¹⁸⁾:

1. Regurgitaciones frecuentes del “niño feliz”, sin acompañarse de otra sintomatología ni repercusiones clínico-nutricionales, que no requieren pruebas diagnósticas complementarias, que mejoran con la edad sin necesidad de tratamiento y que desaparecen antes de los dos años de edad.
2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en niños con manifestaciones clínicas acompañantes, que conlleven un deterioro evidente y precisen de exámenes complementarios y tratamiento médico oportuno para evitar efectos secundarios y/o complicaciones como esofagitis, esófago de Barret y atresia o estenosis amabas esofágicas.

Entre estos últimos se debe distinguir, un subgrupo de niños con reflujo gastroesofágico (RGE) que, además de las regurgitaciones, presentan algún otro síntoma asociado, como escasa ganancia ponderal, rechazo o lentitud en la toma del alimento, llanto, irritabilidad, etc. Otros subgrupos están representados por lactantes que padecen crisis de apnea, atragantamientos o episodios semiletales; o niños con síntomas respiratorios (asma, laringitis, neumonías...), neurológicos (Sandifer) o digestivos (disfagia, ardor retrosternal, pirosis...) y no se debe olvidar la presencia de RGE secundario a otras entidades tanto digestivas como extradigestivas (alergia a proteínas de leche de vaca, infecciones urinarias, ORL, etc).

En muchas ocasiones, además de la obtención de los datos clínicos⁽¹⁹⁾, es preciso recurrir a pruebas complementarias sofisticadas como monitorización de pH-metría esofágica⁽²⁰⁻²³⁾, impedancia intraluminal esofágica^(24,25), endoscopia y biopsias, para poder decidir la actitud terapéutica y, aun así, en determinados casos no existirá una buena correlación entre los hallazgos clínicos y las pruebas diagnósticas o entre estas últimas entre sí⁽²⁶⁾ que permitan esclarecer la situación.

Al margen de las consideraciones específicas que requiere el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños en los que obedece secundariamente a otras causas o patologías, se revisarán las distintas fases y recomendaciones clásicas de la ESPGHAN y NASPGAN⁽¹²⁾ y el estado actual de conocimiento sobre el tratamiento médico, recordando el inusitado interés de iniciar el establecimiento del mismo (si está justificado) lo antes posible al objeto de evitar afectar a la calidad de vida del paciente y sus familias y de minimizar el riesgo de persistencia de esta entidad en edad adolescente o adulta.

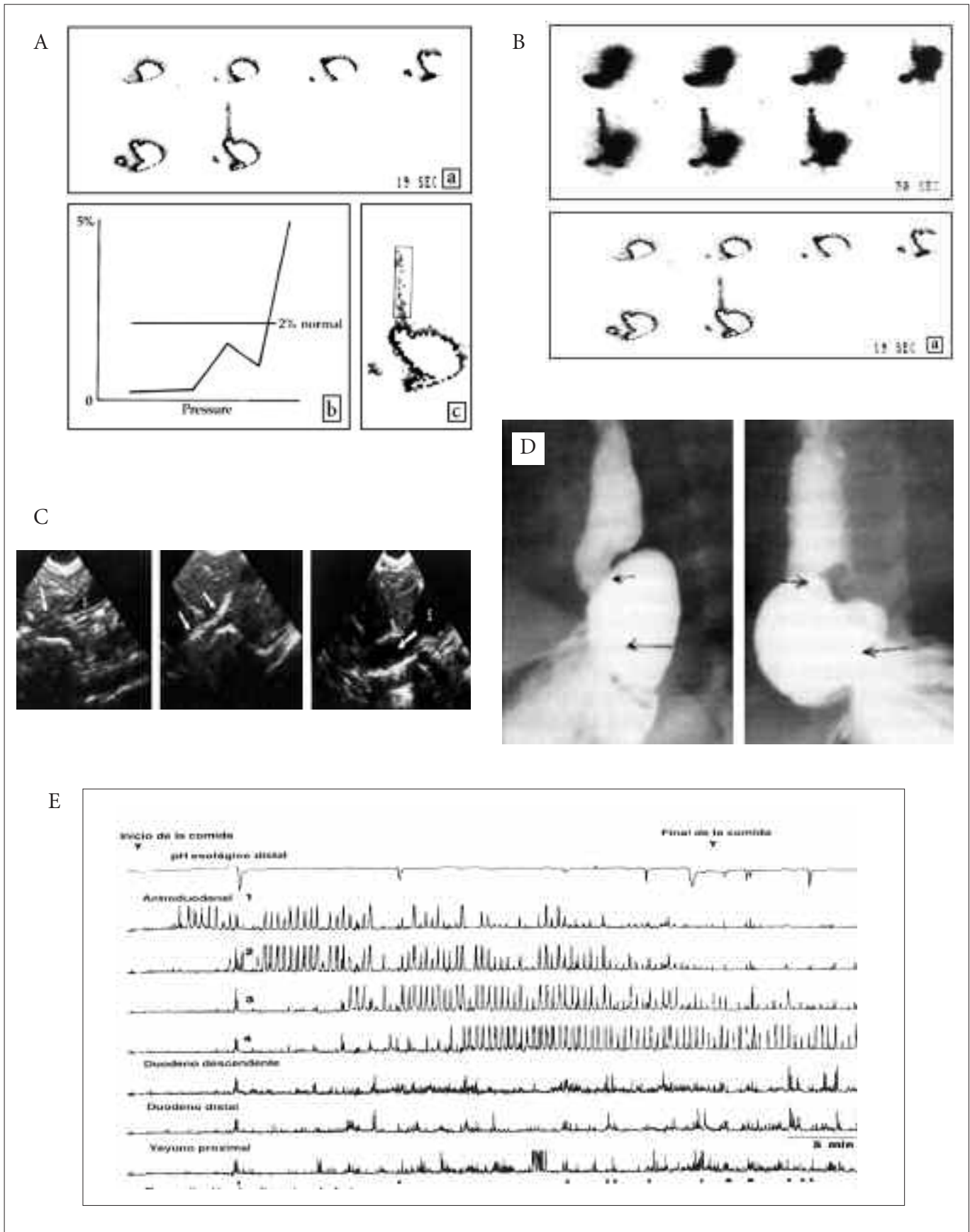


FIGURA 1. Imágenes de diferentes técnicas para el diagnóstico de RGE: gammagrafía (A y B), ecografía (C), radiología con contraste (D) y manometría (E).

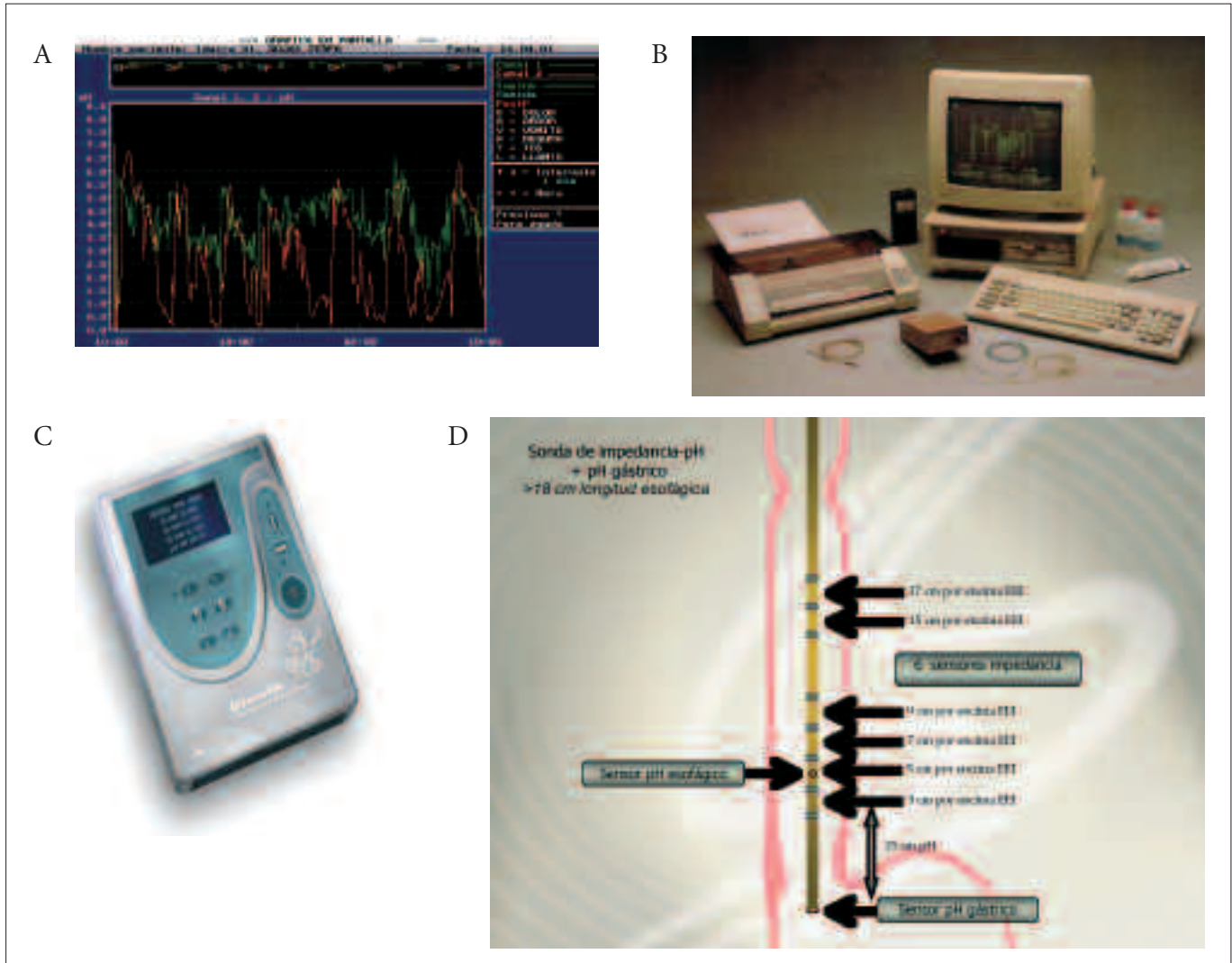


FIGURA 2. Imágenes de técnicas diagnósticas de RGE: pH-metría (A y B) e impedanciometría esofágica (C y D).

Los objetivos del tratamiento de la ERGE son:

1. Mejorar los síntomas, disminuyendo el número de reflujos y el tiempo de contacto del material refluído, evitando así el daño de la mucosa esofágica.
2. Resolver las lesiones hísticas locales en esófago o vías respiratorias.
3. Evitar las complicaciones.
4. Reducir el uso de recursos sanitarios.

Para conseguirlos se dispone de medidas generales, dietéticas, posturales, medicamentosas (antiácidos, antisecretores y procinéticos) y quirúrgicas.

Consejos generales y dietéticos

El médico debe informar a los padres de manera comprensible de la naturaleza benigna y transitoria de la mayoría de RGE no complicados, debiendo ser receptivos ante las dudas e interrogantes de los mismos y haciendo comentarios sobre la incidencia-prevalencia, datos a valorar en la mejoría clínica y evolutividad del niño y sobre el interés en el seguimiento de las órdenes terapéuticas.

En lugar de las clásicas recomendaciones en el lactante de aumentar la frecuencia de sus tomas, disminuir su volumen, modificar el pH, la osmolaridad o la densidad del producto incrementando el aporte de caseína o restringiendo su contenido graso, parece más razonable explicar a los padres las necesidades nutricionales particulares de sus niños, evitando transgresiones dietéticas, volúmenes de ingesta inadecuados e incremento en el número de tomas que acrecentarían mayor número de episodios de reflujo postprandiales.

Los niños diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca mejoran su RGE al instaurar en su dieta fórmulas con proteínas lácteas hidrolizadas⁽¹⁷⁾. En niños mayores y adolescentes se recomienda modificar su estilo de vida, evitando fumar y beber en exceso, especialmente bebidas alcohólicas, carbonatadas o con cafeína, o comidas copiosas o con alto contenido en grasas, chocolate, menta, picantes o especias, ácidos, cítricos o tomate.

Las fórmulas lácteas “antiregurgitación” (AR) deben conservar su composición base según normas de la ESPGHAN

y la legislación vigente; así en la Comunidad Europea el contenido espesante debe ser inferior a 2 g/100 ml. Estas fórmulas han sido espesadas clásicamente con distintas sustancias como goma guar, derivados de la celulosa, harinas de algarroba o diferentes cereales, como arroz y maíz. Profusamente empleadas en el pasado, han sido motivo de distintos estudios y pronunciamientos en cuanto a su composición, eficacia y recomendación.

Las fórmulas a base de almidón de arroz contienen un 93% de amilopectina y 7% de amilosa, mientras que las de maíz, un 73% de amilopectina, lo que puede implicar un mayor grado de digestibilidad de estas últimas. En el presente y según las últimas indicaciones⁽²⁷⁾ se debería limitar su uso e incluso la venta indiscriminada y reservarse para los niños regurgitadores con pérdida de peso, irritabilidad, vómitos o trastornos del sueño, tras asegurar su diagnóstico y en conjunción con otros tratamientos apropiados y supervisados. Su uso en exclusividad como única medida terapéutica no es recomendable para niños con ERGE grave y/o esofagitis, pues en ellos pueden aumentar la duración y la sintomatología acompañante del reflujo, al enlentecer el aclaramiento esofágico y aumentar el daño de su mucosa.

De las fórmulas actualmente en el mercado, existe cierta similitud en cuanto a sus efectos sobre la disminución de la intensidad y gravedad de los síntomas evidentes y sobre la disminución del índice de reflujo no ácidos. Además, las espesadas con almidón de maíz, según Xinias y col.⁽²⁸⁾, también logran reducir los RGE ácidos, constatándose la disminución significativa de los parámetros pH-métricos (IR, nº R/h, NR>5', R>largos) al cabo de cuatro semanas de iniciado el tratamiento.

Según la revisión Cochrane de Huang y col.⁽²⁹⁾, en el momento actual no hay pruebas a partir de ensayos controlados aleatorios para apoyar o rechazar la eficacia de los espesantes de alimentos en recién nacidos pero, en niños menores de dos años, en la revisión realizada por Craig y cols.⁽³⁰⁾, se demuestra la utilidad de los mismos para reducir significativamente las regurgitaciones y vómitos, aunque no el índice de reflujo ácidos.

Tratamiento postural

A partir de la aparición de trabajos que demostraban correlación directa entre muerte súbita del lactante (MSL) y la posición prona con inclinación de 30 grados anti-Trendelenburg, se desaconseja colocar a los lactantes en esta postura que, al igual que en los adultos, había sido preconizada hasta entonces por la evidencia de su máxima acción anti-RGE demostrada mediante estudios monitorizados de pH-metría esofágica. Excepcionalmente, lactantes mayores sin riesgo aparente de MSL y niños con difícil control de su ERGE podrían beneficiarse de esta posición sobre un colchón plano y duro en los periodos postprandiales diurnos mientras sean vigilados. En caso contrario, es preferible recomendar la postura en decúbito lateral izquierdo, sin necesidad de elevar la cabecera de la cuna, tanto en recién nacidos⁽³¹⁾ como en lactantes.

Tratamiento farmacológico

En el momento actual los frenadores de ácido deben ser recomendados como medicación de primera línea en la ERGE, antes que los procinéticos, con el objeto de reducir la acidez gástrica y por ende del material refluído al esófago-boca y tracto respiratorio.

Antiácidos

Actúan neutralizando la acidez gástrica, mejorando la presión del esfínter esofágico inferior y depurando la acidez esofágica, con lo que reducen los síntomas de pirosis y dolor, alivian la esofagitis y previenen los síntomas respiratorios desencadenados por el ácido. El tratamiento con altas dosis de hidróxido de aluminio y magnesio ha demostrado ser tan efectivo como la cimetidina para el tratamiento de la esofagitis péptica en niños de 2 a 42 meses. Sin embargo, estos tratamientos pueden elevar los niveles de aluminio y magnesio en plasma provocando osteopenia, anemia microcítica, neurotoxicidad o estreñimiento, por lo que únicamente deben recomendarse en tratamientos a corto plazo.

Se ha utilizado con más éxito la combinación de antiácido y ácido algínico, formando una cubierta espesa en la superficie del contenido gástrico y protegiendo el esófago del material ácido refluído. Preocupa, no obstante, su alto contenido en sodio y su tendencia a inducir anemia microcítica y estreñimiento, a aglutinar a modo de bezoar y sus implicaciones neurotóxicas o sobre el metabolismo óseo.

La efectividad de los alginatos antiácidos frente al RGE en monoterapia o en combinación con procinéticos no es convincente, sin embargo, se ha reportado una experiencia con buena eficacia con disminución de síntomas clínicos y parámetros pH-métricos asociados a domperidona. Según Vandenplas, a pesar de los escasos estudios en niños (sólo 6 incluyendo a 303 pacientes) y dada la "experiencia clínica sugestiva", pueden utilizarse en cortos periodos en niños con regurgitaciones y ERGE moderada, administrados 30 minutos antes de las comidas, en dosis recomendadas que oscilan entre 0,5-10 cc/kg/dosis.

Supresores de ácido

Bloqueantes de los receptores H₂ de la histamina

Han desplazado a los anteriores en el tratamiento de la ERGE, pero resultan menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H₂ actúan disminuyendo la secreción ácida, inhibiendo los receptores para la histamina de las células parietales gástricas. No logran disminuir el número de episodios de RGE ni su duración, pero neutralizan la acidez del material refluído.

Los diferentes bloqueantes con dosis utilizadas y efectos secundarios en edad pediátrica se detallan en la tabla V: cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina han demostrado sus efectos beneficiosos disminuyendo la sintomatología por RGE y promoviendo la curación de la esofagitis

En nuestro medio la ranitidina es muy usada en la ERGE, pero debe hacerse con precaución, pues, además de los efectos secundarios habituales, se ha descrito incremento de infecciones respiratorias por desequilibrio de la flora saprófita, dis-

TABLA V. Medicación supresora de ácido: dosis y efectos secundarios⁽³²⁾.

Tipo medicación	Dosis	Efectos secundarios/precauciones
<i>Antagonistas H₂</i>		
Cimetidina	40 mg/kg/día en 4 dosis	Erupción, bradicardia, mareos, náusea, vómito, hipotensión Ginecomastia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis
Ranitidina	5-10 mg/kg/día en 2-3 dosis	Cefalea, mareo, astenia, irritabilidad, erupción, estreñimiento, Diarrea, trombocitopenia, hipertransaminemia, muerte neuronal post hipoxemia, arritmia cardíaca
Famotidina	1 mg/kg/día en 2 dosis	Cefalea, mareo, náusea, estreñimiento, diarrea
Nizatidina	10 mg/kg/día en 2 dosis	Cefalea, depresión, estreñimiento, diarrea, náusea, anemia, urticaria
<i>Inhibidores bomba protones (IBP)</i>		
Omeprazol	0,7-2 mg/kg/día en 1-2 dosis	Cefalea, diarrea, dolor abdominal, náusea, estreñimiento Exantema, déficit vit B ₁₂
Lanzoprazol	0,6-1,2 mg/kg/día	Cefalea, depresión, diarrea, vómitos, insomnio, estreñimiento Dolor abdominal, hipertransaminemia, hipotensión
Pantoprazol	40 mg/día (adultos)	Cefalea, náusea, dolor abdominal, diarrea
Rabeprazol	20 mg/día (adultos)	Cefalea, náusea, dolor abdominal, diarrea
Esomeprazol	20-40 mg/día (adolescentes)	Cefalea, náusea, dolor abdominal, diarrea

minución del ritmo y la contractilidad cardíaca, posibilidad de acelerar la muerte neuronal en niños que han padecido un fenómeno hipóxico-isquémico y, además, presenta mayor rapidez a la taquifilaxis o tolerancia en el uso clínico prolongado⁽¹⁾.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Disminuyen la secreción de ácido por medio de la inhibición de la bomba Na⁺ - K⁺ ATPasa, situada en la membrana apical de la célula parietal gástrica. Asimismo, inhibe de forma secundaria la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos.

Estudios de metaanálisis en adultos y niños han demostrado la mayor eficacia en el tratamiento de la esofagitis por RGE de los IBP a las 2 semanas de tratamiento frente a los bloqueantes H₂⁽³²⁾ al cabo de las 12 semanas y la mayor acción del omeprazol sobre otros IBP⁽³³⁾, que es duradera en el tiempo sin riesgo de taquifilaxis

El omeprazol ha demostrado ser, en tratamientos a largo plazo y en dosis que varían entre 0,7 y 2 mg/kg/día en una-dos dosis, 30 minutos antes de la ingesta, por su eficacia y seguridad, el mejor fármaco en estos momentos para la resolución de la esofagitis por RGE, superior a la ranitidina. Existe ya una amplia experiencia en niños con el tratamiento con omeprazol, que puede necesitar prolongarse más de 6 meses y hasta 2 años; y con lanzoprazol⁽³⁴⁾ a dosis de 0,6-1,2 mg/kg/día durante 8-12 semanas, prolongado hasta más de 3 meses, para conseguir el mantenimiento de la remisión de la ERGE, aunque existen trabajos que comprueban su eficacia desde el 5º día del inicio de la terapia.

Hay escasa experiencia en edad pediátrica con otros IBP como pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol (Tabla V).

Procinéticos

El tratamiento procinético del RGE se basa en la evidencia de su capacidad de aumentar la peristalsis esofágica y acelerar el vaciamiento gástrico. Han sido relegados a un segundo plano desde que su máximo representante, la cisaprida, ha sido limitada en uso por sus efectos secundarios.

Cisaprida

Es un agente serotoninérgico mixto que facilita la liberación de acetilcolina en las sinapsis del plexo mientérico. Aumenta el tono y la presión del EEI, la amplitud de las ondas peristálticas del esófago y la aceleración del ritmo de vaciado gástrico.

Su uso actual queda restringido al ámbito hospitalario y reservado para pacientes con ERGE sin riesgo que no responden al resto de medidas del tratamiento médico y antes de indicar el tratamiento quirúrgico, especialmente en malnutridos, episodios aparentemente letales, asma, PCI, etc. Pautado a 0,2-0,3 mg/kg/día en 3-4 dosis y administrado 15-20 minutos antes de las tomas, es habitualmente bien tolerado, excepto en algunos lactantes prematuros y/o cardiopatas, que pueden presentar trastornos de la repolarización cardíaca (Tabla VI). No sería necesaria la realización de un ECG e ionograma previos a la administración del fármaco en pacientes sin riesgo, ya que la normalidad de sus resultados no disminuye la posibilidad de que se presenten arritmias cardíacas durante el tratamiento, que se puede iniciar a dosis bajas. Cisaprida ha demostrado ser el procinético más eficaz en el tratamiento del RGE en niños, superior a domperidona o metoclopramida.

No obstante, las evidencias anteriores que apoyaban abiertamente el uso de cisaprida quedan cuestionadas con la revi-

TABLA VI. Contraindicaciones y precauciones del tratamiento con cisaprida⁽³⁸⁾.**Contraindicaciones**

- Su administración combinada con zumo de uva o pomelo y medicación de la que se conozca que aumenta el intervalo QT o interfiera con el metabolismo de la cisaprida como son: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, eritromicina, claritromicina, troleandomicina, nefadozona, indinavir, josamicina y difenamilo.
- Utilización de las medicaciones mencionadas en la madre que lacta a un niño que reciba cisaprida, ya que la eliminación de estas drogas por la leche es, en su mayoría, desconocida.
- Hipersensibilidad conocida a cisaprida.
- Alargamiento QT congénito o idiopático.

Precauciones

- Prematuridad: iniciar con dosis de 0,1mg/kg 4 veces al día, aunque 0,2 mg/Kg 4 veces al día es la dosis recomendada.
- Insuficiencia renal o hepática. En estos casos, iniciar el tratamiento con el 50% de la dosis recomendada.
- Alteraciones electrolíticas tales como hipocalémia, hipomagnesemia e hipocalcemia, como suele ocurrir en prematuros o en tratamiento con diuréticos como la acetazolamida o furosemida.
- Historia de enfermedad cardíaca incluyendo arritmia ventricular, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca o prolongación del QT asociada a diabetes.
- Historia de muerte súbita en gemelo y/o historia de episodio cercano a la muerte súbita en el paciente o en su gemelo.
- Anomalías intracraneales, como encefalitis o hemorragia; sordera congénita.

sión Cochrane de Augood y cols. de 2003⁽³⁵⁾, que seleccionó 7 estudios con 236 niños mayores de 28 días, tratados por más de 7 días, en la que no existen diferencias de efecto estadísticamente significativas atribuibles a cisaprida sobre la mejoría de síntomas. Sólo en el análisis de sensibilidad “algunos síntomas *versus* ningún síntoma” se detectó un efecto significativo de cisaprida (OR 0,19; IC del 95%: 0,08-0,44). Este fármaco si se asoció a una reducción estadísticamente significativa de los parámetros pH-métricos (IR con OR -6,49), pero, como el IR y los síntomas clínicos están poco relacionados, la importancia clínica de este hallazgo es incierta, por lo que los autores concluyen que no se hallaron pruebas significativas de que cisaprida reduzca los síntomas de RGE.

Domperidona

Esta benzimidazola, antagonista de receptores de dopamina, aumenta el tono del EEI y mejora el vaciamiento gástrico, pero su eficacia en el tratamiento del RGE es limitada y no existen suficientes estudios placebo-controlados que lo avalen, aunque sí parece ser más efectiva comparada a metoclopramida⁽³⁶⁾.

A dosis de 0,2 mg/kg de peso tres veces al día reduce los RGE postprandiales, pero puede presentar efectos secundarios

extrapiramidales en menores de un año o alteraciones del espacio QTc.

Metoclopramida

Agente colinérgico que estimula los receptores antagonistas de la dopamina y libera acetilcolina de las neuronas colinérgicas, aumentando la contractilidad del cuerpo esofágico y del antro gástrico y el tono del EEI y relajando el píloro y el bulbo duodenal. Su eficacia en la lucha contra el RGE es contradictoria y más evidente en su administración por vía intravenosa⁽¹⁾. Por vía oral no disminuye la frecuencia o duración de los reflujos en niños.

La medicina basada en la evidencia, amparada en la revisión Cochrane de 2004⁽²⁸⁾ sobre 771 niños y 20 estudios, 7 de los cuales comparaban la eficacia de metoclopramida frente a placebo, parece constatar la reducción de los síntomas diarios (OR 0,73; IC 95%: -1,16 a -0,30) y el índice de reflujos (-0,43) pero no la mejoría en el resto de parámetros pH-métricos, incrementando los efectos secundarios (0,26; -0,02-0,53).

Precisamente, son los efectos secundarios (hasta un 20%) los que desaconsejan su uso indiscriminado en menores de un año: signos extrapiramidales o disquinesias tardías, astenia, irritabilidad, trastornos del sueño y, ocasionalmente, metahemoglobinemia.

Betanecol

El betanecol, agonista de los receptores tipo B del ácido gamma-aminobutírico, parece aumentar la acción colinérgica muscarínica, con aumento del tono del EEI y de la amplitud y velocidad de las ondas peristálticas del esófago. Al tratarse, sin embargo, de un agonista del receptor de muscarina, aumenta las secreciones salivales y bronquiales y puede contribuir a la aparición de broncoespasmo, por lo que no es tolerado por recién nacidos o lactantes pequeños con riesgo respiratorio.

La eficacia de este fármaco, experimentada en población adulta, se ha comprobado recientemente en niños con trastornos neurológicos y ERGE, tratados a 0,7 mg/kg/día, dividido en tres dosis, 30 minutos antes de las comidas y controlados mediante pH-metría pre y post-tratamiento, obteniéndose una disminución significativa de los vómitos y de todos los parámetros de la pH-metría⁽³⁷⁾.

Eritromicina

Macrólido que actúa a nivel de los receptores de la motilina. Acelera la motilidad astral, coordinando la antropilórica y facilitando el vaciado gástrico, y la presión basal del EEI, pero no afecta la peristalsis esofágica. Su uso en niños con RGE a 3-5 mg/kg/dosis en tres dosis es limitado y no existen estudios convincentes.

Otros procinéticos como trimebutina, cleboprida o cini-trapida, tienen poca utilidad en edad pediátrica y no están exentos de efectos secundarios.

Agentes de barrera: sucralfato

Complejo formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de polialuminio, estimula la formación de prostaglan-

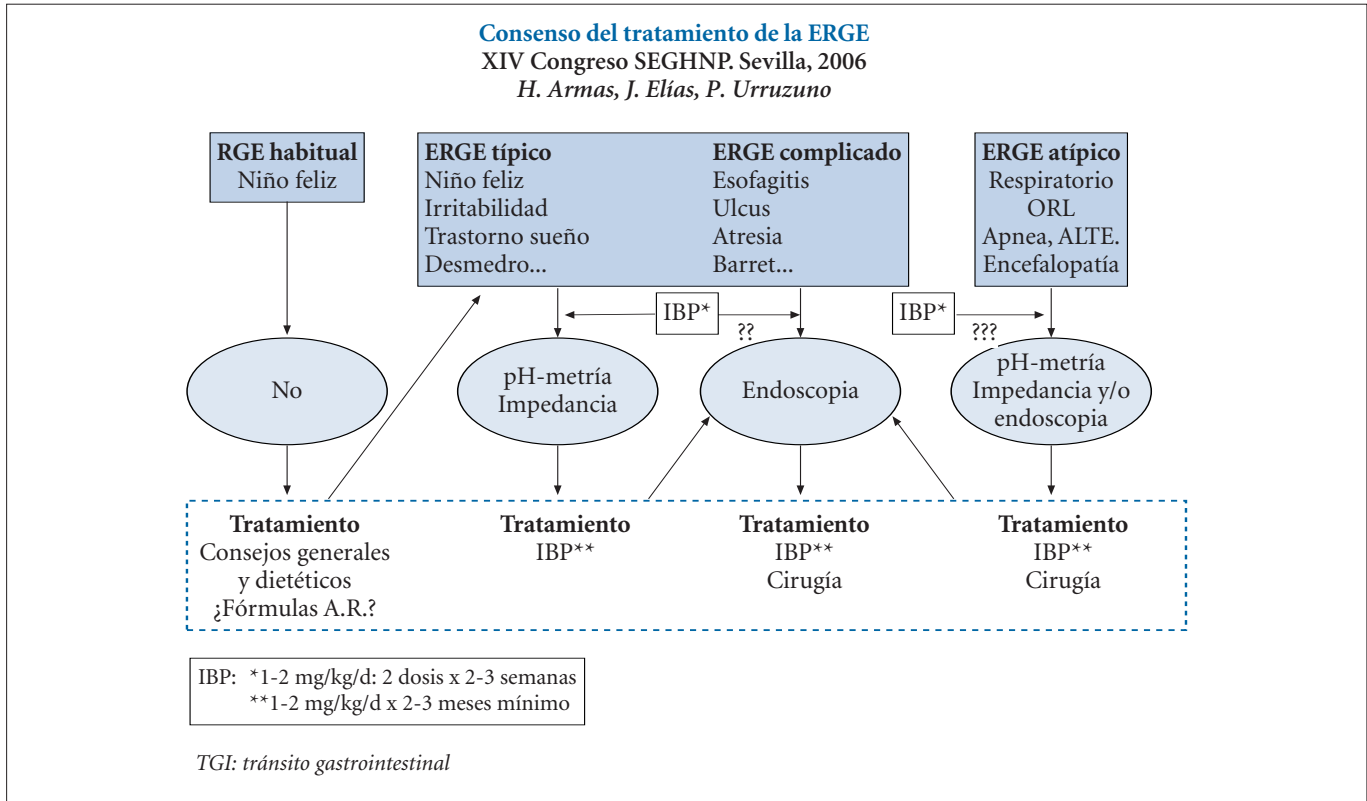


FIGURA 3. Algoritmo para el manejo de la ERGE (Modificado de Grupo de Trabajo ESPGAN).

dinas en la mucosa gástrica, creando una acción citoprotectora al poder adherirse a superficies inflamadas o erosionadas. Resulta de utilidad en el reflujo alcalino duodenogástrico a 0,7-3 mg/dosis/día. Hay que considerar su tendencia a causar bezoar y su posible toxicidad por aluminio en insuficientes renales.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN DIAGNÓSTICO^(38,39)(Fig. 3)

Las regurgitaciones del lactante “feliz” sin otra sintomatología no requieren tratamiento. El pediatra debe convencer a los padres de que el niño no precisa exploraciones complementarias y que lo más probable es que disminuyan o desaparezcan hacia los 12-18 meses de edad.

Los lactantes hasta los 18-24 meses con vómitos recurrentes y/o escasa ganancia de peso, sin otra sintomatología, pueden beneficiarse de fórmulas hidrolizadas de proteínas lácteas, en casos de alergia a proteínas de leche de vaca, o de fórmulas A.R. espesadas con almidón de maíz hidrolizado u otros espesantes. Cuando el paciente además asocia pérdida de peso y/o irritabilidad y/o llanto intenso y/o trastornos del sueño y/o problemas respiratorios durante la comida, tras comprobar si el aporte calórico es el adecuado y otras posibles causas del vómito, se puede añadir como terapia de prueba supresores de ácido (alginatos, ranitidina u omeprazol). Si no se obtiene respuesta en 2-3 semanas, se deberán realizar pruebas complementarias (pH-metría esofágica y/o impedancia y/o endoscopia).

La mayoría de niños mayores de 2 años con regurgitaciones/vómitos recurrentes sin otro síntoma o proceso acompañante, o acompañados de episodios de pirosis y/o disfagia y/o con trastornos respiratorios u ORL pueden ser sometidos a terapia de prueba con supresores de ácido antes de realizar pruebas complementarias confirmatorias, que se harán de obligado cumplimiento si no existe respuesta al tratamiento antiácido instaurado en 2-3 semanas.

Los niños que no se acompañan de regurgitaciones y/o vómitos evidentes, pero que no mejoran con su tratamiento específico (del asma, de la laringitis recurrente, del ulcus...), deben ser evaluados mediante pH-metría y/o impedancia y/o endoscopia, ante la sospecha de ERGE concomitante, para posteriormente instaurar tratamiento supresor de ácido y otras medidas antirreflujo según los casos.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son: insuficiente control de los síntomas con el tratamiento médico, necesidad de tomar medicación permanentemente, manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con el RGE, esófago de Barret, y pacientes con ERGE y retraso mental grave. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: mejoría sintomática, curación de las lesiones hísticas, evitar las complicaciones y reducir el uso de recursos sanitarios.

Se ha propuesto que la cirugía (abierto o laparoscópica) mediante la técnica más empleada (funduplicatura de Nis-

sen) podría ser una buena alternativa al tratamiento médico, pero no es claramente más eficaz y no está exenta de morbilidad si no se realiza en centros especializados.

En los últimos años se están desarrollando en adultos técnicas antirreflujo mediante nuevos métodos endoscópicos de tratamiento endoluminal: técnicas “quirúrgicas” de gastroplastia endoluminal (EndoCinch®, Plicator®); radiofrecuencia (Stretta®); inyección de polímeros (Enterix®) y prótesis expandible de hidrogel (*Gatekeeper reflux repair system*)⁽⁴⁰⁾.

RESUMEN

Las regurgitaciones o reflujo gastroesofágico (RGE) constituyen un motivo frecuente de consulta médica en los lactantes (50%), la mayoría de las veces sin repercusiones clínicas, situaciones que no suelen requerir pruebas complementarias diagnósticas ni tratamiento farmacológico. Por el contrario, en muchas menos ocasiones, la intensidad o frecuencia de las mismas, pueden dañar el esófago y/o afectar al estado general del niño, constituyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que sí justifica la actuación diagnóstica-terapéutica del médico para evitar complicaciones.

El retraso pondero-estatural, el rechazo del alimento, la irritabilidad y trastornos del sueño, la disfagia, la hemorragia digestiva como manifestaciones digestivas; el asma, neumonías recurrentes, el estridor laríngeo, las apneas, como manifestaciones respiratorias; u otras como tortícolis o posturas distónicas, etc., pueden corresponderse con una ERGE.

Entre las diferentes pruebas complementarias empleadas para precisar su diagnóstico (tránsito gastroesofágico radiológico, ecografía, manometría, gammagrafía), han adquirido un importante papel por su fiabilidad los estudios de monitorización de pH-metría esofágica, de endoscopia digestiva alta con obtención de biopsias y, recientemente, la impedancia esofágica.

Además de las normas dietéticas y posturales, el tratamiento farmacológico en la ERGE, con la utilización de antiácidos como los antagonistas H₂ y los inhibidores de la bomba de protones y ocasionalmente procinéticos como la cisaprida (aunque con limitaciones), evitan en la mayoría de los casos el tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Dodge J. Gastroesophageal reflux in infants. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 359-60.
- Argüelles F. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Argüelles F, Polanco I, eds. *Manual de Gastroenterología Pediátrica*. Granada: Comares, 1996. p.233-49.
- Balistreri WF. The reflex to treat reflux – let’s be conservative regarding gastroesophageal reflux (GER). *J Pediatr.* 2008; 152: A1.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Chistoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux. During childhood. A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154:150-4.
- Rodrigo L, Bixquert M, Ponce J, Lanás A, Clavet X, Carballo F et al. ERGE: Definición de Montreal y papel de la inhibición ácida potente. *Gastroenterol Pract.* 2007;16(supl 1): S1-S32.
- Mittal R, Holloway R, Penagini R. Transient lower esophageal sphincter reflation. *Gastroenterology.* 1995; 109: 601-10.
- Vandenplas Y, coordinator. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastro-Oesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 18: 413-22.
- Vandesplas Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. Oesophageal pH monitoring and reflux oesophagitis in irritable infants. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 300-4.
- Bixquert M. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, inflamación cardial y *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pract.* 2006; 15: 28-34.
- Amin R. Gastroesophageal reflux and infant apnea. *J Pediatr.* 2000; 137: 298-300.
- Mc Guirt WE. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatr Clin North Am.* 2003; 50: 487-502.
- Keles B, Ozturk K, Gunel E, Airbag H, Ozer B. Pharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 1178-81.
- Rudolf CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32(supl 2): S1-S31.
- Millar LS. Endoscopy of the esophagus. En: Castell DO (ed.): *The esophagus*. 2ª ed. Little, Brown and Company. Boston: 1995. p.93-132.
- Lundell L, Dent J, Bennet JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; 45: 172-80.
- Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira M, Hauser B. ¿La impedancia esofágica reemplazará a la monitorización del pH? *Pediatrics* (esp.). 2007; 63: 21-24.
- Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, Kruse-Andersen S, Husby S. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of a diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007; 12.
- Espósito C, Montupet Ph, Rothenberg. *The Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. Diagnosis, Medical Therapy, Surgical Management*. Ed. Springer. Berlin 2004.
- Orenstein SR. Tests to assess symptoms of gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: S29-32.
- Armas H, Molina M, Peña L, Eizaguirre I, Juste M, Sánchez F, Bousoño C. Indicaciones actuales de la monitorización de la pHmetría esofágica. *An Esp Pediatr.* 2002; 59: 49-56.
- Armas H, Cabrera R. PH-metría esofágica: Indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin.* 2005; 3: 253-6.
- Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 253-62.
- Working Group of ESPGHAN. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 467-71.

24. Nurko S, Rosen R. Use of multi-channel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of children with respiratory symptoms: A new phenomenon? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 166-8.
25. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 16-21.
26. Salvatore S, Hauser B, Bandéamele K, Novario R, Vandenplas Y et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: How much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 210-5.
27. Agostoni C. Antireflux or antiregurgitation milk product for infants and young children: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 456.
28. Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, Demertzidou V, Hauser B et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis.* 2005; 37: 23-7.
29. Huang RC, Forbes DA, Davies MW. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003211.
30. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M et al. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003502.
31. Omari TI, Rommel N, Stauton E. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr.* 2004; 145: 194-200.
32. Huang J-Q, Hunt RH. Meta-analysis of comparative trials for healing erosive esophagitis with proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists. *Gastroenterology.* 1998; 114: A154.
33. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Br Med J.* 2006; 332: 11-7.
34. Gold BD. Gastroesophageal reflux in children and adolescents: Safety and efficacy of Lanzoprazol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: S297-335.
35. Augood C, Mac Lennan S, Gilbert R. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002300.
36. Pritchard D, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 725-9.
37. Kawai M, Kawahara H, Hirayama S, Yoshimura N, Ida S. Effect of baclofen on emesis and 24-hour esophageal pH in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 317-23.
38. Armas H. Tratamiento médico del reflujo gastroesofágico infantil. *Pediatrka.* 2006; 26: 37-43.
39. Armas H, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico. Esofagitis. En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.* SEGHP. Ed. Madrid: Ergon; 2004. p.9-18.

3.1.3 Acalasia y otros trastornos motores

A. Bautista Casanovas

INTRODUCCIÓN

Los trastornos motores esofágicos (TME) se pueden definir como anomalías de la motilidad esofágica, causados por una alteración en los mecanismos de control neurohormonal o muscular del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres.

Estos TME pueden ser clasificados en tres grupos:

1. Los TME primarios, entre los que se encuentran la acalasia, o el espasmo difuso esofágico.
2. Los TME secundarios a patología orgánica esofágica, como la esofagitis por reflujo, causticación esofágica o atresia esofágica.
3. Los TME secundarios a enfermedades generalizadas, como la esclerodermia, miopatías, o pseudoobstrucción intestinal crónica.

TRASTORNOS MOTORES PRIMARIOS: ACALASIA

Introducción

El término acalasia significa literalmente falta de relajación y se aplica a una rara enfermedad, de etiología desconocida, caracterizada por una falta de relajación del esfínter esofágico inferior en respuesta a la deglución. Suele acompañarse además de un peristaltismo esofágico defectuoso, con ondas peristálticas terciarias no propulsivas y ocasionalmente espasmo esofágico difuso.

La acalasia esofágica es un trastorno motor que afecta virtualmente a toda la longitud esofágica.

El primer caso fue descrito por Thomas Willis en 1674⁽¹⁾, su paciente conseguía el alivio de la sintomatología introduciéndose en esófago un dilatador rudimentario, construido con un hueso de ballena engrasado y con una esponja en su extremo distal. En 1913, Sir Cooper Perry le sugiere el término a Arthur Frederick Herzt que utiliza por primera vez el término acalasia y describe la entidad tal como hoy la conocemos. Curiosamente, AF Herzt cambió su apellido años más tarde a Hurst, por lo cual la enfermedad también se conoce como acalasia de Hurst⁽²⁾.

La etiología es desconocida y los datos patológicos observados son degeneración de las células ganglionares en los plexos mioentéricos y cambios inflamatorios crónicos.

La sintomatología consiste en disfagia y clínica respiratoria, en los niños más pequeños predomina la sintomatología respiratoria sobre la digestiva.

En diagnóstico se realiza con estudios manométricos y radiológicos.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico: dilatación y operación de Heller. Se han probado distintos tratamientos médicos (nifedipino, toxina botulínica) con distinto éxito. La dilatación esofágica tiene mejor repuesta en adultos que en niños. El tratamiento quirúrgico está basado en la técnica descrita por Heller modificada (cardiomiotomía anterior), asociada a un procedimiento antirreflujo, que puede realizarse tanto por vía abdominal como torácica.

La mejoría clínica y sintomática se produce en el 90% de los pacientes tratados quirúrgicamente. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago y deben ser vigilados en la etapa adulta.

Epidemiología

Es una enfermedad poco común y menos frecuente aún en pediatría, ya que solamente el 4% de los pacientes se presentan antes de los 15 años de edad. Se estima una incidencia en Estados Unidos de 0,5-1 caso cada 100.000 personas por año^(3,4). Tiene una mayor preponderancia en los varones, dos tercios de los pacientes publicados son varones, frente a un tercio de mujeres. Aparece como componente de algunas enfermedades genéticas como el síndrome de Sjögren, el síndrome triple A o síndrome de Allgrove, caracterizado por acalasia, insuficiencia adrenal y lacrimación, y también como parte del síndrome de Alport y del síndrome de Down en algunos pacientes^(5,6).

Etiología

La etiología de la acalasia permanece sin aclarar.

Se han propuesto distintos mecanismos: genéticos, agentes infecciosos, destrucción autoinmune y degeneración neural primaria.

En un estudio sobre la base genética de más de 1.000 familiares de 159 pacientes con acalasia, se demostró que la acalasia carece de transmisión hereditaria autosómica recesiva y que los factores ambientales no son relevantes en la etiología de la enfermedad⁽⁷⁾.

La etiología infecciosa es posible, ya que entre el 4 y el 8% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollan megaesófago y pobre relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), comportándose como una acalasia. Es posible que el tripanosoma cruzi invada directamente o produzca toxinas u origine factores antigénicos que destruyan las neuronas esofágicas, lo más aceptado actualmente es la destrucción por mecanismos inmunológicos⁽⁸⁾. También se han implicado los virus de la varicela y del sarampión⁽⁹⁾.

Como consecuencia de todo ello, el principal dato identificado en la acalasia es una inhibición defectuosa del tono del EEI, pero su origen permanece oscuro.

Patología

Los datos anatómicos son siempre claros en esta enfermedad. El esófago se encuentra muy dilatado proximalmente y muy estrechado a nivel distal, con pliegues mucosos y planos musculares hipertrofiados^(10,11).

Se sugiere que los primeros cambios patológicos que aparecen son los relacionados con la inflamación de los nervios mioentéricos, que después conduce por necrosis o degeneración a todos los demás hallazgos observados. Estos cambios inflamatorios son los más consistentes, se encuentran en los nervios mioentéricos y alrededor de los mismos, produciendo fibrosis neural.

Los datos patológicos observados microscópicamente son variables desde la ausencia de las células ganglionares observados, tanto en formas tempranas como tardías, a degeneración de las células ganglionares en los plexos mioentéricos.

Como consecuencia de la obstrucción se producen grados diversos de hipertrofia muscular, más notable a nivel de la musculatura circular. La estasis del contenido esofágico produce hiperplasia escamosa y cambios similares a los observados en la esofagitis por reflujo.

También se han observado cambios degenerativos en las biopsias de los nervios periesofágicos, fundamentalmente del vago⁽¹²⁾.

Fisiopatología

Toda la inervación del esófago distal y del EEI proviene del núcleo motor dorsal del vago y termina en los ganglios de los plexos mioentéricos. En este plexo se encuentran dos tipos de neuronas: a) neuronas excitadoras, que provocan la contracción de las capas musculares a través de receptores colinérgicos, y b) neuronas inhibitorias, que actúan sobre las capas musculares a través del péptido intestinal vasoactivo (VIP).

En reposo el EEI se encuentra contraído, las terminaciones colinérgicas producen este tono de reposo, mientras que las terminaciones inhibitorias vagales producen la relajación del mismo.

En los sujetos sanos, el núcleo motor dorsal del vago modula los impulsos inhibitorios y excitatorios al EEI, dependiendo de los estímulos que recibe de los nervios sensitivos de la faringe, esófago y estómago.

Hoy se sabe que el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el óxido nítrico (NO) juegan un papel muy importante sobre la motilidad del EEI^(13,14).

In vitro, el VIP es un potente inhibidor de la contracción del EEI. En los pacientes con acalasia se ha observado una disminución o ausencia de neuronas que contienen VIP a nivel del EEI.

El papel del NO a nivel esfinteriano parece ser de hiperpolarización y, consecuentemente, relajación, mientras que en los pacientes con acahalasia se observa un déficit par-

cial o completo de NO a nivel esfinteriano. Funcionalmente se acepta que la liberación de NO origina relajación esfinteriana, pero el mecanismo íntimo no se conoce plenamente.

Sintomatología

La sintomatología inicial consiste en disfagia y síntomas respiratorios.

En los niños muy pequeños predomina la sintomatología respiratoria, siendo común la presencia de tos crónica, sibilancias recurrentes y neumonías de repetición o bronquitis crónica, con lo cual y ante la ausencia de disfagia se suele retrasar el diagnóstico correcto.

En niños mayores los síntomas digestivos son más obvios, con disfagia, regurgitación de contenido alimenticio no digerido y pérdida de peso, pudiendo acompañarse de dolor retroesternal y pirosis.

La disfagia es progresiva, primero a sólidos y más tarde también a líquidos, hasta que se hace completa.

La regurgitación es siempre de contenido no bilioso, ni ácido, casi siempre con restos de alimentos fermentados. Algunos niños alivian su sintomatología digestiva con la ingesta de grandes cantidades de agua, o con maniobras deglutorias exageradas^(15,16).

Esta sintomatología es similar a la que se presenta en el reflujo gastroesofágico, pudiendo incluso existir sangre debido a la presencia de esofagitis.

Algunos niños mayores pueden presentarse con patología pulmonar crónica, tos persistente, de predominio nocturno o tos de decúbito, con neumonías de repetición o hiperreactividad bronquial y asma grave⁽¹⁸⁾.

En la exploración física se pueden encontrar datos variables de desnutrición, de moderada a grave, halitosis y alteraciones en la auscultación pulmonar derivadas de la patología pulmonar crónica.

Métodos diagnósticos

Radiología

La radiología torácica y el tránsito intestinal son estudios necesarios en el diagnóstico de la acalasia.

En la Rx simple de tórax pueden observarse datos de patología pulmonar crónica, un mediastino ensanchado y un nivel hidroaéreo por encima del diafragma, originado por los alimentos retenidos en esófago. A nivel abdominal es característico observar la ausencia de burbuja gástrica (Figs. 1 y 2). Estos hallazgos no son definitivos en el diagnóstico de acalasia, pero sí muy orientativos.

Los estudios con contraste mostrarán un esófago proximal dilatado, sin contracciones, y un estrechamiento a modo de pico de pájaro en la unión esófago-gástrica, con mínimo o nulo paso de contraste a estómago, la llamada comúnmente terminación en “punta de lápiz” o “cola de rata” (Figs. 3 y 4). Estos datos radiológicos son característicos de acalasia y en el niño no son necesarios los estudios manométricos para confirmar el diagnóstico, aunque sí recomendables⁽¹⁹⁾. Al inicio del cuadro clínico la dilatación del cuerpo esofágico puede ser mínima, mostrando espas-



FIGURA 1. Radiografía posteroanterior del tórax: nivel hidroaéreo en tercio superior esofágico, así como ausencia de burbuja gástrica.



FIGURA 2. Radiografía lateral del tórax: nivel hidroaéreo a nivel esofágico, ausencia de burbuja gástrica.

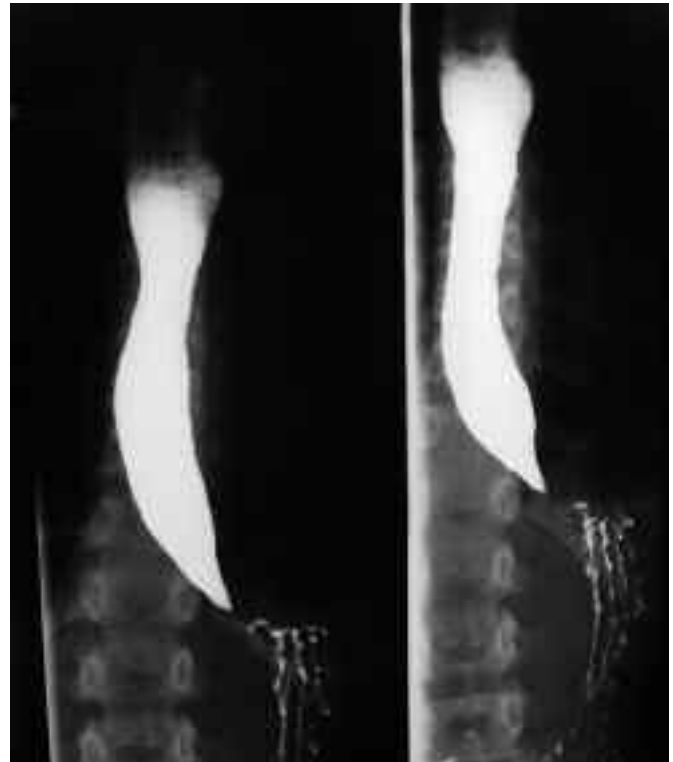
mo y alguna contracción terciaria (sin avance o no propulsiva).

No son útiles para el diagnóstico los estudios con TAC, aunque si lo pueden ser los estudios de RNM⁽²⁰⁾.

Los estudios gammagráficos en los trastornos motores esofágicos juegan un papel menos relevante de lo esperado, siendo útiles en los casos iniciales y dudosos, para la evaluación del tiempo de tránsito esofágico y del tiempo de vaciado⁽²¹⁾.

Manometría

Actualmente la manometría esofágica es considerada como la técnica de elección para la confirmación del diagnóstico de acalasia.



FIGURAS 3 y 4. Tránsito esofagogástrico: esófago proximal dilatado, sin contracciones, con nivel aire-bario. Estrechamiento en la unión esofago-gástrica en "punta de lápiz" o "cola de rata", con mínimo paso de contraste al estómago.

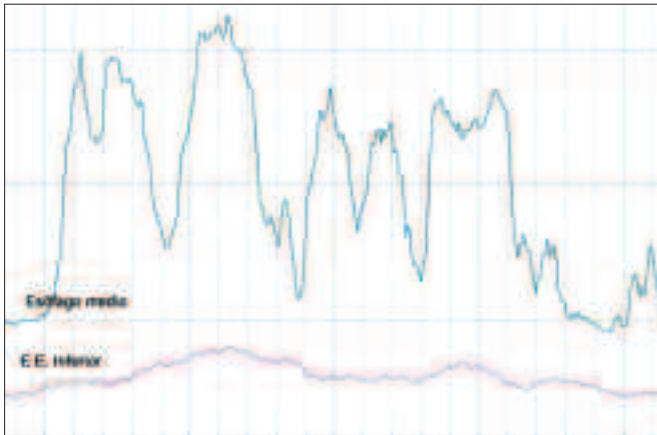


FIGURA 5. Contracciones de alta presión y larga duración con ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior.

La relajación anormal del EEI (incompleta o incluso ausente) tras la deglución será el hallazgo más consistente con el diagnóstico de acalasia⁽²²⁾. Puede observarse también peristaltismo esofágico pobre o nulo y presiones elevadas a nivel del EEI^(23,24) (Fig. 5).

La exploración debe ser cuidadosa, situando la sonda de manometría en la posición correcta y evaluando repetidas veces la función del EEI mediante la administración de pequeñas cantidades de líquido, ya que la relajación del EEI suele ocurrir sólo en 1 de cada 5 degluciones.

La manometría esofágica es diagnóstica en alrededor del 90% de los pacientes⁽⁴⁾.

La monitorización del pH esofágico no está indicada en el estudio de la acalasia.

Endoscopia

La exploración endoscópica se reserva para diferenciar la acalasia de estenosis orgánicas secundarias, para detectar la existencia de divertículos o hernia hiatal que pudiera complicar el tratamiento o identificar la presencia de alteraciones a nivel de la mucosa, como esofagitis.

El cuerpo esofágico suele estar dilatado, aunque en niños pequeños puede ser difícil de identificar esta dilatación; el EEI se observa como fruncido y no abre con la insuflación, pero se atraviesa fácilmente con una mínima presión del endoscopio, lo que suele ser malinterpretado, informando la exploración como normal (Fig. 6). La mucosa puede estar friable y mostrar ulceraciones⁽²⁵⁾.

La endoscopia es diagnóstica en 1/3 y la radiología, alrededor de 2/3 de los pacientes; el diagnóstico de certeza lo suministra la manometría en más del 90% de los casos⁽⁴⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la acalasia debe estar encaminado al alivio de los síntomas, desaparición de la obstrucción y mejora de la disfagia.

Los tratamientos médicos se basan en conseguir la relajación del EEI, mientras que los tratamientos quirúrgicos buscan destruir el EEI o disminuir su resistencia.

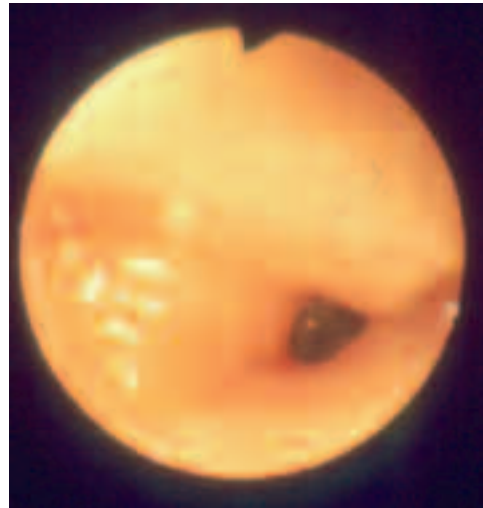


FIGURA 6. Imagen endoscópica del cardias.

Se considera que el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Las dos formas básicas de tratamiento son la dilatación y la operación de Heller.

Tratamiento médico

Se han realizado numerosas pruebas con distintos tratamientos médicos: anticolinérgicos, bloqueantes de los canales del calcio y nitratos, sobre todo el nifedipino. Todos estos tratamientos buscan la disminución de la presión en el EEI, pero su efecto es transitorio.

Realmente los anticolinérgicos fueron los primeramente utilizados, pero sin beneficio aparente.

Entre los bloqueantes de los canales del calcio, el nifedipino ha sido el más utilizado y el que mejores resultados ha obtenido, con dosis de 10-30 mg antes de cada comida, pero presenta frecuentes efectos colaterales durante el tratamiento y, aunque las pruebas funcionales muestran mejoría, la sintomatología persiste aunque con menor intensidad⁽²⁶⁾.

Lo mismo sucede con los nitratos, su utilización antes de las comidas produce una disminución de la presión a nivel del EEI, incluso mayor que la observada con nifedipino, pero sus efectos colaterales en niños desaconsejan su uso prolongado.

Por todo ello, el tratamiento médico sólo está indicado mientras los niños se encuentran a la espera del tratamiento quirúrgico definitivo, o en aquellos casos que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico por la gravedad del paciente o la patología acompañante. Además, el tratamiento médico es claramente inferior en resultados a la dilatación neumática con balón, que se presenta como el método quirúrgico más básico.

Tratamiento quirúrgico

Inyección endoscópica de toxina botulínica

En los últimos años, la toxina botulínica (BOTulinum TOXin o BOTOX) ha sido ampliamente utilizada, como relajante de la musculatura estriada, basados en que el Botox es un potente inhibidor de la liberación presináptica de acetilcolina.



FIGURA 7. Imagen quirúrgica de una cardiomiomotomía anterior (marcada con puntos), extendiéndose desde el esófago hasta la vertiente gástrica.



FIGURA 8. Técnica Antireflujo de Thal tras cardiomiomotomía (E = Estomago. AR = Plastia antireflujo).

Se utiliza inyectándolo a través de un endoscopio en el EEI. Múltiples estudios han demostrado que el Botox es efectivo a corto plazo en el tratamiento de la acalasia, sólo de 3 a 7 meses, reduciendo la presión del EEI, mejorando el aclaramiento esofágico y mejorando la sintomatología en el 70% de los pacientes; su eficacia a largo plazo disminuye al 30%, siendo necesario la utilización de múltiples inyecciones e incluso cirugía en la mayoría de los casos⁽²⁷⁻²⁹⁾.

El Botox debería reservarse a pacientes que rechazan la cirugía o con alto riesgo quirúrgico, en niños mayores y en pacientes que continúan con sintomatología tras dilatación esofágica o cardiomiomotomía.

Dilatación esofágica

La dilatación esofágica con balón produce en muchos casos una notable mejoría clínica, pero se acompaña de unas tasas de perforación de hasta el 12%. Este método es más beneficioso en adultos, en los que ha sido ampliamente utilizado con excelentes resultados, además puede practicarse sin necesidad de anestesia general. Por diferentes estudios se sabe que la tasa de recidiva es mayor en los pacientes más jóvenes^(30,31).

La dilatación esofágica en niños se realiza bajo anestesia general, con una tasa de recidiva mucho mayor y un riesgo incrementado de rotura esofágica en menores de 5 años.

Con este tipo de tratamiento, pueden mejorar el 20-40% de los pacientes después de una o dos sesiones de dilatación. Como complicaciones asociadas se ha observado: aparición de reflujo gastroesofágico en más del 30% de los casos, hemorragia y neumonitis. Hoy se acepta que la dilatación esofágica es menos efectiva que lo que previamente se había publicado. En pacientes jóvenes y en los que no responden a una sesión de dilatación, debe indicarse la cardiomiomotomía⁽³²⁾.

Cardiomiomotomía

El tratamiento quirúrgico está basado en la técnica descrita por Heller hace 90 años. La intervención original de

Heller requiere una incisión en el área espástica del cardias en las caras anterior y posterior. La técnica actual, técnica de Heller modificada, consiste en una cardiomiomotomía solamente anterior, que debe prolongarse hacia la vertiente gástrica 1 cm, dividiendo la musculatura lisa sin lesionar la mucosa. Dado que los pacientes pueden desarrollar reflujo gastroesofágico, se indica rutinariamente la realización de un procedimiento antirreflujo parcial (técnica de Thal, Dor-Thal, Toupet o Boix-Ochoa), mejor que una funduplicatura completa, tipo Nissen, ya que la pobre motilidad esofágica podría hacer que apareciese disfagia de nuevo.

La cardiomiomotomía modificada de Heller, puede realizarse tanto por vía abdominal como torácica, aunque los resultados parecen ser mejores cuando se realiza por vía abdominal. Los pacientes que deben ser reintervenidos lo serán siempre por vía abdominal (Figs. 7 y 8).

Con el desarrollo de las técnicas endoscópicas en los últimos años, el abordaje laparoscópico o toracoscópico se ha extendido, obteniendo los mismos resultados que con la cirugía abierta^(33,34). Existen discrepancias sobre la necesidad de realizar o no una técnica antirreflujo concomitante con la cirugía laparoscópica. Si la extensión hacia la vertiente gástrica no es mayor de 1 cm, la aparición de reflujo gastroesofágico es escasa, aunque Richards, en un estudio randomizado, confirma los beneficios de realizar cirugía antirreflujo concomitante⁽³⁵⁾.

Las complicaciones incluyen perforación intra o postoperatoria y recurrencia de los síntomas, bien por miotomía incompleta, bien por antirreflujo excesivamente apretado.

La mejoría clínica y sintomatológica aparece en el 90-95% de los pacientes tratados quirúrgicamente, con un índice de reintervenciones del 3% y una mortalidad menor del 1%. Las series más amplias corresponden a la experiencia en pacientes adultos. Los pacientes con acalasia presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago, por esa razón deberían ser vigilados en la etapa adulta^(33,35,36).

ACALASIA CRICOFARÍNGEA

Aunque clásicamente la acalasia afecta al esófago distal, se han descrito casos de acalasia cricofaríngea primaria. En esta forma existe una zona de alta presión a nivel del músculo cricofaríngeo y raramente alteraciones de la motilidad en el cuerpo esofágico.

Los niños presentan síntomas intermitentes de dificultad para deglutir a nivel cervical, que se manifiestan por tos y atragantamiento cuando intentan tragar. Pueden también presentar dolor cervical durante estas crisis.

El diagnóstico definitivo suele ser difícil ya que los estudios manométricos a este nivel son difíciles de realizar. El tránsito con bario muestra en las proyecciones laterales un engrosamiento del músculo cricofaríngeo a nivel posterior. La mayoría de los pacientes responden a la dilatación forzada del esfínter esofágico superior bajo anestesia general. Si este tratamiento fracasa, una miotomía cricofaríngea produce un alivio total de la sintomatología, con excelente resultado a largo plazo⁽³⁷⁾.

Trastornos motores esofágicos secundarios a patología orgánica

Alteraciones motoras en el reflujo gastroesofágico

El dato fundamental en el reflujo gastroesofágico es la alteración funcional en la unión esófago-gástrica, que se caracteriza primordialmente por una falta de contracción del esfínter esofágico inferior (EEI) ante los aumentos de presión en la cavidad gástrica. Además, presentan relajaciones espontáneas y prolongadas del EEI que se traducen por largos episodios de reflujo ácido. A medida que aparece esofagitis, se suman alteraciones motoras en el cuerpo esofágico, incluyendo ondas espasmódicas. En el niño estas alteraciones son transitorias y reversibles, mientras que las encontradas en el RGE del adulto son casi siempre irreversibles⁽³⁸⁾.

Alteraciones motoras en la atresia esofágica

Los niños intervenidos de atresia esofágica presentan una actividad peristáltica esofágica anómala, que es secundaria al defecto anatómico en sí mismo y quizás a la cirugía necesaria para la reparación de su malformación. Esta anomalía motora es importante, ya que es la responsable de muchos de los síntomas crónicos a largo plazo tras la reparación de la atresia, como son la disfagia y los problemas respiratorios recurrentes. Aunque estos síntomas pueden mejorar con el tiempo, cuando se presentan tempranamente como intolerancia o atragantamiento, pueden interferir en el adecuado progreso pondoestaural del paciente⁽³⁹⁾.

Alteraciones motoras en los pacientes causticados

Durante las fases subaguda y crónica de las esofagitis secundarias a la ingestión de cáusticos, el paciente desarrolla habitualmente estenosis y zonas aperistálticas y rígidas con la aparición subsiguiente de disfagia.

Estas alteraciones se observan si monitorizamos el pH esofágico durante 24 horas, ya que observaremos un mayor número de reflujos y más largos de duración con un escaso o nulo aclaramiento esofágico. Manométricamente se pre-

sentan con un mayor número de ondas no propulsivas por hora y un menor rendimiento esofágico.

Estos resultados indican que los trastornos de la motilidad y el reflujo son secuelas muy importantes tras la causticación esofágica y deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la sintomatología y de decidir las estrategias terapéuticas, incluidas las dietas.

Alteraciones similares son observadas en niños sometidos a sesiones de escleroterapia por varices esofágicas y en muchas ocasiones preceden o cursan con estenosis esofágica secundaria⁽⁴⁰⁾.

Trastornos motores esofágicos secundarios a enfermedades generalizadas

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad sistemática de causa desconocida, caracterizada por una disposición anómala del colágeno y otros tejidos conectivos en la piel y en otros órganos diana. La esclerodermia es la enfermedad del colágeno más característica que afecta al tracto digestivo. Las alteraciones esofágicas están presentes en al menos el 75% de los pacientes. Los datos manométricos característicos incluyen la disminución de la presión en el EEI, contracciones de baja amplitud en el cuerpo esofágico y, cuando la enfermedad avanza más, peristaltismo anormal en la porción esofágica con músculo estriado, el tercio superior. Estos trastornos esofágicos han sido también relacionados con otras enfermedades del colágeno, como la polimiositis, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico.

Pseudoobstrucción intestinal crónica

La pseudoobstrucción intestinal crónica se caracteriza por síntomas y signos recurrentes de obstrucción intestinal sin evidencia demostrable de obstrucción mecánica. Hasta el 85% de los pacientes muestran además alteraciones en la motilidad esofágica, lo que hace de esta exploración el primer estudio a realizar cuando sospechamos esta patología. La manometría muestra una baja presión en el EEI, ondas peristálticas de baja amplitud, sin propagación de las mismas, así como ondas terciarias en el cuerpo esofágico.

Otra enfermedad en la que se pueden encontrar anomalías en la motilidad esofágica de características similares es la enfermedad de injerto contra huésped.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wills T. Pharmaceutice Rationalis sive Diatriba do Medicamentorum Operationibus in Humano Corpore. London: Hague Comitibus; 1674.
2. Hertz AF. Achalasia of the cardia. Quart J Med. 1914/15; 8: 300-308.
3. Richter JE. Oesophageal motility disorders. Lancet 2001; 358: 823-8.
4. Boeckxstaens GE, De Jorge W, Van den Wijngaard RM, Beninga MA. Achalasia: From New Insights in Pathophysiology to Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 41: Suppl. 1 S36-S37.
5. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. Lancet. 1978; (8077): 1284-86.

6. Zárate N, Mearin F, Gil-Vernet JM, Camarasa F, Malagelada JR. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1674-77.
7. Mayberry JF, Atkinson M. A study of swallowing difficulties in first degree relatives of patients with achalasia. *Thorax*. 1985; 40: 391-93.
8. da Silveira AB, Arantes RM, Vago AR, Lemos EM, Adad SJ, Correa-Oliveira R et al. Comparative study of the presence of *Trypanosoma cruzi* kDNA, inflammation and denervation in chagasic patients with and without megaesophagus. *Parasitology*. 2005; 131: 627-34.
9. Niwamoto H, Okamoto E, Fujimoto J, Takeuchi M, Furuyama J, Yamamoto Y. Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia? *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 859-64.
10. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18: 327-37.
11. Gockel I, Bohl JR, Doostkam S, Eckardt VF, Junginger T. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 727-33.
12. Cassella RR, Ellis FH jr, Brown AL jr. Fine-structure changes in achalasia of the esophagus. I. Vagus nerves. *Am J Pathol*. 1965; 46: 279-488.
13. Bruley des Varannes S, Chevalier J, Pimont S, Le Neel JC, Klotz M, Schafer KH et al. Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus. *Gut*. 2006; 55: 319-26.
14. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 421-30.
15. Paidas C, Cowgill SM, Boyle R, Al-Saadi S, Villadolid D, Rosemurgy AS. Laparoscopic Heller myotomy with anterior fundoplication ameliorates symptoms of achalasia in pediatric patients. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 977-983; discussion 983-986.
16. Prakash C, Clouse RE. Esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002; 18: 454-63.
17. Garzi A, Valla JS, Molinaro F, Amato G, Messina M. Minimally invasive surgery for achalasia: combined experience of two European centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 587-91.
18. Azizkhan RG, Tapper D, Eraklis A. Achalasia in childhood: a 20-year experience. *J Pediatr Surg*. 1980; 15: 452-56.
19. Moreno González E, García Álvarez A, Landa García I, Gómez Gutiérrez M, Rico Selas P, García García I et al. Results of surgical treatment of esophageal achalasia. Multicenter retrospective study of 1,856 cases. GEEMO (Groupe Européen Étude Maladies Oesophagées) Multicentric Retrospective Study. *Int Surg*. 1988; 73: 69-77.
20. Panebianco V, Habib FI, Tomei E, Paolantonio P, Anzidei M, Laghi A, et al. Initial experience with magnetic resonance fluoroscopy in the evaluation of oesophageal motility disorders. Comparison with manometry and barium fluoroscopy. *Eur Radiol*. 2006; 16: 1926-33.
21. Mariani G, Boni G, Barreca M, Bellini M, Fattori B, AlSharif A, et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1004-28.
22. Hussain Sz, Di Lorenzo C. Motility disorders. Diagnosis and treatment for the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49: 27-51.
23. Jackson CCA, Liu DC. Achalasia. En *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Editor: Stefano Guandalini. Editorial Taylor & Francis, Londres -New York, 2004;5: 61-72.
24. Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet*. 2001; 358: 823-28.
25. Bautista Casanovas A, Villanueva Jeremías A, Estévez Martínez E, Méndez Gallart R, Taboada Santomil P, Varela Cives R. Endoscopia digestiva intervencionista en Pediatría. *Cir Pediatr*. 2006; 19: 191-200.
26. Storr M, Allescher HD. Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders. *Dis Esophagus*. 1999; 12(4): 241-57.
27. Hussain SZ, Thomas R, Tolia V. A review of achalasia in 33 children. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 2538-43.
28. Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, Tolia V, Molleston J, Reinstein LJ, et al. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 509-14.
29. Neubrand M, Scheurlen C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy*. 2002; 34: 519-23.
30. Eckardt VF, Aigherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992; 103: 1732-38.
31. Babu R, Grier D, Cusick E, Spicer RD. Pneumatic dilatation for childhood achalasia. *Pediatr Surg Int*. 2001; 17: 505-7.
32. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut*. 2004; 53: 629-33.
33. Mehra M, Bahar Rj, Ament Me, Waldhausen J, Gershman G, Georgeson K, et al. Laparoscopic and thoracoscopic esophagomyotomy for children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 466-71.
34. Mattioli G, Esposito C, Pini Prato A, Doldo P, Castagnetti M, Barabino A, et al. Results of the laparoscopic Heller-Dor procedure for pediatric esophageal achalasia. *Surg Endosc*. 2003; 17: 1650-52.
35. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg*. 2004; 240: 405-12.
36. Patti MG, Albanese CT, Holcomb GW, Molena D, Fisichella PM, Perretta S, Way LW. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia in children. *J Pediatr Surg*. 2001; 36: 1248-51.
37. Brooks A, Millar AJ, Rode H. The surgical management of cricopharyngeal achalasia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000; 56: 1-7.
38. Chitkara DK, Fortunato C, Nurko S. Esophageal motor activity in children with gastro-esophageal reflux disease and esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 70-5.
39. de Lagausie P, Bonnard A, Schultz A, Van den Abbeel T, Bellai-che M, Hartmann JF, Cezard JP, Aigrain Y. Reflux in esophageal atresia, tracheoesophageal cleft, and esophagocoloplasty: Bianchi's procedure as an alternative approach. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 666-9.
40. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estevez E, Tojo R, Cadranel S. Motor function of the esophagus after caustic burn. *Eur J Pediatr Surg*. 1996; 6(4): 204-7.

3.1.4 Traumatismos, infecciones y esofagitis cáustica

C. Maluenda Carrillo, A. Bodas Pinedo

TRAUMATISMOS

Introducción

Las lesiones traumáticas del esófago en los niños tienen como causa principal la ingestión de cuerpos extraños y, menos frecuentemente, lesiones directas endoluminales por instrumentación diagnóstica o terapéutica⁽¹⁾. Las lesiones del esófago por trauma externo son muy poco frecuentes, debido a que la mayor parte de este órgano se encuentra protegido por la caja torácica. Por este motivo la descripción de este apartado se centrará en la ingesta de cuerpos extraños.

INGESTA DE CUERPOS EXTRAÑOS

Concepto

Cualquier objeto infrecuente en el aparato digestivo podría ser considerado un cuerpo extraño, sin embargo, consideramos cuerpos extraños aquellos que poseen potencial lesivo o son insólitos en esta localización.

Introducción

La ingestión de cuerpos extraños (CE) es un accidente muy frecuente en la infancia y representa la segunda causa de indicación de endoscopia urgente en pediatría, después de la hemorragia digestiva.

Por su importancia y frecuencia puede considerarse un problema de salud pública. El niño, impulsado por su curiosidad y afán de reconocer objetos, se los lleva a la boca y en cualquier descuido puede ingerirlos, de hecho el 80% de las ingestiones accidentales ocurre en la infancia. Dentro de la edad pediátrica la mayor incidencia se observa en niños menores de 5 años. La edad media según distintos autores está en alrededor de los 3 años. Un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno disminuyen la morbilidad y la estancia en un centro hospitalario.

Del total de cuerpos extraños ingeridos, un 80% son eliminados espontáneamente por las heces. A pesar de ello, hasta en el 60% de las ocasiones los padres no detectan su eliminación.

Existen unos condicionantes anatómicos que facilitan la impactación de los cuerpos extraños. En primer lugar en el esófago, por ser un órgano poco adaptable y con estrecheces fisiológicas, principalmente a nivel de: músculo cricofaríngeo, impronta aórtica y unión esofagogástrica. Cuando han pasado el esófago, las posibilidades de retención a nivel del píloro o de la válvula ileocecal son menores. Habitualmente se afirma que si los cuerpos extraños pasan el esófago tienen el 95% de posibilidades de ser expulsados sin pro-

blemas. No se debe olvidar, sin embargo, que puede existir una patología intestinal previa que provoque la retención del cuerpo extraño.

Según las distintas series publicadas, la extracción mediante endoscopio se realiza en alrededor del 19% de los casos, siendo necesaria la extracción quirúrgica solamente en el 1% de los mismos.

En aproximadamente el 80% de las ocasiones el objeto es radioopaco, siendo las monedas el cuerpo extraño más frecuentemente ingerido.

Se ha observado que la mayoría de los niños acuden a un servicio de urgencias en las 36 primeras horas tras la ingestión, y que aproximadamente el 50% de los mismos están asintomáticos.

En la mayoría de los casos el motivo de consulta es que un testigo ha presenciado o tiene una fuerte sospecha del accidente; cuando esto no es así, un inicio agudo de los síntomas o las circunstancias que lo rodean hacen pensar en una ingestión accidental.

El riesgo asociado a la ingestión de un cuerpo extraño depende de su: forma, localización, tamaño y composición⁽²⁾.

Forma

Los objetos más frecuentemente ingeridos por los niños son monedas, agujas, alfileres, pilas de botón, partes de juguetes y canicas, siendo menos frecuente en la infancia los huesos de pollo y espinas de pescado. Cuando el cuerpo extraño ingerido es cortante o puntiagudo, además de que su extracción puede plantear problemas por esta circunstancia, tiene un riesgo mayor de perforación del tubo digestivo.

Localización y tamaño

Un porcentaje considerable de cuerpos extraños (alrededor del 20%) queda alojado en el esófago, con el consiguiente riesgo de aspiración y perforación. Por este motivo se considera que estos objetos deben ser extraídos en todos los casos en menos de 24 horas tras su ingesta.

En el momento del diagnóstico la mayoría de los objetos se encuentran en el estómago (60%).

En niños mayores, objetos de menos de 2 cm de anchura y hasta 5 cm de longitud pasan el píloro sin problemas. En niños pequeños y lactantes, el límite de la longitud es de 3 cm. Es recomendable extraer aquellos de tamaño superior al referido, así como los punzantes y/o cortantes.

En el 11% de los casos el cuerpo extraño se localiza en el momento del diagnóstico en el intestino delgado. Aunque se

ha publicado, es muy raro que un cuerpo extraño produzca obstrucción a este nivel excepto, como se exponía previamente, en aquellos casos en los que existe una patología intestinal previa.

Composición

Por su composición conviene diferenciar, por su frecuencia e importancia, la ingestión de:

- Pilas de botón: se encuentran en gran cantidad de elementos de uso habitual, como relojes, cámaras fotográficas, juguetes, etc. Contienen mercurio, cinc, óxido de plata, litio, etc., y a veces hidróxido sódico o potásico.

Si la pila se abre puede liberarse material tóxico o muy corrosivo, que podría ocasionar necrosis de la mucosa. Además, pueden producir lesiones por decúbito o quemaduras eléctricas de bajo voltaje. La extracción endoscópica se consigue hasta en el 99% de las ocasiones. En nuestra opinión son siempre indicación de extracción endoscópica independientemente de su localización.

Consideramos que en el momento actual las alternativas a la endoscopia para la extracción de cuerpos extraños, como las sondas de Foley y la utilización de imanes, han pasado a un segundo plano ante las mayores eficacia y seguridad de la endoscopia⁽²⁾.

El mejor tratamiento es la prevención, informando a los padres del riesgo que supone la manipulación de este tipo de material por parte de los niños.

- Imanes: la ingestión de imanes o la combinación de la ingestión de éstos con objetos metálicos requiere un tratamiento urgente, dada su tendencia a complicarse con perforaciones intestinales^(3,4).
- Impactación bolo alimenticio: en estos casos, cuando el niño tiene dificultad en deglutir la saliva debe practicarse endoscopia de urgencia para evitar la aspiración y obstrucción respiratoria. Por el contrario, si no tiene dificultad en deglutir las secreciones, puede realizarse en las siguientes 12 horas. En general se consiguen extraer de forma completa, cuando esto no es posible es necesaria una fragmentación previa. La administración de sustancias proteolíticas está contraindicada, por el riesgo de perforación esofágica. En algunas ocasiones el glucagón puede relajar el esfínter esofágico inferior y permitir la progresión del bolo impactado.
- Narcóticos: aunque es poco frecuente de momento en pediatría, se empiezan a ver adolescentes que transportan heroína o cocaína en bolsas que ingieren para burlar el control policial, lo cual conlleva un riesgo importante, ya que la rotura dentro del tracto intestinal de alguna de estas bolsas podría producir una intoxicación aguda e incluso la muerte de la persona que la transporta. Su extracción, cuando sea necesaria, debe ser mediante cirugía y nunca por endoscopia⁽⁵⁾.

Sintomatología

Cuando el cuerpo extraño está alojado en el esófago puede producir dolor retroesternal, disfagia, odinofagia, regur-

gitación y sialorrea. Si se produce una perforación esofágica aparecen dolor, enfisema subcutáneo, fiebre e incluso en ocasiones un cuadro séptico. En niños pequeños puede haber estridor y tos. Hay que tener en cuenta que en los casos en que el objeto está alojado en el esófago existe riesgo de aspiración, perforación y formación de fistulas.

Los objetos que quedan alojados en el estómago dan pocos síntomas, excepto en aquellos casos, poco frecuentes, en los que se produce una perforación o erosión de la cavidad gástrica.

Un objeto en el duodeno puede dar un cuadro oclusivo o seudooclusivo.

Tratamiento

La extracción de los cuerpos extraños mediante endoscopia permite identificar el objeto, valorar el estado de la mucosa subyacente y comprobar si se ha producido alguna complicación, hechos que han permitido reducir enormemente la morbilidad y la mortalidad de esta patología. Existen diversos factores de riesgo para la extracción endoscópica, entre los que destacan objetos punzantes o cortantes, presencia de divertículos esofágicos, impactación esofágica de más de 24 horas y la localización en el tercio proximal del mismo.

En la figura 1 se proponen unas recomendaciones prácticas sobre el manejo de los cuerpos extraños en el tracto gastrointestinal en la infancia.

ESOFAGITIS INFECCIOSAS

La esofagitis infecciosa genera cada vez más interés debido a su aumento de frecuencia. Los motivos de este aumento se pueden explicar si se tienen en cuenta los factores defensivos y los facilitadores que intervienen en esta infección. Entre los primeros se encuentran la salivación, el peristaltismo esofágico, la integridad del epitelio esofágico, el equilibrio entre flora fúngica y bacteriana y la existencia de episodios aislados de reflujo gastroesofágico.

Las alteraciones inmunitarias tienen un papel importante en la etiopatogenia de este tipo de esofagitis. Estas infecciones suelen ocurrir en pacientes inmunocomprometidos. En individuos inmunocompetentes la utilización de antibióticos, las enfermedades propias del esófago o la aclorhidria favorecen el desarrollo de esofagitis infecciosa. El diagnóstico diferencial, dependiendo de la clínica, comprende la enfermedad de injerto contra huésped o lesiones inducidas por quimioterapia.

ESOFAGITIS POR CANDIDAS

La esofagitis infecciosa más habitual es la esofagitis por *Candida*, observándose hasta en un 1% de las endoscopias altas.

Aunque *Candida albicans* es la más habitual, *Candida tropicalis* y *glabrata* ocasionan la misma patología y se encuentran cada vez con mayor frecuencia.

La candidiasis esofágica es más frecuente en inmunodeprimidos, aunque también puede verse en niños normales. En este tipo de pacientes pueden coexistir distintos tipos de infecciones, por lo que la identificación de *Candida* en

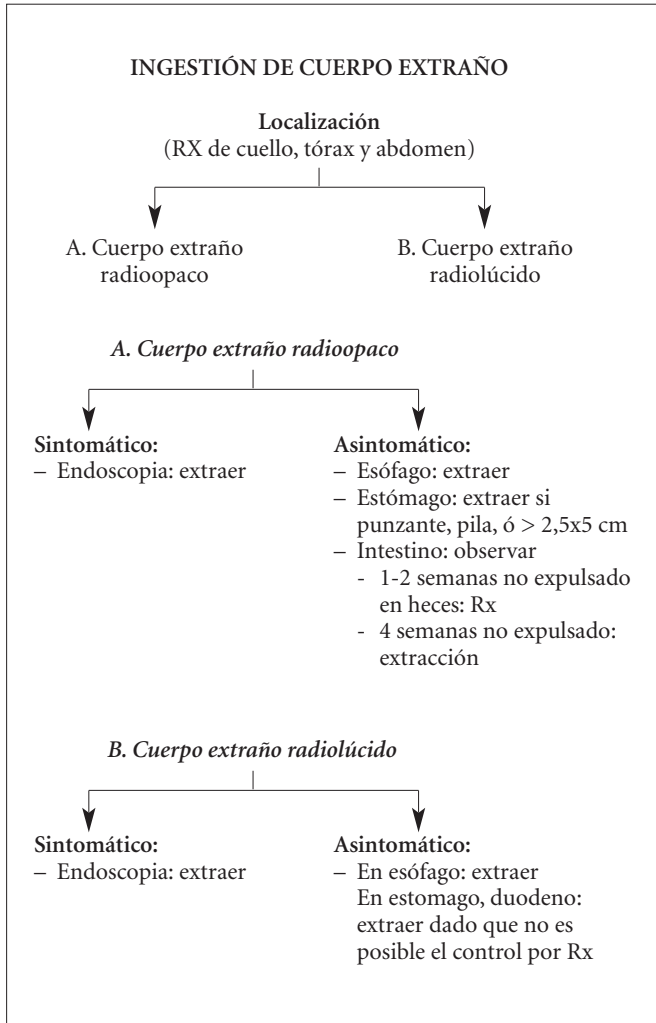


FIGURA 1. Manejo ingestión de cuerpos extraños en el tracto gastrointestinal en la infancia.

una endoscopia no excluye otras infecciones concomitantes por *citomegalovirus* o *virus herpes simple*.

Además, favorecen el desarrollo de este tipo de esofagitis situaciones que deterioran las condiciones generales del huésped, como la malnutrición grave, la utilización de fármacos inmunosupresores, el consumo reciente de antibióticos (rompen el equilibrio natural de la flora esofágica y favorecen la proliferación de levaduras), la quimioterapia o radioterapia (producen disrupción de la mucosa), el tratamiento prolongado con inhibidores de la secreción gástrica (disminuyen la barrera defensiva que para la infección constituye el ácido) o los trastornos de la motilidad esofágica.

Clínica

Son característicos la disfagia, la odinofagia o el dolor torácico. La intensidad es variable, pudiendo existir desde leve disfagia orofaríngea hasta imposibilidad para la deglución, con malnutrición y deshidratación asociadas.

El 50% de los casos son asintomáticos o presentan otros signos, como pirosis o regurgitación. En el 75% de los casos existe afectación de la mucosa oral, tanto bucal como lingual

o gingival. Las lesiones blanquecinas pueden converger para formar áreas extensas de aspecto cremoso en faringe, amígdalas o paladar.

En casos complicados, sobre todo cuando la inmunidad está deprimida, pueden aparecer sepsis con abscesos fúngicos en hígado, riñón o bazo.

Diagnóstico

La esofagogastroscoopia mostrará lesiones en los dos tercios proximales del esófago, distinguiéndose cuatro grados según la clasificación de Kodosi. En el grado I existen pocas placas blanquecinas, menores de 2 mm; en el grado II hay múltiples placas elevadas mayores de 2 mm, con edema e hiperemia de la mucosa; en el grado III existen placas lineales, elevadas, confluentes, con hiperemia y ulceración; en el grado IV aparece además friabilidad de la mucosa, que se puede asociar a estenosis esofágica.

Como la candidiasis es una patología superficial, resulta más sensible la citología por cepillado que la biopsia para identificar las levaduras, siendo ésta útil para descartar infecciones concomitantes⁽⁶⁾. El cultivo es necesario si se sospecha resistencia. Las biopsias esofágicas se consideran en general seguras con recuentos plaquetarios superiores a 50.000/ml, y el cepillado es seguro con recuentos de plaquetas tan bajos como 15.000/ml. Habitualmente suele haber tanto levaduras en gemación como formas de hifa.

Tratamiento

En individuos inmunocompetentes se puede usar fluconazol, ya que tiene una vida media larga y pocos efectos secundarios⁽⁷⁾. Otras alternativas son ketoconazol o itraconazol.

En inmunodeprimidos está indicada la administración de anfotericina B, debido al riesgo de infección diseminada o resistencia al tratamiento con azoles. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal. En este caso se puede utilizar fluconazol con una eficacia del 80% (frente al 95% de la anfotericina B).

La profilaxis no está indicada de forma rutinaria, excepto en niños VIH positivos que hayan padecido una candidiasis grave o tengan episodios recurrentes.

ESOFAGITIS POR VIRUS HERPES SIMPLE

El virus herpes simple (VHS) es la segunda causa de esofagitis infecciosa, después de la candidiásica, pudiendo aparecer tanto en individuos inmunocompetentes como en inmunodeprimidos⁽⁸⁾. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden producir esofagitis, aunque es más frecuente el tipo 1.

Los factores de riesgo son parecidos a los expuestos para la candidiasis esofágica, añadiendo la intubación orotraqueal.

Clínica

La fiebre, odinofagia y el dolor retroesternal forman una tríada sintomática típica, aunque la fiebre aparece menos frecuentemente que los otros dos. A menudo se pueden encontrar lesiones nasolabiales o gingivoestomatitis. Si existe compromiso inmunitario puede haber afectación de órganos

como pulmón, hígado o sistema nervioso central. En pacientes con función inmunitaria normal la historia natural es similar a la que se observa en los labios o membranas de la mucosa de la mejilla.

Diagnóstico

En la endoscopia se pueden encontrar lesiones que van desde vesículas a úlceras aisladas o coalescentes de bordes ligeramente sobreelevados. La afectación es de predominio distal. Las biopsias deben ser tomadas del borde de las úlceras, porque el virus se encuentra activo en las células epiteliales.

Existen varios grados de esofagitis herpética. En el grado I se encuentran vesículas frágiles que se rompen fácilmente, en el grado II aparecen úlceras cubiertas de exudado fibrinoso y en el grado III las úlceras son confluentes, con afectación muy extensa del esófago.

La anatomía patológica mostrará cuerpos de inclusión eosinófilos (Cowdry), células gigantes multinucleadas y desplazamiento de la cromatina hacia la periferia. Puede ser útil la utilización de técnicas de inmunoperoxidasa o de hibridación *in situ* para confirmar la presencia del virus.

Tratamiento

En inmunocompetentes es controvertido, de hecho, algunos autores no lo recomiendan.

En inmunocompetentes o inmunodeprimidos leves se puede emplear aciclovir vía oral. En el resto de inmunodeprimidos o en esofagitis graves se puede utilizar aciclovir intravenoso. Si aparecen resistencias a aciclovir puede usarse foscarnet, pero también han emergido resistencias a éste. Para estos pacientes una alternativa es la vidarabina.

La profilaxis está indicada en pacientes VIH positivos con recaídas frecuentes.

ESOFAGITIS POR CITOMEGALOVIRUS

La esofagitis por citomegalovirus (CMV) es la segunda en frecuencia de las infecciones ocasionadas por virus, después de la producida por el virus herpes simple.

Se observa de manera casi exclusiva en inmunodeprimidos. El virus es ubicuo y se puede transmitir horizontalmente de una persona a otra o verticalmente de la madre al niño antes, durante o después del parto. Habitualmente las infecciones latentes de este virus muestran una reactivación en este tipo de pacientes. En los países desarrollados existe una alta prevalencia de la transmisión de este virus a través de transfusiones sanguíneas o trasplantes, debido a que más del 50% de la población adulta es seropositiva. Alrededor del 1% de los pacientes con VIH desarrollan esofagitis por CMV.

Clínica

Suelen existir fiebre, vómitos, náuseas, epigastralgia, diarrea y pérdida de peso, con aparición gradual de los síntomas. Menos frecuentemente que en la esofagitis por virus herpes simple aparecen dolor retroesternal, disfagia u odinofagia. Si no se trata, el paciente puede desarrollar disfagia progresiva y grave. En enfermos con VIH, puede existir coriorretinitis asociada.

Diagnóstico

En la endoscopia se observan erosiones de bordes serpiniginosos. Las biopsias deben ser tomadas del fondo de las lesiones, porque el CMV infecta los fibroblastos subepiteliales y las células del endotelio.

La lesión típica es la úlcera esofágica localizada en el tercio medio o distal, con bordes cortantes o profundos. La mucosa suele estar edematosa. La aparición de una o más úlceras gigantes es sugerente de este tipo de esofagitis. Este tipo de úlceras puede causar hematemesis, melena o incluso perforación esofágica.

La histología mostrará inclusiones intranucleares y un halo rodeando el núcleo celular⁽⁹⁾. Pueden ser útiles las técnicas inmunohistoquímicas, de hibridación *in situ* o la detección del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea consiste en la administración de ganciclovir. Si el enfermo es refractario al tratamiento se puede utilizar foscarnet. Deben ser vigilados los efectos secundarios de la medicación, sobre todo la nefrotoxicidad. La respuesta sintomática puede ser lenta y la tasa de recidiva, elevada si no se corrige la inmunodepresión de base.

La profilaxis en receptores de trasplantes cuando los órganos tienen anticuerpos positivos, en períodos de inmunodepresión por rechazo del trasplante o en pacientes VIH positivos con menos de 200 linfocitos CD4, se hará con ganciclovir.

VIRUS VARICELA-ZOSTER

Aunque es rara, en pacientes con herpes zoster puede ocurrir esofagitis necrotizante. Endoscópicamente se pueden visualizar las vesículas. La biopsia y el cepillado muestran alteraciones similares al virus herpes simple. La diferenciación se puede realizar por el hallazgo de erupciones cutáneas variceliformes o de zoster típicas de la infección por este virus y mediante la tinción inmunohistoquímica del material de biopsia. En las cepas sensibles es eficaz el aciclovir, y en las resistentes, el foscarnet.

OTRAS INFECCIONES ESOFÁGICAS

También determinadas bacterias pueden ocasionar esofagitis, sobre todo en pacientes granulocitopénicos, sometidos a quimioterapia o que toman durante largos períodos de tiempo inhibidores de la bomba de protones.

Este tipo de infecciones esofágicas suelen ser polimicrobianas, principalmente *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y *Streptococcus viridans*. En la endoscopia se podrían encontrar lesiones de tipo ulceroso, pseudomembranas o ambas, acompañando a una mucosa friable. El diagnóstico de este tipo de esofagitis debe ser confirmado mediante toma de biopsia y estudio microbiológico.

La afectación tuberculosa del esófago se suele producir por extensión directa del bacilo desde el mediastino. El paciente puede presentar fiebre, disfagia, tos y pérdida de peso. En la endoscopia se observan lesiones ulcerosas. Se debe

confirmar el diagnóstico mediante la confirmación de la micobacteria. El tratamiento se hace utilizando antitubercu-
lostáticos habituales.

Otros gérmenes que pueden causar esofagitis son *Nocardia*, bacilo diftérico o *Treponema*.

ESOFAGITIS CÁUSTICA

Introducción

La ingestión de cáusticos es responsable de un gran número de intoxicaciones involuntarias en la infancia, siendo la edad de mayor incidencia la de 1 a 3 años⁽¹⁰⁻¹²⁾. Las sustancias más frecuentemente ingeridas entre los ácidos son limpiadores sanitarios y de piscinas, líquidos de baterías, antioxidantes y productos industriales y, entre los álcalis, lejías y productos afines, desatascadores, desincrustantes, pilas de botón, alisadores de cabello, detergentes de lavavajillas y amoníaco.

Fisiopatología

La mayor parte de las soluciones con pH alcalino son fácilmente deglutibles, debido a que habitualmente son inodoras e insípidas. Los álcalis (pH > 11) producen una rápida necrosis por licuefacción con saponificación de la mucosa, submucosa y capa muscular⁽¹³⁾. La lesión habitualmente se prolonga durante unos 3-4 días y se asocia a inflamación de la mucosa y trombosis vascular. La reepitelización completa se produce entre 1 y 3 meses más tarde.

Los álcalis de predominio granulado suelen ocasionar lesiones locales en orofaringe o esófago proximal, produciéndose lesión grave sólo en el 25% de los niños. La ingestión de álcalis líquidos tiene más probabilidad de provocar lesión grave en esófago o estómago que la de los álcalis de predominio granulado.

El hecho de que el sabor de gran parte de los ácidos sea desagradable, hace que tras su ingestión sean expulsados rápidamente. En niños pequeños y en niños con retraso mental la ingestión suele ser accidental y escasa. En niños mayores y adolescentes, cuando los volúmenes ingeridos son mayores, se debe sospechar siempre la posibilidad diagnóstica de intento de autólisis. Los ácidos (pH < 3) producen necrosis superficial por coagulación, formando una escara que limita la penetración y la lesión. La ingestión de ácido puede ocasionar lesión esofágica hasta en un 20% de los niños.

Los ácidos tienen más probabilidad de producir lesión en estómago que en esófago, en cuerpo y antro si el niño está en ayunas o lesión difusa si el estómago está lleno.

Clínica

Tras la ingestión de un cáustico, la sintomatología puede aparecer de forma temprana o tardía.

En cuanto a las manifestaciones tempranas se puede presentar babeo, dolor abdominal o disfgia. En ocasiones pueden aparecer síntomas respiratorios, como ronquera, estridor, tiraje o aleteo⁽¹⁴⁾.

Las manifestaciones tardías aparecen a partir de las 4-6 semanas y suelen hacerlo de forma progresiva. La disfgia

anticipa el desarrollo de una estenosis esofágica. La pérdida de peso, la saciedad temprana y los vómitos indican obstrucción gástrica. El riesgo de desarrollar carcinoma esofágico está aumentado, con un período de latencia media de 40 años.

El hecho de que la ausencia o presencia tanto de lesiones bucales como de sintomatología no prediga la gravedad de la lesión cáustica obliga a hacer una valoración endoscópica esofagogástrica.

Diagnóstico

Ante la sospecha de ingestión de un cáustico se debe practicar siempre una endoscopia digestiva, único método que permite tanto un diagnóstico exacto de la lesión y su extensión, como un pronóstico y actitud terapéutica correctos.

La opinión mayoritaria es que la endoscopia debe efectuarse entre las 12 y las 48 horas posteriores a la ingesta. Esperar 6-12 horas tras la ingesta permite estabilizar al paciente y dar lugar a que se hayan presentado las complicaciones de las lesiones iniciales. No posponer la exploración más de 72 horas está basado en que es a partir de este momento cuando la evolución natural de las lesiones hace que el esófago sea más friable y exista más riesgo de perforación.

Se deberá realizar una analítica sanguínea completa con gasometría para comprobar si existe una acidosis metabólica, leucocitosis, hemólisis o signos de coagulopatía por consumo.

Las radiografías de tórax y abdomen tienen como finalidad descartar neumonitis y perforación. En la fase aguda, los estudios con bario no tienen sensibilidad suficiente para diagnosticar la extensión y gravedad de la lesión, por lo tanto, no están indicados.

Tratamiento

El tratamiento de la esofagitis cáustica va orientado a evitar la formación de estenosis⁽¹⁵⁾. En un primer momento se debe observar al niño y, lo que es muy importante, no realizar maniobras que están contraindicadas. La inducción del vómito puede provocar lesiones adicionales. La dilución inmediata del agente ingerido con grandes volúmenes de leche o agua no está indicada porque puede provocar el vómito. El uso de agentes neutralizantes no está indicado porque el calor generado con la neutralización del ácido o el álcali puede provocar más lesiones.

Inicialmente no se deben introducir sondas nasogástricas por el riesgo existente de perforación esofágica o de estómago. Si existen síntomas de vías respiratorias superiores se usarán corticoides o medidas como intubación orotraqueal o traqueostomía si fueran necesarias.

Muchos niños se tratan sistemáticamente con corticoides y antibióticos^(11,14,15). La utilización de los antibióticos puede inhibir la invasión bacteriana de la mucosa esofágica. En modelos experimentales en animales los corticoides reducen la formación de estenosis. Cuando se administran corticoides se suelen dar durante 3 ó 4 semanas y luego se reducen progresivamente. Se encuentra pendiente de comprobar con estudios clínicos adecuados la eficacia en la inhibición de la formación de estenosis de inhibidores de la síntesis del

colágeno como fenitoína, penicilamina, aminopropionitrilo o N-acetilcisteína.

En función del grado de lesión se podría seguir el siguiente esquema. En caso de lesión por ácidos con endoscopia normal o solamente existencia de edema e hiperemia, el paciente podrá ser dado de alta. En caso de lesiones por álcalis con edema, hiperemia o exudado fibrinoso, erosiones y úlceras superficiales, el paciente no requerirá terapia y será hospitalizado para observación, pudiendo iniciarse dieta líquida y llegar a dieta normal en 24-48 horas. Cuando ante cualquier tipo de agente lesivo se encuentren en el estudio endoscópico úlceras focales profundas o circunferenciales, necrosis focal o necrosis extensa, se deberá administrar omeprazol intravenoso, antibióticos de amplio espectro, corticoides y dieta absoluta. A partir de las 48 horas, si el paciente se encuentra estable, sin dolor y traga sin dificultad, se puede iniciar tolerancia líquida. Si existe perforación demostrada radiológicamente se propondrá cirugía.

Se ha propuesto la realización de dilataciones precoces para evitar las estenosis, sin embargo esto tiene riesgo de perforación y puede acentuar la lesión esofágica. En la mayoría de los casos sólo se realiza dilatación después de que se forma una estenosis⁽¹¹⁾. Algunos investigadores han colocado endoprótesis esofágicas intraluminales bajo control endoscópico si se observan lesiones circunferenciales. Sin embargo, los pacientes pueden seguir necesitando dilataciones tras la retirada de la endoprótesis^(10,11). En la lesión esofágica grave se ha recomendado la utilización de una sonda de gastrostomía y pasar un hilo a través del esófago, sacándolo por la gastrostomía. En caso de estenosis esto permitirá la introducción de guías metálicas y dilatadores siguiendo el curso del hilo, con lo que disminuye el riesgo de perforación.

BIBLIOGRAFÍA

- Gryboski JD. Mouth and Esophagus: Traumatic injury. En: Allan Walker W, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3ª ed. B.C. Decker Inc; 2000. p.351-377.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55: 802-6.
- Kircher MF, Milla S, Callahan MJ. Ingestion of magnetic foreign bodies causing multiple bowel perforations. *Pediatric Radiol* 2007; 37: 933-6.
- Hernández Anselmi E, Gutiérrez San Román C, Barrios Fontoba JE, Ayuso González L, Valdés Diéguez E, Lluna González J, et al. Intestinal perforation caused by magnetic toys. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 13-6.
- Puschel K, Bachmann D. Proving possession of drugs in so-called body stuffers. *J Forensic Leg Med*. 2007; 14: 96-8.
- Wilcox CM, Schwartz DA. Endoscopic-pathologic correlates of Candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Did Dis Sci*. 1996; 41: 1337-44.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD. Infectious diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 161-89.
- Ramanathan J, Rammouni M, Baran J jr. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 2171-76.
- Wilcox CM, Rodgers W, Lazenby A. Prospective comparison of brush cytology, viral culture, and histology for the diagnosis of ulcerative esophagitis in AIDS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 564-67.
- Loeb PM, Núñez MJ. Lesiones cáusticas del tracto gastrointestinal superior. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2004. p.428-36.
- Wyllie R. Esofagitis por cáusticos. En: Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M, Lister G, Siegel N, eds. *Pediatría de Rudolph*. 21ª edición. Mc Graw-Hill Interamericana; 2004. p.1508-09.
- Triadafilopoulos G. Caustic esophageal injury. *UpTo Date*. 2006; 15: 1-18.
- Neidich G. Ingestion of caustic alkali farm products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 16: 75-7.
- Bautista A, Argüelles F. Ingesta de cáusticos. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Asociación Española de Pediatría. 2002. p.141-52.
- Baskin D, Urganci N, Abbasoglu L, Alkim C, Yalcin M, Karadag C et al. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatric Surg Int*. 2004; 20: 824-28.

3.1.5 Gastritis y enfermedad ulceropéptica

M.J. Martínez Gómez, C. Camarero Salces

INTRODUCCIÓN

La gastritis es una de las entidades inflamatorias crónicas más frecuentes en el ser humano. El término gastritis es usado frecuentemente de forma incorrecta, tanto para referirse a la sintomatología dispéptica como a los cambios inespecíficos radiológicos. El diagnóstico de gastritis es histológico, para lo que se requiere toma de biopsias endoscópicas⁽¹⁾.

Según la clasificación del sistema de Sydney^(2,3) se describen dos tipos de gastritis: tipo A, gastritis crónica predominante en cuerpo y fundus gástrico y generalmente de etiología autoinmune, y tipo B, gastritis de antro gástrico generalmente asociada a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

La existencia de gastritis se asocia en un pequeño número de casos a erosiones y úlceras en el estómago o en el duodeno. La erosión es una lesión de discontinuidad de la mucosa que no afecta a la *muscularis mucosae*, cuando ésta se afecta se considera una úlcera. El término enfermedad ulcerosa péptica se utiliza tanto para referirse a las úlceras como a las erosiones de estómago o duodeno.

Conceptualmente se puede clasificar la enfermedad ulcerosa péptica en primaria y secundaria. Si se excluye la úlcera por gastroerosivos o la producida por estrés, tanto en niños como en adultos, más del 90% de las mismas se relacionan con infección por *H. pylori*.

El descubrimiento en 1982 del papel que *H. pylori* juega en la patología gastroduodenal supuso una verdadera revolución en el campo de la gastroenterología. Hasta ese momento todos los estudios sobre patogénesis de las enfermedades gastroduodenales se centraban únicamente en la influencia de la secreción ácida sobre la misma.

Se considera que la inflamación de la mucosa gástrica ocurre cuando existe un desequilibrio entre los factores citotóxicos y citoprotectores en el tracto gastrointestinal superior. Dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad variable y, en casos más graves, una ulceración franca de la mucosa, pudiendo coexistir ambas lesiones o aparecer de forma separada. Dentro de los factores agresivos o citotóxicos están el ácido clorhídrico, la pepsina, medicamentos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los ácidos biliares y el *H. pylori*. Los mecanismos defensivos o protectores de la mucosa gástrica reflejan la capacidad del huésped para protegerse de los efectos nocivos de los factores agresivos. Entre estos mecanismos citoprotectores encontramos la capa de moco, que protege

las células epiteliales del ácido clorhídrico y la pepsina, y la secreción de bicarbonato, que da lugar a una disminución de la acidez debajo de la capa de moco con el mismo fin de proteger las células epiteliales. Las prostaglandinas defienden la mucosa inhibiendo directamente la secreción ácida a nivel de las células parietales, aumentando la producción de bicarbonato y moco y mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa.

Con el objeto de clasificar adecuadamente las alteraciones de la mucosa gástrica se ha propuesto diferenciar dos grupos: gastritis propiamente dichas y gastropatías⁽¹⁻⁵⁾.

La gastritis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa caracterizada por la existencia de lesiones de diferente extensión y distribución dependiendo de la etiología de la misma y de la respuesta del huésped. La mayoría están causadas por agentes infecciosos (*H. pylori*) o reacciones autoinmunes o de hipersensibilidad. El diagnóstico se hace siempre por el estudio de la biopsia.

El término gastropatía se utiliza para aquellas condiciones patológicas de la mucosa en las que la inflamación no es un hecho prominente, aunque puede haber daño epitelial y cambios regenerativos. Las causas más frecuentes son agentes agresivos para la mucosa como las drogas (antiinflamatorios no esteroideos), reflujo biliar, hipovolemia y congestión crónica. El diagnóstico se realiza por la imagen endoscópica, por la biopsia o por ambas.

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la patología mucosa del estómago⁽¹⁻⁴⁾. El sistema Sydney⁽²⁾ para la clasificación de las gastritis, propuesto en 1990 y actualizado en 1996⁽³⁾, enfatiza la importancia de combinar información topográfica, morfológica y etiológica y es utilizado mayoritariamente en el estudio de la patología gástrica del adulto, si bien existen controversias sobre su utilidad. Esta clasificación se adapta mal a la patología pediátrica y por ello su utilidad y uso son limitados. Dohil⁽⁵⁾ ha propuesto una clasificación que tiene en cuenta las características de esta edad y se recoge en la tabla I. Otros autores⁽⁶⁾ han hecho una clasificación patogénica de acuerdo al origen endógeno (estrés, reflujo duodeno-gástrico, enf. de Crohn y gastritis autoinmune) o exógeno (*H. pylori* y otros agentes infecciosos, medicamentos y tóxicos, cáusticos y alergia alimentaria). Ninguna de ellas ha sido validada para la edad pediátrica.

Independientemente de otras clasificaciones, las gastritis y gastropatías pueden ser agudas o crónicas en relación con la evolución corta o larga de la misma. La gastritis aguda se caracteriza por la infiltración de neutrófilos y la inflamación

TABLA I. Clasificación de las gastritis y gastropatías (Dohil et al.)⁽⁵⁾.

Erosiva y/o hemorrágica	No erosiva
- Gastropatía de estrés	- Gastritis inespecífica
- Gastropatías neonatales	- Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
- Gastropatía traumática	- Gastritis de Crohn
- Antiinflamatorios y otras drogas	- Gastritis alérgica
- Gastropatía hipertensiva	- Gastritis celíaca
- Gastritis varioliforme	- Gastritis de la enfermedad granulomatosa crónica
- Gastropatía biliar	- Gastritis por citomegalovirus
- Gastropatía de Henoch-Schönlein	- Gastritis eosinofílica
- Gastropatía corrosiva	- Gastritis colágena
- Gastritis o gastropatía inducida por radiación	- Enfermedad injerto contra huésped
- Gastropatía por radiación	- Enfermedad de Ménétrier
	- Anemia perniciosa
	- Gastritis con enfermedades autoinmunes
	- Gastritis flemmonosa y enfisematosa
	- Otras gastritis infecciosas

crónica se asocia a la presencia de células mononucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

La causa más frecuente de gastritis es la infección por *H.pylori*. Las causas de patología aguda del estómago más comunes son las gastropatías agudas erosivas y hemorrágicas, la gastritis aguda por *Helicobacter pylori* y las gastropatías infecciosas.

La sintomatología depende de la entidad clínica causante. Las gastritis por *H.pylori* y las asociadas a enfermedades crónicas (enf. de Crohn, autoinmune, etc.) en general son poco o nada sintomáticas. Por el contrario, las secundarias a estrés, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), virus y alergia alimentaria con frecuencia tienen una sintomatología más grave, con dolor abdominal, vómitos y, a veces, hematemesis.

El diagnóstico de gastritis requiere siempre el estudio de la biopsia gástrica y el de gastropatía, en la mayoría de los casos, no puede hacerse por otros métodos ya que la endoscopia y la radiología no aportan información suficiente. Para obtener el mayor rendimiento de la biopsia gástrica se recomienda toma de muestras de antro y de cuerpo (paredes anterior y posterior). Cuando en la endoscopia se observa una alteración de la mucosa deben tomarse muestras de la lesión, junto a tomas de la mucosa "sana" adyacente, en contenedores separados. Cuando se investiga la existencia de gastritis atrófica metaplásica se deben incluir muestras del cuerpo y de la incisura. En aquellos pacientes con sospecha de enfermedad gastroduodenal las biopsias gástricas se acompañarán de otras de bulbo y duodeno distal. Los contenedores deben estar adecuadamente rotulados y acompañados de un informe para el patólogo especificando el origen de las muestras⁽⁷⁾.

GASTRITIS Y GASTROPATÍAS AGUDAS

Dos entidades son relativamente frecuentes en pacientes en edad pediátrica: la gastritis aguda infecciosa y la gastropatía erosiva aguda.

Gastritis aguda infecciosa

Puede darse en el curso de una infección vírica o bacteriana, bien en el contexto de la infección general, bien por invasión directa de la pared gástrica por el germen. El tratamiento será sintomático y dependerá del agente causal identificado.

Se discute si *H.pylori* es capaz de dar lugar a una gastritis aguda en la fase inicial de la infección^(6,7).

Gastropatía aguda erosiva

El término gastropatía es más adecuado que el de gastritis, porque la inflamación histológica es escasa o inexistente. Es secundaria a la ingestión de determinados fármacos, en especial los AINEs, al alcohol y a las enfermedades asociadas graves, que pueden dar lugar a lesiones de estrés.

La ingestión de aspirina y de otros antiinflamatorios no esteroides puede dar lugar a lesiones en la superficie de la mucosa gástrica, secundarias a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa, que produce disminución de la secreción de moco y bicarbonato^(6,7).

El resultado es la aparición de lesiones petequiales, erosiones y úlceras en la mucosa del estómago. El efecto depende de la dosis y de determinados factores individuales, como espesor de la capa de moco o presencia de infección por *H.pylori*.

Aunque la clínica de hemorragia digestiva es alarmante las lesiones son generalmente superficiales y autolimitadas, curando tras la supresión de la administración del AINE y con el tratamiento con omeprazol o antagonistas H₂.

GASTRITIS CRÓNICAS

La principal causa de gastritis crónica es la infección por *Helicobacter pylori*. Dependiendo de que exista o no depleción y pérdida de glándulas gástricas se hablará de gastritis atrófica o no atrófica⁽⁹⁾.

Dentro de las gastritis crónicas no atróficas se considera gastritis crónica activa si además de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario existe infiltración por polimorfonucleares.

Gastritis crónica atrófica

Existen dos entidades: la gastritis atrófica multifocal, relacionada con la evolución en el tiempo de la infección por *H.pylori* y por tanto excepcional en la infancia, y la gastritis autoinmune que, aunque rara, puede aparecer en niños en el contexto de un síndrome autoinmune pluriglandular⁽¹⁰⁾.

Gastritis crónica autoinmune

La gastritis autoinmune se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos frente a las células parietales gástricas, que conduce a una atrofia gástrica con déficit de factor intrínseco, aclorhidria y anemia perniciosa secundaria a malabsorción de vitamina B₁₂.

Histológicamente se caracteriza por una gastritis crónica atrófica que afecta a la mucosa oxíntica, afectando a las células principales y parietales productoras de ácido clorhídrico y de factor intrínseco. Existen dos tipos de gastritis autoinmune: con anticuerpos anticélula parietal positivos y con anticuerpos antifactor intrínseco positivos, ambas en el contexto de síndromes pluriglandulares autoinmunes.

En la endoscopia se observa una mucosa adelgazada con vascularización submucosa visible y pliegues gástricos finos o ausentes. Histológicamente en los primeros estadios se observa inflamación, progresando ésta hasta la pérdida glandular y posteriormente a la aparición de zonas de metaplasia intestinal⁽⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas son las derivadas del déficit de hierro, dada la aclorhidria que impide su absorción gástrica, y de vitamina B₁₂, que puede ocasionar anemia perniciosa megaloblástica y en ocasiones síndrome cordonal posterior con lesiones neurológicas irreversibles.

El tratamiento de estas gastritis es meramente sustitutivo, con la administración de ferrotterapia parenteral y de vitamina B₁₂ en forma de cianocobalamina.

GASTRITIS POR *HELICOBACTER PYLORI*

En la actualidad se conoce que *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica, un factor necesario para la producción de úlceras gástrica y duodenal, y que está claramente relacionado con el cáncer gástrico, tanto de tipo adenocarcinoma como de linfoma tipo MALT⁽¹⁰⁾.

Aunque la relación entre *H. pylori* y enfermedad gastroduodenal ha dejado de ser objeto de controversia, es evidente que no todos los individuos infectados desarrollan úlcera y todavía menos evolucionan a cáncer gástrico^(11,12).

Patogenia

La aparición de las anomalías propias de la gastritis está ligada a factores de patogenicidad de *H. pylori* asociados a las distintas estirpes bacterianas que colonizan la mucosa gástrica, adhiriéndose a ella y lesionando la mucosa del estómago. La adhesión de *H. pylori* a la mucosa gástrica se debe a distintos tipos de adhesinas, para las que existen receptores específicos en la mucosa. Se pensaba que estos receptores sólo existían en estómago y no en intestino ni en esófago. Sin embargo, el hallazgo de que en aproximadamente la mitad de los niños infectados se encuentra la bacteria en duodeno contradice esta hipótesis.

H. pylori afecta a la integridad de la mucosa gástrica mediante la producción de proteasa y lipasas, pero el mayor factor de virulencia es la producción de citotoxinas, entre las que se han identificado una toxina vacuolizante (VacA) y otra proteína (CagA) con efecto citotóxico. Esta última se encuentra en adultos, con mayor frecuencia en los aislamientos de pacientes con úlcera duodenal y cáncer gástrico. En niños la prevalencia de VacA y CagA es significativamente menor, aumentando la misma proporcionalmente con la edad, lo que explica la menor incidencia de úlcera en población pediátrica⁽¹³⁾.

La infección por *H. pylori* en los niños presenta características propias, particularmente en lo que se refiere a la apariencia macroscópica del estómago con presencia de mayor nodularidad antral, a la respuesta histológica con menor componente de respuesta activa de neutrófilos y a la asociación de la infección con úlcera péptica, menor que en el adulto⁽¹⁴⁾.

El desarrollo de la endoscopia pediátrica, con la obtención de biopsias gástricas e identificación del microorganismo *H. pylori*, ha cambiado la perspectiva de la gastritis en los niños.

Epidemiología

Se ha estimado que la enfermedad ulcerosa péptica ha afectado durante la última década anualmente a más de 4 millones de personas en Estados Unidos.

Aproximadamente el 95% de las úlceras duodenales y el 70% de las gástricas se asocian en adultos a infección por *H. pylori*. Las únicas variables que se relacionan en distintos estudios con úlceras *H. pylori* negativas son la ingestión de AINES y algunos antibióticos.

La gastritis antral en niños se asocia en menor medida que en adultos a úlceras duodenal y gástrica. La mayoría de los estudios pediátricos en pacientes con infección por *H. pylori* aportan sólo un pequeño número de casos de úlcera duodenal, inferior al 10%, y todavía menos de úlcera gástrica. Asimismo, el desarrollo de gastritis atrófica es excepcional en esta etapa de la vida⁽¹⁵⁾.

H. pylori es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica en el ser humano. Afecta a toda la población mundial y a todas las edades, aumentando su prevalencia con la edad en todas las poblaciones estudiadas⁽¹¹⁾.

En países desarrollados la infección es excepcional en el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad. En países en vías de desarrollo la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia^(16,17).

La existencia de agregación intrafamiliar, con una mayor frecuencia de infección en los niños cuyo padre o madre están infectados (50% frente a 5%), sugiere la existencia de transmisión persona a persona como forma de contagio. Los modelos sociales y geográficos de la infección apoyan un modelo de transmisión fecal-oral y, dado que *H. pylori* se ha recuperado de la saliva y de la placa dental, también es posible que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria, lo que sugiere la posibilidad de transmisión oral-oral^(16,17).

En España la prevalencia en niños en población escolar sana está en torno al 20-25%, con tasas similares al resto de los países de nuestro entorno⁽¹⁵⁾.

Los datos epidemiológicos en España en los últimos años reflejan una prevalencia de infección cercana al 30% en la tercera década de la vida.

Clínica

En general, los síntomas de la enfermedad péptica pueden englobarse en el término dispepsia, definida como un

TABLA II. Criterios diagnósticos de dispepsia en niños (Czinn et al.)⁽²¹⁾.**Criterios mayores**

- Epigastralgia
- Vómitos recurrentes (al menos 3 al mes)

Criterios menores

- Síntomas asociados con la ingesta: la anorexia y la pérdida de peso
- Dolor que despierta al niño por la noche
- Acidez
- Regurgitación oral
- Náusea crónica
- Eructos o hipo exagerados
- Saciedad temprana
- Dolor abdominal periumbilical
- Historia familiar de enfermedad ulceropéptica, dispepsia o colon irritable

síndrome de síntomas no específicos relacionados con el tracto digestivo superior, que ocurren de forma continua o intermitente, al menos durante 2 meses.

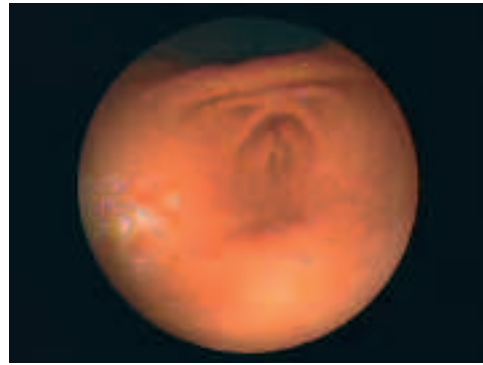
La dispepsia es un concepto bien definido en adultos y niños mayores y adolescentes. En niños pequeños el dolor abdominal, ya sea de localización epigástrica o periumbilical, constituye el motivo de consulta habitual, acompañado en aproximadamente la tercera parte de los casos de vómitos y en menor proporción de anorexia, con pérdida de peso, pirosis y sensación de plenitud postprandial. No existen síntomas específicos de patología ulcerosa, siendo el dolor abdominal la mayoría de las veces indistinguible del de los pacientes no ulcerosos⁽¹⁸⁾.

La alta frecuencia de presentación de dolor abdominal recurrente en niños, en general con características funcionales, no hace aconsejable en estos casos el cribado de infección por *H. pylori*, si no concurren otros síntomas sugestivos de ésta^(18,19).

Ocasionalmente la infección por *H. pylori* en niños es la causa de aparición de enteropatía pierde-proteínas y en otras ocasiones puede conducir a retraso ponderoestatural y diarrea crónica en un cuadro clínicamente compatible con síndrome de malabsorción. La infección se ha relacionado también con talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes y con anemia ferropénica de causa no explicada^(19,20).

Para intentar mejorar la orientación diagnóstica de los niños con síntomas de dispepsia, se ha desarrollado un sistema de criterios clínicos divididos en mayores y menores⁽²¹⁾. Si un niño presenta dos criterios mayores, uno mayor y dos menores o cuatro menores, estaría indicada una valoración clínica más extensa, incluyendo la realización de endoscopia digestiva alta, por la sospecha de patología orgánica (Tabla II).

Exploraciones complementarias. El diagnóstico de la infección por *H. pylori* en niños puede realizarse por métodos que no precisan de endoscopia, como el test del aliento

**FIGURA 1.**

con urea marcada, distintos métodos serológicos (suero, saliva, orina) y la determinación de antígeno de *H. pylori* en heces, pero la endoscopia digestiva alta es siempre conveniente para determinar el tipo de enfermedad gastroduodenal producida por la bacteria y, además, permite tomas de biopsia para examen histológico y cultivo microbiológico, con estudio de sensibilidad a los antibióticos usados en el tratamiento.

Endoscopia. El aspecto endoscópico del estómago del niño es muy variable, existiendo desde leve eritema a nodularidad intensa, hallazgo éste muy sugestivo de infección por *H. pylori* y que es mucho más frecuente en niños que en adultos (Fig. 1).

El examen histológico de las muestras obtenidas demuestra en la mayoría de los casos la existencia de gastritis antral superficial, siendo la respuesta de neutrófilos como marcador de actividad menos intensa que en los adultos. En niños además, existe un mayor porcentaje que en adultos de gastritis linfocítica. La tinción con Giemsa permite la identificación de bacilos.

En la endoscopia se obtienen, además, muestras para cultivo microbiológico y se posibilita así la realización del estudio de resistencias microbianas y la determinación de determinados factores de patogenicidad como *cagA* y *vacA*.

Oportativamente se puede realizar prueba de ureasa rápida que permite el diagnóstico de la infección en la misma sala de endoscopia en los minutos posteriores a la misma^(18,19).

Test del aliento con urea marcada

Esta prueba se basa en la capacidad de la bacteria de producir ureasa. Esta ureasa, extremadamente potente, hidroliza la urea administrada, liberándose CO₂ marcado que se excreta con la respiración.

Aunque en otros países se utiliza urea marcada con C14, en Europa se prefiere la utilización de C13 por ser éste un isótopo natural no radiactivo, que puede emplearse en niños sin efectos secundarios.

Tanto en niños como en adultos la realización es muy sencilla: después de al menos 4 horas de ayuno se obtiene una muestra basal de aire espirado, administrando a continuación la urea marcada con C13. La segunda muestra de aire espirado se obtiene entre 20-30 minutos después de la primera.

La prueba puede realizarse a todas las edades, dada la enorme seguridad del substrato administrado, existiendo como úni-

ca limitación la falta de colaboración por parte del paciente. Aun en este caso, que ocurre fundamentalmente en lactantes, se puede obtener la muestra con la utilización de mascarilla.

La dosis de urea-C13 en adultos se ha establecido en 75-100 mg. No existe dosis estándar en niños, dada la enorme variabilidad en el peso entre unos pacientes y otros. En general se admite que el test se muestra eficaz para el diagnóstico a dosis de 1,5-2 mg de urea-C13 por kg de peso.

Para facilitar la realización del test en niños, en la actualidad y basándose en los numerosos estudios pediátricos de que se dispone, se recomienda la utilización de 50 mg de urea-C13 en niños que pesen menos de 30-35 kg y de 100 mg en aquellos con peso superior a éste^(15,18).

Se consideran positivos los resultados superiores a 3 por mil de exceso de C13 en el aire espirado.

La prueba tiene unas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por *H. pylori* cercanas al 100%. Es el método más fiable de seguimiento y control de la infección después de finalizar el tratamiento erradicador^(18-20,22).

Serología

La respuesta inmunológica sistémica generada por *H. pylori* es la base de utilización de diferentes métodos serológicos. Los más empleados en clínica son los que utilizan técnicas ELISA-EIA, aunque otras técnicas, como el inmunoblot, permiten la identificación de anticuerpos circulantes frente a proteínas *CagA* y *VacA* como marcadores de virulencia de las cepas de *H. pylori*.

Aunque en adultos la serología tiene una sensibilidad, para el diagnóstico de infección, superior al 90%, en niños menores de 6 años ésta no supera el 60%, lo que limita su utilización en niños como método diagnóstico. Además, la disminución del título de anticuerpos tras la erradicación es lenta y variable de unos individuos a otros, lo que limita su uso como método de control postratamiento. Sin embargo, su utilidad es innegable en estudios epidemiológicos de amplios grupos de población^(23,24).

La detección de anticuerpos en otras muestras de obtención más simple, como saliva y orina, todavía está pendiente de demostrar su utilidad⁽²³⁾.

Detección de antígeno en heces. Los primeros test en heces empleados utilizaban antígenos policlonales como método de detección. Los estudios preliminares en adultos parecían mostrar unas sensibilidad y especificidad cercanas al 80% como método diagnóstico, lo que no se demostró posteriormente en niños, observándose en algunos trabajos unas sensibilidad y especificidad por debajo del 70%, con cifras todavía menores en el seguimiento postratamiento de la infección.

El desarrollo de técnicas que emplean antígenos monoclonales ha aumentado de forma significativa la sensibilidad y especificidad de la detección del antígeno fecal⁽²³⁾.

Tratamiento

En general se recomienda que, una vez diagnosticada la infección por *H. pylori*, el tratamiento debe ser ofrecido a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales, aun en ausencia de enfermedad ulcerosa.

El esquema diagnóstico y sus implicaciones terapéuticas propuesto por el *Pediatric Task Force*, queda resumido en la figura 2.

Indicación absoluta de tratamiento tienen los pacientes con infección por *H. pylori* y enfermedad ulcerosa, así como los niños con linfoma tipo MALT en estadio precoz. Dado que no existe evidencia de la asociación entre infección por *H. pylori* y dolor abdominal recurrente, la presencia de éste no constituye indicación de tratamiento^(18,19).

La presencia de patología extradigestiva asociada es indicación de tratamiento erradicador, aunque solamente en el caso de la anemia ferropénica se ha demostrado que la desaparición de la bacteria se sigue de mejoría en todos los parámetros sanguíneos^(24,25,26).

Es aconsejable la realización previa de endoscopia con toma de biopsia para histología y cultivo microbiológico y con estudio de resistencias antibióticas.

Se ha especulado con la relación entre el reflujo gastroesofágico y la infección por *H. pylori* y sobre la conveniencia de tratar previamente el reflujo antes que la infección. En este momento se aconseja erradicar *H. pylori* previamente a la instauración de tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (IBP)⁽²⁰⁾.

El tratamiento de los familiares infectados asintomáticos en el caso de no erradicación de la bacteria en el niño o como prevención de posibles reinfecciones ha sido recomendado por algunos autores sin que exista evidencia de su beneficio.

El tratamiento ideal es aquel que consigue una tasa de erradicación elevada, superior al 90%, y con mínimos efectos secundarios.

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños al igual que en adultos es la triple terapia, que consiste en la administración combinada de dos antibióticos y un antisecretores o sales de bismuto⁽²⁷⁾.

La combinación de omeprazol, amoxicilina y claritromicina, pauta de primera elección en adultos, consiguió en los primeros estudios pediátricos realizadas tasas de erradicación en torno al 90%, pero éstas han disminuido claramente en los últimos años, lo que obliga a plantearse tanto la duración idónea del tratamiento en niños como el posible papel de las resistencias bacterianas a antibióticos, en concreto a claritromicina, en la respuesta al tratamiento⁽²⁷⁻²⁹⁾.

En este sentido, estudios tanto en niños como en adultos corroboran la relación directa entre sensibilidad a claritromicina y tasa de erradicación, influyendo también las resistencias bacterianas al metronidazol, aunque de manera menos concluyente⁽²⁷⁻³²⁾.

La respuesta a la terapia se ve influida por la duración de la misma. En general, los mejores resultados en niños se han obtenido con pautas de dos semanas, aunque existen discrepancias en este sentido, habiéndose comunicado resultados aceptables con pautas de una semana de duración⁽³³⁻³⁷⁾.

Las pautas de tratamiento y dosis recomendadas quedan resumidas en la tabla III.

En los casos de existencia de úlcera gástrica o duodenal puede estar indicado el tratamiento de rescate con inhibido-

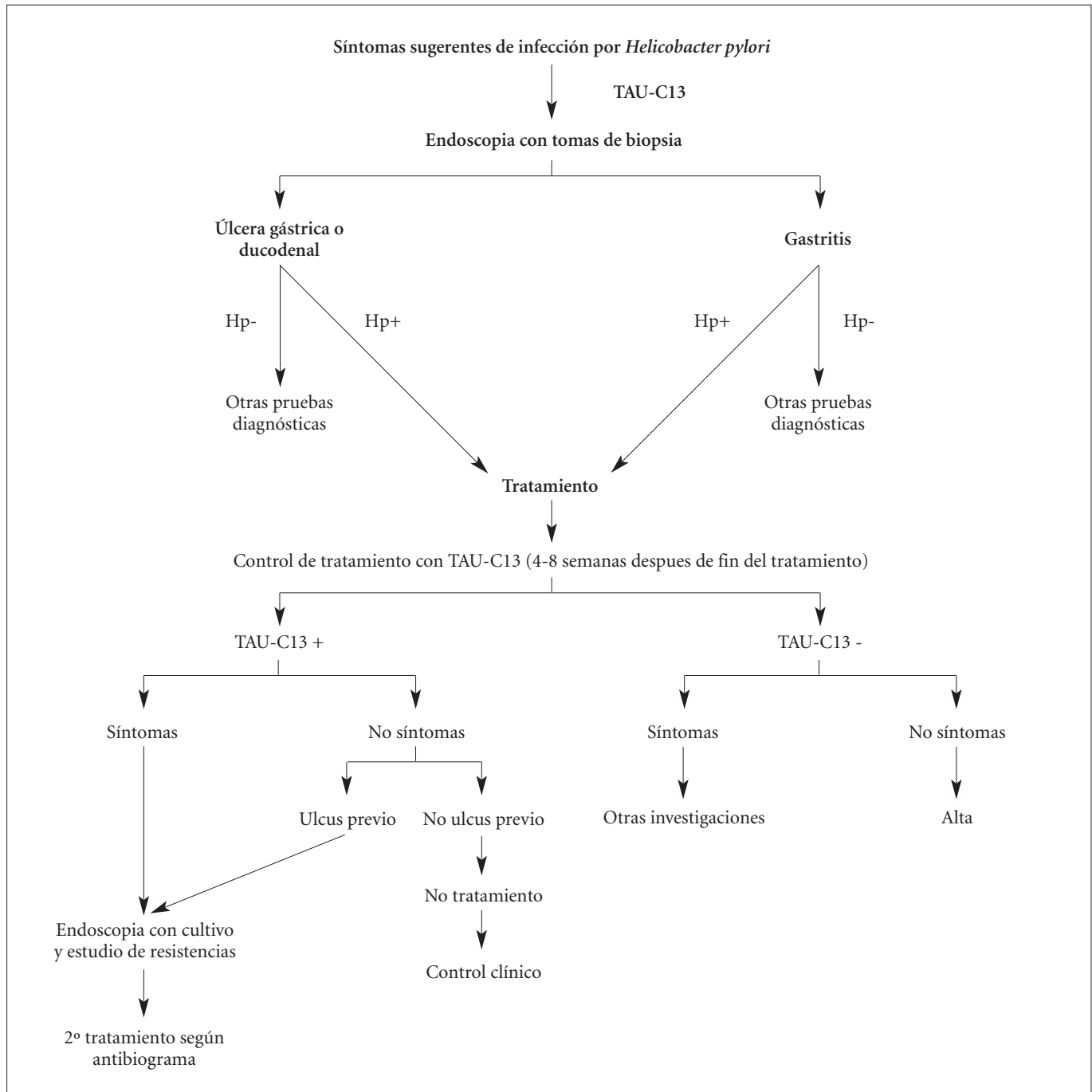


FIGURA 2. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

res de la bomba de protones o antagonistas H₂, una vez finalizado el tratamiento antibacteriano.

En el caso de fracaso del tratamiento con persistencia de la sintomatología o cuando exista enfermedad ulcerosa previa es obligado repetir el tratamiento. De forma empírica se puede utilizar la combinación antibiótica no utilizada previamente, pero es preferible en esta situación realizar endoscopia con toma de biopsia para cultivo de *H. pylori* y estudio de resistencias antibióticas. El tratamiento orientado de esta forma garantiza un mayor porcentaje de éxito terapéutico.

La respuesta al tratamiento debe ser monitorizada con test del aliento con urea-C13 realizado entre cuatro y ocho semanas de la finalización del mismo.

En caso de fracaso terapéutico existen otros antibióticos efectivos frente a *H. pylori* como tetraciclina, quinolonas, rifampicina y rifaximina⁽³⁸⁾. La tetraciclina es de uso limitado en niños por su efecto sobre el esmalte dentario, por lo que no se utiliza por debajo de los 10-12 años de edad.

Determinadas quinolonas, como ciprofloxacino o levofloxacino, pueden tener indicación en las pautas de rescate, aunque se desconoce la dosificación adecuada en niños.

TABLA III. Combinación y dosis de los distintos fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento.

Omeprazol (O)	Subcitrate de bismuto (B)	Amoxicilina(A)	Metronidazol (M)	Claritromicina (C)
1-2 mg/kg /día en 1-2 dosis	8 mg/kg/día en 2 dosis (separado por 30' del alimento)	50 mg/kg/día en dos dosis	20 mg/kg/día en dos dosis	15-20 mg/kg/día en dos dosis
1ª línea de tratamiento BAM /OAM/OMC durante 10-14 días.				

La rifaximina es un nuevo antibiótico semisintético derivado de la rifampicina, que ha demostrado buena actividad tanto *in vivo* como *in vitro* frente a esta bacteria, sin efectos secundarios en tratamientos cortos y que puede ser utilizado en tratamientos de rescate.

Se ha propuesto el uso de probióticos para conseguir un aumento de la tasa de erradicación de *H. pylori* y en los últimos años se han multiplicado los estudios en este campo^(39,40).

OTRAS GASTROPATÍAS

Se incluyen en este grupo lesiones histopatológicas del estómago con entidad propia y diferenciada.

Enfermedad de Ménétrier

Es una gastritis de tipo hipertrófico con hipoproteinemia secundaria a la pérdida proteica por los pliegues gástricos, que están engrosados y pueden presentar erosiones.

Es excepcional en la edad pediátrica pero se han descrito casos en niños, asociados a infección por citomegalovirus y también a infección por *H. pylori*.

En la endoscopia se observan pliegues engrosados y un aspecto intensamente nodular del antro gástrico, que en ocasiones se extiende al bulbo duodenal.

A diferencia de los adultos, en niños, la enfermedad es autolimitada y se sigue de curación completa.

Gastritis eosinófila

Suele darse en el contexto de una enteropatía eosinófila y en algunos casos coexiste con esofagitis eosinófila⁽⁴¹⁾.

La clínica en la mayoría de casos es inespecífica: dolor, plenitud precoz, náuseas y vómitos.

En ocasiones la afectación de la mucosa da lugar a enteropatía pierde- proteínas y edemas.

El aspecto endoscópico del estómago consiste en hipertrofia de pliegues gástricos y aspecto nodular de la mucosa astral, que puede prologarse hasta duodeno. Pueden existir úlceras gástricas que dan lugar a pérdidas hemáticas y anemia crónica.

En aproximadamente la mitad de los casos puede existir eosinofilia periférica, aumento de IgE o ambos.

Es frecuente la coexistencia de otros trastornos alérgicos.

El diagnóstico es histológico, demostrándose en la biopsia un marcado infiltrado eosinófilo en la submucosa.

Es necesario excluir otras patologías que pueden cursar con infiltración de eosinófilos en la mucosa, como infección por *H. pylori* o parasitosis.

La evolución a largo plazo es impredecible. Solamente en el caso de que la enfermedad se presente en la edad de lactante, como consecuencia de una alergia alimentaria específica, se puede asegurar la buena evolución en etapas posteriores de la vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Carpenter HA; Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995; 108(3): 917-24
2. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6: 209-22.
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Pathol*. 1996; 20:1161-81.
4. Rugge M, Genta RM Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005; 36: 228-33.
5. Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and Gastropathy of Childhood. *J Pediatr Gastr Nutr*. 1999; 29: 378-94.
6. Cadranet S, Bontems P, Cezard JP. Gastrite aigüe et chronique. En: *Gastroenterologie pédiatrique*. En: Navarro J, Schmitz J. *Medecine - Sciences*. Flammarion; 2000. p.187-199.
7. Yardley JH, Hendrix TR. Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE, eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott; 1995. p.1456-1493.
8. Chelimsky G, Czinn S. Peptic ulcer disease in children. *Pediatrics in Review*. 2001; 22: 349-54.
9. Schneider A, Merikhi A, Frank BB. Autoimmune disorders: gastrointestinal manifestations and endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006; 16(1): 133-51.
10. Zetterstra MR. The Nobel Prize in 2005 for the discovery of *Helicobacter pylori*: implications for child health. *Acta Paediatr*. 2006; 95(1): 3-5.
11. Dixon B. Harmonious coexistence. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(3): 178.
12. Kato S, Sherman PM. What is new related to *Helicobacter pylori* infection in children and teenagers?. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(5): 415-21.
13. Alarcón T, Martínez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastián M et al. Prevalence of CagA and VacA Antibodies in children with *Helicobacter pylori* -Associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diag Lab Immunology*. 2000; 7(5): 842-4.
14. Chelimsky G, Blanchard S, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2004; 15(1): 53-66.

15. Martínez Gómez 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.
16. Thomas J. Epidemiología de la Infección por *Helicobacter pylori* En López_Brea M Ed. *Helicobacter pylori*. Retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science; 1999. p.135-156.
17. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002; 360(9337):947-48.
18. Drumm B, Koletzko S, Oderda G on behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* Infection in children: A Consensus Statement. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 207-213.
19. Jones NL, Sherman P, Fallone CA et al for the Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents- An evidence based evaluation. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(7): 399-408.
20. Sherman Ph. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: When and How? *Am J Med*. 2004; 117(5A): 30S-35S.
21. Chelimsky G, Czinn SJ. Techniques for the evaluation of dyspepsia un children. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33(1): 11-13.
22. Ashorn M. Acid and iron-disturbances related to *Helicobacter pylori* Infection. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(2): 137-39.
23. Megraud F on behalf of European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*- Comparison of non-invasive test to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr*. 2005; 146(2): 198-203.
24. Oderda G. Manegement of *Helicobacter pylori* infection in children. *Gut* 1998;43(supl1):10-13.
25. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation and management. *J Pediatr*. 2005: 146: S21-S26.
26. Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloğlu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric Histopathology, Iron Status and Iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* Infection. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(2): 146-151.
27. Collins J, Ali-Ibrahim A, Smoot D. Antibiotic Therapy for *Helicobacter pylori*. *Med Clin N Am*. 2006; 90: 1125-1140.
28. Oderda G, Marinello D, Lerro P, Kuvidi M, de'Angelis GL, Ferzetti A, et al. Dual vs triple therapy for childhood *Helicobacter pylori* gastritis: a double-blind randomized multicentre trial. *Helicobacter*. 2004; 9(4): 293-301.
29. Kalach N, Raymond J, Benhamou PH, Bergeret M, Dupont C. Short-term treatment with amoxicillin, clarithromycin and lansoprazole during *Helicobacter pylori* infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 1999; 5(4): 235-236.
30. López-Brea M, Martínez MJ, Domingo D, Sánchez I, Alarcón T. Metronidazole resistance and virulence factors in *Helicobacter pylori* as markers for treatment failure in a paediatric population. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 1999; 24: 183-188.
31. Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Benlamar PH, Barbet JP, Gendrel D, et al. Effect of metronidazole resistance on bacterial eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 1334-5.
32. Kato S, Ritsuno H, Ohnuma K, Iinyima K, Sugiyama T, Aska M. Safety and efficacy of one-week triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter*. 1998; 3: 278-282.
33. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr*. 2001; 139: 664-668.
34. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, Velchuyzen Van Zaten S. An update on anti-*Helicobacter pylori* treatment in children. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(7): 441-445.
35. Cadranel S, Bontemps P, Van Biervliet S, Alliet P, Lauvau D, Vandehoven G, Vandeplass Y. Improvement of the eradication rate of *Helicobacter pylori* gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy. *Acta Paediatr*. 2007; 96(1): 82-6.
36. S Koletzko, F Richy, P Bontemps, J Crone, N Kalach, M L Monteiro et al. On behalf of the European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*. 2006; 55: 1711-16.
37. Giuseppina Oderda, Peter Shcherbakov, Patrick Bontemps, Pedro Urruzuno, Claudio Romano, Frederic Gottrand et al. On behalf of the European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Results from the Pediatric European Register for Treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH) . *Helicobacter*. 2007; 12(2): 150-6.
38. Gasbarrini A, Gasbarrini G, Pelosini I, Scarpignato C. Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifaximin-based regimens effective. *Digestion*. 2006; 73(supl 1): 129-35.
39. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS*. 2002; 32: 105-10.
40. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review; are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(8): 1077-86.
41. Miranda C, Camarero C, de la Hoz B. Manifestaciones gastrointestinales de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE. *Rev Esp Ped*. 2006; 1(6): 47-52.

3.1.6 Otras patologías gástricas: estenosis pilórica, gastroparesia, vólvulo, cuerpos extraños y bezoares, pólipos

A. Bautista Casanovas, A. Villanueva Jeremías

ESTENOSIS PÍLORICA

Introducción

La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) es una enfermedad quirúrgica muy frecuente en las primeras etapas de la vida, constituyendo la principal causa de vómitos en esa etapa. Se caracteriza por la hipertrofia celular del músculo liso de la capa muscular, aunque su etiopatogenia no es del todo conocida.

Fue descrita por Hirschsprung en 1888⁽¹⁾. El primer tratamiento con éxito, una gastroenterostomía, se realizó en 1898, pero no fue hasta principios del siglo XX cuando Dufour y Fredet, en 1908⁽²⁾, propusieron la sección longitudinal del músculo hipertrofiado, cerrándolo transversalmente. Cuatro años después, en 1912, Ramsted⁽³⁾ publicó su experiencia afirmando que era innecesario cerrar la musculatura, transformándose desde ese momento la piloromiotomía en la técnica estándar y universalmente aceptada. Su mortalidad actual es cercana a cero en los países desarrollados.

Incidencia

Varía ampliamente según las zonas geográficas, estación anual y origen étnico entre 1 caso/150 recién nacidos a 1 caso/500 recién nacidos, afectando más a la población blanca y menos frecuentemente a niños afroamericanos y asiáticos^(4,5). Al parecer la incidencia en gemelos es menor que en la población general (1-4/1.000 recién nacidos vivos), variando desde los monozigotos 0,25-0,44/1.000 a los dizigotos 0,05-0,01/1.000⁽⁶⁾. Afecta a cuatro veces más a los niños que a las niñas. Clásicamente se describe que afecta a primogénitos varones, que suponen el 40-60% de todos los casos. Existen dos factores predisponentes: historia familiar positiva y factores ambientales. No hay duda sobre la predisposición genética, ya que se ha observado una incidencia de 1 de cada 20 varones y de 1 de cada 50 mujeres en los hijos de un padre intervenido de EHP, y alrededor del 15 % en hijas de una madre afecta^(7,8). El tipo de herencia es multifactorial, existiendo la evidencia de una reducción en la expresión del gen del óxido nítrico sintetasa.

Se ha observado una mayor frecuencia en niños intervenidos de malrotación intestinal, uropatía obstructiva, atresia esofágica y megacolon agangliónico, así como en los partos múltiples y en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los factores ambientales incluyen el tipo de alimentación, la estación anual, la exposición a eritromicina y la alimentación transpilórica en niños prematuros^(12,13).

Con la aparición de nuevos conocimientos sobre la fisiología del músculo intestinal, se han emitido teorías sobre el papel que juegan en la estenosis pilórica los péptidos vasoactivos, los factores de crecimiento, las neurotrofinas, la migración y desarrollo neuronal y lo citado sobre el papel del óxido nítrico. No obstante, en el momento actual ninguna teoría tiene una aceptación plena y su origen es desconocido.

Anatomía

En la estenosis pilórica el aspecto macroscópico del píloro es la un músculo pálido, blanquecino, indurado y a veces edematoso, con palpación sólida, como una oliva, que mide de 2 a 2,5 cm de longitud y de 1 a 1,5 cm de diámetro (Fig. 1). Histológicamente existe un marcado aumento del tamaño de las fibras musculares circulares, hipertrofia muscular, así como hipertrofia de la mucosa subyacente, originando todo ello una obstrucción completa o parcial del llamado canal pilórico. También se acepta actualmente que existe cierto grado de hiperplasia muscular (Fig. 2). A nivel del antro gástrico la musculatura es también hipertrófica, aumentando su hipertrofia a medida que se acerca al píloro, mientras que a nivel duodenal esta hipertrofia termina de manera más o menos abrupta, protruyendo en el duodeno como lo hace la cerviz en la vagina, con una palpación llamada en hocico de tenca. Tras la piloromiotomía todos estos cambios desaparecen y años después sólo ocasionalmente se puede observar una pequeña cicatriz en la zona^(14,15).

Clínica

La presentación típica son los vómitos postprandiales y no biliosos en niños de entre dos y ocho semanas de vida, con un pico de máxima incidencia entre las 3ª y 5ª semana. Sólo un pequeño porcentaje de niños, 4-5%, presentan esta sintomatología por encima de los tres meses⁽¹⁶⁾. Algunos casos han sido diagnosticados al nacimiento o incluso intraútero⁽¹⁷⁾. En los niños prematuros el diagnóstico suele realizarse dos semanas más tarde que en los niños a término, cuando tienen entre 42 y 50 semanas de edad posconcepción⁽¹⁸⁾. Al principio el vómito puede ser sólo como una regurgitación, pero a medida que pasa el tiempo se transforma en un vómito proyectante. Sólo ocasionalmente aparecen restos de sangre, con un vómito característico en posos de café, procedente de la gastritis originada por la retención de leche y los vómitos repetidos o en raros casos por esofagitis secundaria.



FIGURA 1. Aspecto del músculo pilórico: pálido, blanquecino e indurado, en el momento de ser exteriorizado con la pinza de Babcock durante la cirugía.

El vómito postprandial, no bilioso y proyectante, va seguido de sensación de hambre, con avidez por la toma, hasta que vuelve a vomitar. En muchas ocasiones se realizan cambios en el tipo de leche que recibe el paciente, mejorando cuando permanece unas horas sin tomas y se inician posteriormente con suero/agua azucarada o fórmulas a baja concentración, debido a que disminuye el edema de la mucosa y puede vaciar algo del contenido gástrico. El niño se presenta por otra parte sano, sin fiebre ni signos de enfermedad. Si se retrasa el diagnóstico puede evidenciarse deshidratación con alcalosis hipoclorémica, letargia y shock⁽⁴⁾. Habitualmente presentan estreñimiento y pérdida de peso, e incluso el 5-10% de los niños pueden asociar hiperbilirrubinemia debida a un déficit de glucoronil transferasa.

Cuando el cuadro se prolonga y la pérdida de peso es importante, es fácil observar el peristaltismo del estómago dilatado a través de la pared abdominal adelgazada en el hemiabdomen superior.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse básicamente con el reflujo gastroesofágico, el piloroespasmo, gastroenteritis vírica, hipertensión intracraneal, alergia alimentaria y síndrome adrenogenital; así como con causas más quirúrgicas como duplicaciones digestivas, membranas antrales, estenosis-atresias duodenales y también con el vólvulo gástrico crónico^(4,15,19).

Diagnóstico

A pesar del uso intensivo de la ecografía, el diagnóstico de estenosis pilórica puede hacerse en la mayoría de los casos por la clínica y la exploración física. El paciente de edad adecuada con vómito proyectante, no bilioso, que presenta ondas peristálticas visibles en hemiabdomen superior y analíticamente cursa con alcalosis metabólica hipoclorémica tiene casi todas las posibilidades de ser portador de una estenosis hipertrófica de píloro⁽²⁰⁾.

Además, en manos expertas, la palpación del músculo pilórico hipertrofiado, la oliva, en el cuadrante abdominal superior derecho puede realizarse en más del 90% de los niños. Solo se requiere un poco de paciencia, aprovechando un momento después del vómito o con una sonda nasogástrica instaurada para aspirar el contenido y conseguir un estómago vacío. Con el niño en decúbito supino, ligeramen-

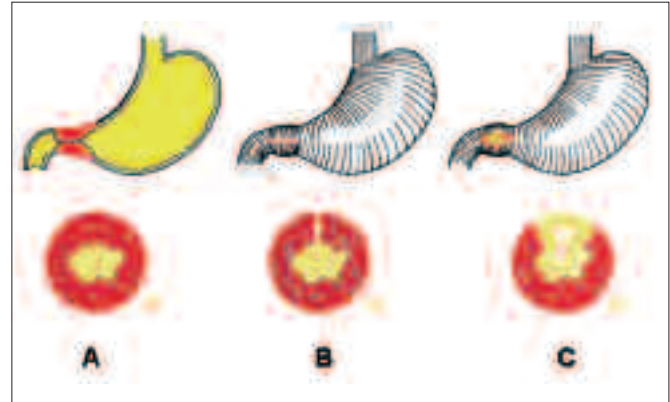


FIGURA 2. Esquema de la estenosis hipertrófica del píloro: A) situación del píloro y cómo la mucosa se encuentra comprimida y obliterada el canal pilórico. B) Zona de incisión hasta la submucosa. C) Músculo pilórico separado con extrusión de la mucosa, ampliando así el paso por el canal pilórico.

te elevada la cabeza con la mano izquierda y las piernas ligeramente flexionadas, se consigue la relajación de la pared abdominal, identificando con la mano derecha desde abajo arriba y de externo a medial el borde hepático y ligeramente hacia la línea media, a un tercio de distancia entre el ombligo y el xifoides se palpa la oliva pilórica entre los dedos. Esta maniobra puede facilitarse dándole al niño una toma de glucosa al 5%. No hay que tener prisa y si el niño llora habrá que empezar de nuevo y repetirla cuantas veces sea necesario, hasta que comprobemos la existencia o no de la oliva pilórica, ya que se podrá hacer así un diagnóstico de presunción cercano al 100%.

Aunque la ecografía ha sustituido totalmente al examen físico como método diagnóstico de elección, se debe enseñar esta maniobra exploratoria manual a todos los alumnos y residentes, aunque el niño ya esté diagnosticado por métodos ecográficos. Muchos pediatras y cirujanos hemos empezado a palpar la oliva en quirófano, con el paciente anestesiado y la pared abdominal relajada, y esta experiencia ha resultado muy beneficiosa al principio de nuestra especialización para reconocer y palpar después a todos los pacientes con sospecha de EHP, previamente a la realización de las pruebas diagnósticas analíticas y radiológicas.

Aunque el diagnóstico puede realizarse por la anamnesis y el examen físico⁽²⁰⁾, casi todos los pacientes con sospecha de EHP son sometidos a estudios ecográficos, que confirman el diagnóstico en más de 2/3 de los casos. Se considera la ecografía el método estándar para el diagnóstico de EHP, reemplazando al clásico estudio del tránsito intestinal.

Ecográficamente se observa un píloro cuya pared está engrosada, mayor de 3 mm, y con una canal alargado, longitud mayor de 15 mm, con la apariencia conocida del canal pilórico estrechado y la mucosa edematosa y redundante⁽²¹⁾ (Fig. 3). Se han publicado distintos valores límites para el grosor y la longitud, pero recientemente se ha considerado que los criterios ecográficos deben ser los mismos, independientemente de la edad, prematuridad o peso al nacimiento⁽²²⁾.



FIGURA 3. Imagen ecográfica de un píloro de 15,1 mm de longitud; 10,6 mm de ancho total y una pared de músculo pilórico de 3,6 mm.

Los estudios ecográficos tienen una sensibilidad entre el 90 -97% y una especificidad cercana al 100%⁽²²⁻²⁴⁾.

Las exploraciones radiológicas están en desuso. En la radiología simple es fácil observar un estómago dilatado, con escaso o nulo gas duodenal. El tránsito intestinal con los signos radiológicos clásicos como paraguas, doble carril, elongación del canal pilórico con la impronta del músculo, etc; ha quedado relegado para aquellos casos dudosos o difíciles de diagnosticar, pero continúa siendo un método muy efectivo, aunque con mayor radiación y coste^(15,25) (Fig. 4). La duda puede surgir cuando el estómago no vacía nada, ya que se puede confundir con el piloroespasmó, aunque prolongando un poco la exploración suele dilucidarse la diferencia entre ambos procesos. Si se realiza tránsito intestinal, se debe aspirar el bario de la cavidad gástrica al finalizar el procedimiento exploratorio.

El estudio analítico electrolítico debe realizarse a todos los pacientes con sospecha de estenosis hipertrófica del píloro de manera rutinaria.

Tratamiento

Aunque existen otras medidas terapéuticas como atropina, dilatación endoscópica con balón, etc. se acepta universalmente que el método más adecuado es el quirúrgico.

Es fundamental que el paciente llegue al acto quirúrgico en las mejores condiciones, por ello la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y de la posible deshidratación debe ser el punto fundamental del tratamiento. El tiempo necesario para una corrección completa depende de varios factores, entre ellos el tiempo de evolución del proceso (cuanto más tiempo lleve el niño vomitando, más deshidratado, más alcalótico y más hipoclorémico estará) y el correcto tratamiento hidroelectrolítico una vez realizado el diagnóstico. En la mayoría de los casos se puede conseguir un reequilibrio iónico en 24 horas. En todos los casos debe suspenderse la alimentación oral. Cuando la obstrucción pilórica no es completa no se debe instaurar la sonda nasogástrica al ingreso, ya que esto puede retrasar la corrección hidroelectrolítica al persistir la pérdida por la aspiración.

Aunque el tratamiento intravenoso debe ser individualizado, se considera que el volumen a infundir debe ser de 1,3



FIGURA 4. Tránsito intestinal: antro pilórico termina afiladamente por la impronta del músculo. El canal se muestra muy estrecho y a veces en doble carril, mientras que al alcanzar el bulbo duodenal se abre formando la imagen en paraguas o sombrilla.

a 2 veces las necesidades básicas. Habitualmente se realiza con suero glucosado al 5%, al que se añaden cloruro sódico a razón de 80 mmol/l y cloruro potásico a 15-25 mmol/l. La intervención quirúrgica no es una urgencia, hoy se sabe que cuando analíticamente se consigue que el bicarbonato sérico sea menor de 30 mEq/dL, la hidratación suele ser adecuada, así como los niveles de cloro y potasio^(15,26,27). Indicar la intervención quirúrgica con un bicarbonato sérico superior a 30 mEq/dL supone incrementar el riesgo de disfunción miocárdica y depresión respiratoria, además, la alcalosis del LCR puede provocar apnea en el niño, considerando además que los cambios en el estado ácido-básico en el líquido cefalorraquídeo tardan más en normalizarse de lo que lo hacen en sangre^(27,28).

Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica básica continúa siendo la descrita por Ramstedt hace casi 100 años: piloromiotomía extramucosa por abordaje transversal en el cuadrante abdominal superior derecho⁽³⁾. Lo único que ha cambiado mínimamente son los nuevos abordajes: supraumbilical y laparoscópico⁽²⁹⁾.

En el abordaje clásico, tras la apertura de la pared abdominal, se retrae la cara inferior del hígado para exponer la región antral y con una pinza de Babcock se extrae la curvatura mayor cerca del píloro, exponiendo así la oliva pilórica y la vertiente gástrica. Tan pronto como se exterioriza la zona, se retira la pinza de Babcock y se mantiene exteriorizado el estómago con una compresa húmeda (Fig. 5). La serosa de la cara anterosuperior, que es la más avascular, se incide con el bisturí, aunque actualmente muchos de nosotros marcamos y coagulamos la serosa con el bisturí eléctrico (Fig. 6). Debe realizarse desde las cercanías de la vena pilórica hasta la vertiente gástrica. Se puede usar indistintamente la parte de atrás del mango del bisturí o la pinza especial diseñada



FIGURA 5. Exteriorización de la región antropilórica durante la cirugía. Músculo engrosado e hipertrófico.



FIGURA 6. Incisión en la cara anterosuperior, avascular.



FIGURA 7. Separación de las fibras con el mango del bisturí.



FIGURA 8. Separación del músculo pilórico con la pinza de Benson.

por Benson⁽³⁰⁾ (Fig. 7 y 8) para completar la miotomía y exteriorización de la mucosa, que debe alcanzar los bordes del músculo hipertrofiado; en ese momento se considera perfectamente realizada (Fig. 9). Los pequeños sangrados en la superficie muscular y en la submucosa son habitualmente de origen venoso y cesan cuando se reintroduce la región antropilórica en la cavidad abdominal.

La perforación mucosa ocurre raramente, aunque a nivel del antro duodenal es donde con más facilidad se puede producir la perforación y es donde habrá que extremar los cuidados al incidir y separar las fibras musculares^(4,31,32).

En caso de perforación se cerrará la submucosa con una sutura fina. Algunos autores recomiendan, en las perforaciones más amplias, cerrar la perforación y la miotomía, rotar el píloro y, en la cara posterior, realizar una nueva piloromiotomía.

El abordaje supraumbilical obtiene un mejor resultado estético, pero la intervención es un poco más laboriosa y la extracción de la oliva pilórica puede ser dificultosa en algunos casos, pudiendo lesionarse la serosa gástrica o duodenal por tracción⁽³³⁾.

Otro abordaje es el laparoscópico, que reporta como ventaja el resultado estético. El abordaje supraumbilical y el laparoscópico parecen tener una tasa de complicaciones ligeramente mayor, quizás relacionado con la curva de aprendizaje, ya que no existen diferencias sustanciales en las grandes series⁽³⁴⁾.

Tratamiento postoperatorio

En la mayoría de los casos la sonda nasogástrica puede ser retirada al finalizar la intervención quirúrgica, excepto

que se haya producido una perforación de la mucosa intestinal. La tolerancia oral puede iniciarse a las 4-6 horas de postoperatorio, pero depende en gran medida del tiempo previo a la intervención quirúrgica. Aquellos niños que han tardado en ser diagnosticados y han vomitado durante muchos días pueden requerir reposo intestinal e iniciar la alimentación oral a las 10-12 horas tras la cirugía.

Se han descrito numerosos regímenes para la alimentación postoperatoria, nosotros hemos utilizado durante años el descrito por Rickham⁽³⁵⁾ en su libro de cirugía neonatal; actualmente se utilizan mayores volúmenes y menor tiempo en la reintroducción de alimentos. Si el paciente vomita, se debe repetir el mismo volumen que ha originado el vómito. Se sabe que cuanto más agresivo es el plan de reintroducción oral, mayor es la incidencia de vómitos postoperatorios. Un esquema de alimentación aproximado, puede ser el de la tabla I, modificando el momento del inicio (entre 4-12 horas) y los volúmenes (incrementos de 10 en 10 cc).

En otros países, fundamentalmente en EEUU, la tendencia actual es a enviar a los pacientes tempranamente a sus domicilios, incluso a las 6-8 hs de la piloromiotomía, para ser realimentados, con pautas similares a la arriba expuesta. En nuestro país, se suele esperar a que los pacientes ingieran volúmenes similares a los que recibían previamente a la cirugía para ser dados de alta.

No merece mucho comentario el tratamiento no quirúrgico, ya que requiere de una larga hospitalización o tratamiento domiciliario, con tomas pequeñas y frecuentes, con riesgo de aspiración, desnutrición e incluso mortalidad, por lo que prácticamente ha sido abandonado.



FIGURA 9.
Mucosa pilórica que alcanza el borde del músculo, completando así la piloromiotomía.

Las complicaciones son poco frecuentes, siendo de destacar la infección y dehiscencia de la herida, con tasas entre 1-7%⁽¹⁵⁾, y los vómitos persistentes durante más de 48 horas, hasta el 3%. En algunos casos los vómitos pueden sugerir piloromiotomías incompletas, que son difíciles de distinguir del reflujo gastroesofágico, y los estudios radiológicos no ayudan al diagnóstico. La mortalidad es muy baja.

Tras la piloromiotomía, el músculo hipertrofiado regresa a estadios normales y, ocasionalmente, si estos pacientes son reintervenidos sólo se aprecia una pequeña cicatriz lineal sobre la región pilórica.

GASTROPARESIA

La gastroparesia se define como el retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción anatómica. Su etiología es heterogénea.

En los niños es una entidad rara como patología aislada, aunque puede ser una complicación común de la diabetes avanzada y alguna cirugía gástrica o esofágica, si se ha lesionado el nervio vago⁽³⁶⁾.

La sintomatología incluye náuseas, vómitos, halitosis, distensión abdominal alta y dolor epigástrico. Suelen asociarse irritabilidad y retraso pondoestaural en niños pequeños, mientras que los niños mayores describen saciedad temprana^(37,38).

A menudo la gastroparesia se encuentra asociada con el reflujo gastroesofágico o es inducida por alteraciones hidroelectrolíticas, como la hipopotasemia, la acidosis o el hipotiroidismo. Cierta tipo de medicación, como los anticolinérgicos, narcóticos y antidepresivos tricíclicos, también origina gastroparesia⁽³⁹⁾.

En ocasiones puede presentarse como un cuadro postviral, agudo y autolimitado, lo que suele ocurrir tras algunas gastroenteritis, o hacerse crónico. También se asocia a gastroenteritis eosinofílica.

Habitualmente la gastroparesia se presenta en el contexto de una disfunción motora difusa de todo el aparato digestivo. Los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica, parálisis cerebral y distrofia muscular con frecuencia tienen síntomas de gastroparesia⁽⁴⁰⁾.

Las exploraciones radiológicas con bario solo ayudan a excluir una causa obstructiva y a observar un vaciado enlentecido, pero con una baja sensibilidad y especificidad.

Los estudios manométricos antroduodenales demuestran hipomotilidad antral postprandial, con desorganización

TABLA I. Régimen de alimentación postoperatorio.

HS PO	Tipo de alimentación	Volumen
6 h	Suero glucosado 5%	15 cc
8 h	Leche de fórmula o materna	15 cc
10 h	Suero glucosado 5%	30 cc
12 h	Leche de fórmula o materna	30 cc
15 h	Leche de fórmula o materna	45 cc
18 h	Leche de fórmula o materna	45 cc
21 h	Leche de fórmula o materna	60 cc
24 h	Leche de fórmula o materna	75 cc
> 24 h	Leche de fórmula o materna	A demanda

HS PO: horas postoperatorio.

de la peristalsis antro-duodenal en combinación con alteraciones de la transmisión neural. La mitad de los pacientes asocian alteraciones de la motilidad del intestino delgado^(36,37,41).

La gammagrafía con alimento marcado, bien con Tecnecio 99 o kriptón, muestra una retención igual o superior al 50% de la ingesta, transcurridos 60-90 minutos de la ingestión aunque con notables diferencias en relación con las edades de los pacientes y la técnica utilizada.

El estudio con carbono 13 en aire espirado puede ser un método seguro, aunque no muy extendido, para medir el vaciado gástrico. Se utilizan tomas líquidas o sólidas, expresando los resultados como porcentaje de C13 espirado por hora y acumulado en un periodo de 3 horas^(42,43).

Los pilares básicos del tratamiento son: 1) Mantener un estado nutricional adecuado; 2) Aliviar la sintomatología clínica, básicamente náuseas, vómitos y dolor, y 3) tratamiento médico para mejorar la motilidad gástrica.

Dado que al diagnóstico la mayoría de los niños presentan desnutrición, el soporte nutricional es crucial. Se debe establecer nutrición enteral que pase el estómago a través de una sonda nasoyeyunal. Tan pronto como se recupere la motilidad gástrica, se volverá a la alimentación oral, que debe ser hipograsa y rica en hidratos de carbono, con cantidades pequeñas de fibra que eviten la formación de bezoar.

En cuanto al alivio de las náuseas, sintomatología muy molesta y frecuente, se ha utilizado ondansetrón, antidepresivos tricíclicos a bajas dosis, prometazina y dronabinol (derivado cannabioide).

Los procinéticos, como la domperidona, metoclopramida y eritromicina pueden mejorar el vaciado gástrico. También puede ser útil el tegaserod, un agonista parcialmente selectivo de los receptores 5-HT₄ que mejora el vaciado^(39,44).

Algunos trabajos describen que los pacientes con gastroparesia presentan altas presiones en el esfínter pilórico, por ello se ha utilizado inyección de toxina botulínica en el músculo pilórico⁽⁴⁵⁾ y dilatación pilórica para tratar de reducir la resistencia al vaciado. En otras ocasiones las medidas quirúrgicas pueden ser necesarias para practicar gastrostomías descompresivas, piloroplastias, piloromiotomías o yeyunostomías para alimentación^(38,46).

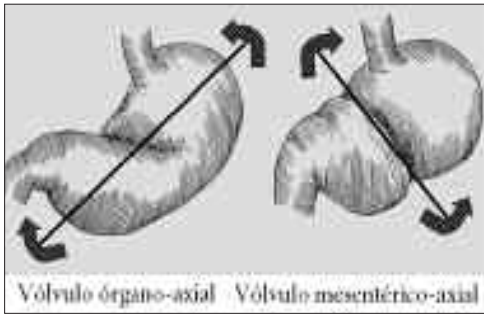


FIGURA 10. Esquema de los dos tipos de vólvulo: órgano-axial y mesentérico-axial.

VÓLVULO GÁSTRICO

El vólvulo gástrico es una entidad en la cual la totalidad o parte del estómago rota sobre su posición fisiológica⁽¹⁹⁾. Si la rotación es en el eje longitudinal del estómago (en una línea desde el cardias al píloro) se denomina vólvulo órgano-axial, mientras que si rota en un eje transversal (de la curvatura gástrica mayor a la menor) se denomina mesentérico-axial⁽⁴⁷⁾. Ocasionalmente los vólvulos son mixtos, al rotar el estómago en dos planos distintos parcialmente. Los vólvulos órgano-axiales son de dos a tres veces más frecuentes que los mesentérico-axiales (Fig. 10).

Los vólvulos gástricos crónicos son más frecuentes de lo que hasta ahora se creía y representan la mayor parte de casos en las series publicadas, mientras que los vólvulos agudos son menos frecuentes pero de mayor gravedad.

El factor fundamental en su desarrollo es la laxitud de los ligamentos de fijación gástrica, como son los ligamentos gastrofrénicos, gastrocólicos y los vasos breves, siendo factores precipitantes la ausencia o malformación anatómica de los ligamentos, el llenado excesivo del estómago, la dilatación aguda, los vómitos persistentes y la elevación brusca de la presión intraabdominal.

La clínica depende de la presentación aguda o crónica. Los vólvulos agudos cursan con obstrucción digestiva alta, la llamada tríada de Borchardt⁽⁴⁸⁾ con: 1) arcada o vómito no productivo; 2) distensión epigástrica localizada; y 3) imposibilidad de pasar una sonda. Esta tríada es difícil o imposible de encontrar en el niño, ya que la mayoría de los vólvulos son crónicos, cursando clínicamente con crisis de llanto y cólico, vómitos y regurgitaciones.

Los estudios radiológicos son fundamentales para el diagnóstico. En la radiografía simple puede apreciarse distensión gástrica, intestinal y cólica, así como elevación del colon transversal y diafragma. El diagnóstico de certeza se realiza por el tránsito intestinal, administrando el contraste en posición vertical y movilizándolo al paciente. Los signos radiológicos característicos son depresión del fundus gástrico, curvatura mayor por encima de la menor, esófago cruzando la curvatura mayor, imagen en espejo del estómago e imagen pilórica invertida⁽⁴⁹⁾ (Fig. 11).

El vólvulo gástrico agudo requiere tratamiento urgente para realizar la detorsión y evitar la necrosis isquémica.

El vólvulo gástrico idiopático crónico puede tratarse conservadoramente, manteniendo al paciente en posición semiincorporada sobre el lado derecho en decúbito prono con



FIGURA 11. Tránsito intestinal donde se aprecia la curvatura mayor situada por encima del cardias y el esófago cruzando la curvatura mayor, signos característicos y patognomónicos del vólvulo gástrico.

una elevación craneal de 30-45°, hasta transcurrida una hora después de la toma, para prevenir el colapso del fundus y facilitar un vaciamiento rápido y fácil del estómago, pero se trata de un tratamiento prolongado y no siempre efectivo. El procedimiento terapéutico más importante consiste en la fijación gástrica en una posición fisiológica. Es un procedimiento quirúrgico fácil, simple y seguro. La sintomatología desaparece inmediatamente después de la intervención, sin recurrencia. Puede realizarse una gastropexia a la pared anterior del abdomen (técnica de Boerema), una gastrostomía endoscópica percutánea o la fijación del fórmix a la cara inferior del diafragma (técnica de Sawaguchi)^(19,50). Las recurrencias tras la cirugía son excepcionales.

CUERPOS EXTRAÑOS Y BEZOARES

La presencia de un cuerpo extraño en la cavidad gástrica de un niño suele ser causa de alarma, aprensión en los padres y desinformación. La ingestión de cuerpos extraños es un accidente frecuente durante la infancia. La mayoría de los cuerpos extraños gástricos se eliminan por vía natural, sin mayor incidencia⁽⁵¹⁾. No existe un protocolo universalmente aceptado, pero se acepta que aquellos que permanecen durante más de 4-6 semanas, los punzantes en ambas puntas, aquellos que contienen plomo pudiendo causar intoxicación y todos los tipos de batería deben ser extraídos bien endoscópicamente o quirúrgicamente⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ (Fig. 12).

El bezoar corresponde a una acumulación de material no digerible formando una masa. Según su constitución se denominan: fitobezoares (materia vegetal), tricobezoares (pelos), lactobezoares (restos de leche no digeridos) o bezoares a cuerpo extraño.

Los más frecuentes son los fitobezoares y tricobezoares, estos últimos relacionados con la tricofagia y tricotilomanía, especialmente en niñas, y ocasionalmente asociados a pica y enfermedad celíaca⁽⁵⁵⁾.

En cualquier caso estos bezoares acaban originando problemas cuando crecen, ocupando el estómago como un molde y obstruyendo su normal vaciado (Figs. 13 y 14).

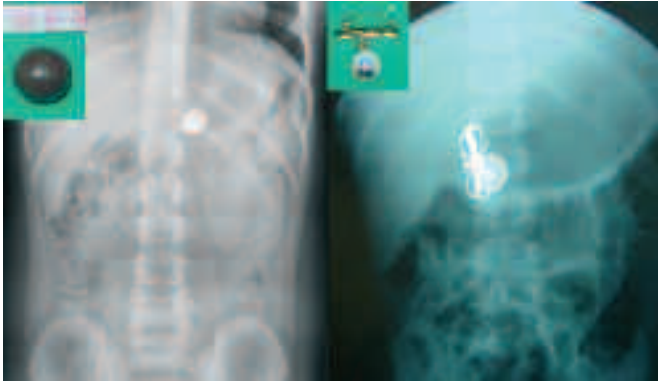


FIGURA 12. Cuerpos extraños gástricos: A) plomada de pescar, extraída para evitar intoxicación por plomo. B) Medalla con imperdible abierto que se enclavó en el píloro.



FIGURA 13. Imágenes radiológicas de bezoar: A) radiografía simple de abdomen donde se aprecia una línea de aire que delimita el cuerpo extraño intragástrico. B) Tránsito del mismo paciente en que se observa una cavidad gástrica ocupada por una masa característica de bezoar.



FIGURA 14. Estómago durante la laparotomía totalmente ocupado por un tricobezoar.



FIGURA 15. Tricobezoar tipo Rapunzel.

La clínica es variable, desde saciedad precoz, desnutrición y anemia a distensión abdominal epigástrica, dolor abdominal recurrente y síntomas obstructivos.

Cuando los tricobezoares presentan una extensión en forma de cola hacia duodeno y yeyuno se denominan tipo Rapunzel^(55,56) (Fig. 15).

Aunque el tratamiento de los bezoares no está estandarizado, existen tres formas principales: la disolución química, la extracción endoscópica y la exéresis quirúrgica, dependiendo del tamaño y la composición del bezoar. La disolución química sólo está indicada en los lactobezoares, con suero fisiológico a través de sonda nasogástrica. El tratamiento de los fitobezoares con papaína, celulasa, acetilcisteína y otros productos de dudosa efectividad. La extracción endoscópica puede intentarse en los fitobezoares, en los de pequeño tamaño o por fragmentación. Los tricobezoares son casi siempre subsidiarios de tratamiento quirúrgico⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

PÓLIPOS GÁSTRICOS

Los pólipos gástricos son raros en niños. Casi siempre se encuentran asociados a poliposis sindrómicas. Los pólipos solitarios son siempre inflamatorios o hiperplásicos, sin potencial de malignidad⁽⁵⁸⁾.

En la poliposis cólica familiar casi el 50% de los pacientes presentan pólipos gástricos en la adolescencia, aunque es

más característico que aparezcan en la edad adulta. Deben ser extirpados por su capacidad de desarrollar displasia⁽⁵⁹⁾.

Los pólipos pueden originar sangrado y obstrucción al vaciado y en estos casos deben extirparse, casi siempre por vía endoscópica o, si no es posible, por gastrostomía. Los pólipos asintomáticos y los encontrados casualmente no requieren extirpación, a menos que se encuentren relacionados con poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers o poliposis juvenil difusa.

Se han descrito pólipos en niños que reciben omeprazol durante tiempo prolongado, sin que se asocien con malignidad⁽⁶⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirschsprung H. Falle von angeborener pylorus stenose. Jb Kinderheilk. 1888; 27: 61.
2. Dufour H, Fredet P. La stenose hypertrophique du pylore chez le nourrisson et son traitement chirurgical. Rev Chir. 1908; 37: 208.
3. Ramsted C. Zur operation der angeborenen pylorus stenose. Med Klin. 1912; 8: 1702.
4. A Bautista, A Villanueva Jeremías, B. Nieto, R. Varela Cives, E. Rodrigo y M. Castro-Gago. Estenosis Hipertrofica de Píloro. Rev Esp Pediatr. 1986; 42: 324-330.
5. Klein A, Cremin BJ. Racial significance in pyloric stenosis. S Afr Med J. 1970; 44: 1131-4.

6. O Sardón Prado, P Esparza Paz, N Aróstegi Kareaga, J.Echeverría Lecuona y L Paisan Grisolia. Estenosis hipertrófica de piloro en gemelos. *An Pediatr.* 2004; 61: 442-54.
7. Rowe et al (eds). *Essentials of pediatric surgery.* Mosby; 1995. p.481-485.
8. Carter CO, Evans KA. Inheritance of congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J Med Genet.* 1969; 6: 233-254.
9. Hicks LM, Morgan A, Anderson MR. Pyloric stenosis-a report of triplet females and notes on its inheritance. *J Pediatr Surg.* 1981; 16: 739-40.
10. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997; 11: 407-427.
11. Applegate MS, Druschel CM. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in New York State, 1983 to 1990. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149: 1123-9.
12. Mitchell LE, Risch N. The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis. A reanalysis. *Am J Dis Child.* 1993; 147: 1203-11.
13. Rasmussen L, Green A, Hansen LP. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Danish population, 1950-84. *Int J Epidemiol.* 1989; 18: 413-417.
14. Rowe M, O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. Hypertrophic pyloric stenosis. En: *Essentials of Pediatric Surgery*, Editores. Mosby; 1995. p. 481-485.
15. Grosfeld JL, O'Neill JA, Coran AG y Fonkalsrud EW. Schwartz MZ. Hypertrophic pyloric stenosis. En *Pediatric Surgery*, Editores. Mosby; 2006. p.1215-1231.
16. Zhang AL, Cass DT, Dubois RS, Cartmill T. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a clinical review from a general hospital. *J Paediatr Child Health.* 1993; 29: 372-8.
17. Gómez Tellado M, Méndez Gallart R, Vela Nieto D, Montero Sánchez M, País Piñero E, Carames Bouzan J et al. Estenosis hipertrófica de piloro en el primer día de vida. *An Esp Pediatr.* 1996; 45: 202-4.
18. Schechter R, Torfs CP, Bateson TF. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997; 11: 407-27.
19. Bautista-Casasnovas A, Varela-Cives R, Fernández-Bustillo JM, Estévez Martínez E, Prada Arias M, Villanueva Jeremías A et al. Chronic gastric volvulus: is it so rare? *Eur J Pediatr Surg.* 2002; 12: 111-5.
20. Papadakis K, Chen EA, Luks FI, Lessin MS, Wesselhoeft CW Jr, DeLuca FG. The changing presentation of pyloric stenosis. *Am J Emerg Med.* 1999; 17: 67-9.
21. Keller H, Waldmann D, Greiner P. Comparison of preoperative sonography with intraoperative findings in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 1987; 22: 950-2.
22. Forster N, Haddad RL, Choroomi S, Dilley AV, Pereira J. Use of ultrasound in 187 infants with suspected infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Australas Radiol.* 2007; 51: 560-3.
23. Godbole P, Sprigg A, Dickson JA, Lin PC. Ultrasound compared with clinical examination in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Dis Child.* 1996; 75: 335-7.
24. Aspelund G, Langer JC. Current management of hypertrophic pyloric stenosis. *Semin Pediatr Surg.* 2007; 16: 27-33.
25. Olson AD, Hernández R, Hirschl RB. The role of ultrasonography in the diagnosis of pyloric stenosis: a decision analysis. *J Pediatr Surg.* 1998; 33: 676-81.
26. Shanbhogue LK, Sikdar T, Jackson M, Lloyd DA. Serum electrolytes and capillary blood gases in the management of hypertrophic pyloric stenosis. *Br J Surg.* 1992; 79: 251-3.
27. Miozzari HH, Tönz M, von Vigier RO, Bianchetti MG. Fluid resuscitation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 511-4.
28. Steven IM, Allen TH, Sweeney DB. Congenital hypertrophic pyloric stenosis: the anaesthetist's view. *Anaesth Intensive Care.* 1973; 1: 544-6.
29. Kim SS, Lau ST, Lee SL, Schaller R Jr, Healey PJ, Ledbetter DJ et al. Pyloromyotomy: a comparison of laparoscopic, circumumbilical, and right upper quadrant operative techniques. *J Am Coll Surg.* 2005; 201: 66-70.
30. Benson CD. Infantile Hypertrophic pyloric stenosis. En Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM et al. (eds): *Pediatric Surgery*, 4ª Ed. Chicago: Year Book; 1986.
31. Safford SD, Pietrobon R, Safford KM, Martins H, Skinner MA, Rice HE. A study of 11.003 patients with hypertrophic pyloric stenosis and the association between surgeon and hospital volume and outcomes. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 967-72.
32. Van den Ende ED, Allema JH, Hazebroek FW, Breslau PJ. Can pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis be performed in any hospital? Results from two teaching hospitals. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 553-7.
33. Fujimoto T. Hypertrophic Pyloric Stenosis. Puri P y Höllwarth ME, eds. En: *Pediatric Surgery*. Springer Surgery Atlas Series; 2006. p. 171-180.
34. Yagmurlu A, Barnhart DC, Vernon A, Georgeson KE, Harmon CM. Comparison of the incidence of complications in open and laparoscopic pyloromyotomy: a concurrent single institution series. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 292-6.
35. Rickham PP. Congenital hypertrophic pyloric stenosis. Rickham PP y Johnston JH, Editores. En *Neonatal Surgery*, Butterworths, Londres; 1969. p.271-285.
36. Di Lorenzo C, Hyman PE, Flores AF, Kashyap P, Tomomasa T, Lo S et al. Antroduodenal manometry in children and adults with severe non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29: 799-806.
37. Cucchiara S, Bortolotti M, Colombo C, Boccieri A, De Stefano M, Vitiello G et al. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1991; 36: 1066-73.
38. Venkatasubramani N, Sood MR. Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 927-30.
39. Nimmo WS. Drugs, diseases and altered gastric emptying. *Clin Pharmacokinet.* 1976; 1: 189-203.
40. Staiano A, Del Giudice E, Romano A, Andreotti MR, Santoro L, Marsullo G et al. Upper gastrointestinal tract motility in children with progressive muscular dystrophy. *J Pediatr.* 1992; 121: 720-4.
41. Cucchiara S. Ultrasound. En: Hyman PE, DiLorenzo C (eds): *Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders*. New York: Academy of Professional Information Services; 1994. p.313-318.
42. Veereman-Wauters G, Ghooys Y, Van der Schoor S, Maes B, Hebbalkar N, Devlieger H et al. The 13C-octanoic acid breath test: a noninvasive technique to assess gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr.* 1997; 131: 751-75.
43. Okada T, Sasaki F, Asaka M, Kato M, Nakagawa M, Todo S. Delay of gastric emptying measured by 13C-acetate breath test in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15: 77-81.
44. Buckles DC, McCallum RW. Gastroparesis. En: Theodore Bayless, Anna Mae Diehl (eds). *Advanced Therapy in gastroenterology and Liver Disease*. 5ª Edición. Hamilton, Canada: BCDecker Inc; 2004. p.190-5.

45. Bromer MQ, FriedenberG F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 833-9.
46. Okuyama H, Urao M, Starr GA, Drongowski RA, Coran AG, Hirschl RB. A comparison of the efficacy of pyloromyotomy and pyloroplasty in patients with gastroesophageal reflux and delayed gastric emptying. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 316-20.
47. Singleton AC. Chronic gastric volvulus. *Radiology.* 1940; 34: 53-61.
48. Borchartd M. Zur Pathologie und Therapie des Magenvolvulus. *Arch Klin Chir.* 1904; 74: 243-60.
49. Senocak ME, Büyükpamukçu A, Hiçsönmmez A. Chronic Gastric Volvulus in Children. *Z Kinderchir.* 1990; 45: 159-63.
50. Sawaguchi S, Ohkawa H, Kemmotsu H, Akiyama H, Nakajo T, Kitamura T. Idiopathic Gastric Volvulus in Infancy and Childhood. *Z Kinderchir.* 1981; 32: 218-283.
51. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 468-72.
52. Maluenda Carrillo C, Varea Calderón V. Ingesta de cuerpos extraños. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.* Editora AEP; 2002. p.153-156.
53. Yalçın S, Karnak I, Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Foreign body ingestion in children: an analysis of pediatric surgical practice. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23: 755-61.
54. Kim JK, Kim SS, Kim JI, Kim SW, Yang YS, Cho SH et al. Management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: an analysis of 104 cases in children. *Endoscopy.* 1999; 31: 302-4.
55. Marcos Alonso S, Bravo Mata M, Bautista Casasnovas A. Tricobezoar gástrico como forma de presentación atípica de enfermedad celíaca Pavón Belinchón P, Monasterio Corral L. *An Pediatr.* 2005; 62: 601-2.
56. Hoover K, Piotrowski J, St Pierre K, Katz A, Goldstein AM. Simultaneous gastric and small intestinal trichobezoars-a hairy problem. *J Pediatr Surg.* 2006; 41:1495-7.
57. Lynch KA, Feola PG, Guenther E. Gastric trichobezoar: an important cause of abdominal pain presenting to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2003; 19: 343-7.
58. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, Stoner JA, Eisenberg MT, Yardley JH et al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 681-6.
59. Marcello PW, Asbun HJ, Veidenheimer MC, Rossi RL, Roberts PL, Fine SN et al. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc.* 1996; 10: 418-21.
60. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 658-62.

Intestino

3.2.1 Anomalías congénitas del intestino

J.A. Tovar

EMBRIOLOGÍA DEL INTESTINO

Durante el desarrollo intrauterino, el embrión adquiere una forma tubular al crecer hacia ambos lados de su eje mayor, el suelo de la vesícula amniótica, que va a constituir el ectodermo. Queda así este tubo rodeando otro tubo interno endodérmico que era originalmente el techo de la vesícula vitelina. Entre este último y la vesícula vitelina extraembrionaria atrófica queda una conexión que se llama conducto onfaloentérico.

Al mismo tiempo, por el rápido crecimiento en longitud del embrión, se produce la incurvación de su cuerpo tubular que hace que casi contacte la cabeza con el polo caudal. Durante el mismo periodo aparece el surco neural a lo largo de la pared posterior, que ulteriormente se pliega y se cierra como un tubo. El mesénquima o mesodermo, que se interpone entre el ectodermo y el endodermo, se desarrolla para formar la somatopleura, que recubrirá la pared celómica, y la esplancopleura, que cubrirá las vísceras toracoabdominales. A ambos lados de la notocorda se espesa el mesodermo paraaxial para formar los somitos, que determinan la segmentación de las estructuras del tronco.

El endodermo se diferencia para formar la mucosa de los diferentes tramos del tubo digestivo y el mesodermo circundante se diferenciará, a su vez, para formar la submucosa y las capas musculares que lo rodean. En el curso de este proceso, la totalidad del tubo digestivo adquiere su inervación extrínseca e intrínseca, al ser colonizada por neuroblastos que emigran desde la cresta neural cefálica. Los vasos arteriales del tubo digestivo llegan a diversos niveles desde la aorta, que se encuentra por detrás.

Por influencias determinadas genéticamente e interacciones moleculares entre epitelio y mesénquima se va configurando la anatomía de cada tramo del tubo digestivo primitivo. El intestino anterior se diferenciará, a través de un proceso complejo y aún no bien comprendido, en esófago y árbol traqueobronquial. Un poco más distalmente se originarán el estómago y el bazo y, por debajo del mismo, emergerán los esbozos hepatobiliar y pancreáticos dorsal y ventral que más tarde, por un proceso de rotación, se fusionarán en el lado izquierdo del duodeno.

El intestino primitivo medio se diferencia en yeyuno e íleon y el distal, en colon hasta una cavidad común en la que se fusiona con la vesícula alantoide, que se extiende por delante hasta el ombligo en el plano sagital. Esta cavidad común, en la que después se desarrollan además estructuras genitales, se llama cloaca y contacta con el ectodermo en el polo caudal del embrión. De la diferenciación y separación de dicha cloaca se generan el recto por detrás, la vejiga y la uretra por delante y el aparato genital (derivados wolffianos y mullerianos) entre ambos. La desaparición de la membrana cloacal y la transformación de las estructuras perineales bajo influencias hormonales tardías en la gestación abren el recto y la uretra al exterior y configuran los genitales externos en ambos sexos.

Durante este proceso y hasta el fin de la gestación, el intestino medio crece rápidamente en longitud, hasta el punto de necesitar más espacio, por lo que se desplaza en gran parte al cordón umbilical formando una voluminosa hernia en el mismo. Al crecer la cavidad celómica (peritoneal), este paquete intestinal es reintegrado a la misma. Durante este proceso de crecimiento y reintegración al abdomen se produce una rotación del intestino medio a lo largo del eje de la arteria vitelina que originalmente unía la aorta con la vesícula vitelina a través del ombligo. Esta arteria será más adelante la mesentérica superior, que marca el límite entre el yeyuno-íleon y el íleon terminal. Hasta que se produce la rotación, por lo tanto, todas las ramas arteriales que emergen por encima del nivel de la arteria vitelina irrigan el intestino delgado y todas las que lo hacen por debajo el íleon terminal y el colon.

En el comienzo de la rotación, el duodeno y el yeyuno-íleon se sitúan a la derecha de los vasos mesentéricos, mientras que el íleon terminal y el colon lo hacen a la izquierda. Enseguida se lleva a cabo la doble rotación intestinal, que conduce a la situación anatómica normal: el duodeno pasa por debajo de los vasos mesentéricos, para situarse a la izquierda de ellos y constituir el ángulo de Treitz, mientras que el ciego rota en sentido contrario, de izquierda a derecha, para pasar de su inicial situación en el lado izquierdo del abdomen al lado derecho. Tras esta doble rotación se pro-

duce la fijación de los mesos, de tal forma que el duodeno queda en posición retroperitoneal, el colon derecho y el izquierdo se fijan a la pared posterior mientras que quedan libres la totalidad del yeyuno del íleon, así como el colon transverso y el sigma.

Atresia y estenosis duodenal

Por alteraciones en este proceso de desarrollo pueden producirse malformaciones duodenales: la emergencia o disposición anómala de los esbozos hepatobiliar y pancreáticos pueden originar atresias (falta de luz) o estenosis (estrechez) a nivel duodenal.

En la atresia duodenal puede haber interrupción de la luz de la víscera con continuidad de su pared externa o interrupción completa con cabos separados (Figs. 1A y 1B). Ésta suele situarse por debajo de la papila biliopancreática, aunque en raras ocasiones está por encima. Cuando existe tal obstrucción, se produce una dilatación considerable del duodeno, el píloro y el estómago al no poder progresar el líquido amniótico deglutido por el feto y sus propias secreciones digestivas. Esto causa polihidramnios e insuficiente desarrollo fetal, al faltar el aporte calórico y el proteico correspondiente al líquido amniótico deglutido, con sus células y detritus.

Este cuadro suele manifestarse en la vida fetal y es diagnosticable bastante temprano en el curso de la misma. Suele haber polihidramnios, junto a escaso crecimiento intrauterino y una imagen ecográfica de doble burbuja rellena de líquido, por debajo del diafragma (una de ellas corresponde al estómago y la otra, al duodeno, ambos dilatados).

La atresia duodenal se acompaña en muchas ocasiones de otras malformaciones por afectar a la noxa patógena embrionaria, aún desconocida, al desarrollo de más de un órgano o sistema. Puede asociarse a atresia de esófago, a cardiopatías, a uropatías, a malformaciones vertebrales o de los miembros. A veces se identifican estas asociaciones con acrónimos que resumen todas estas malformaciones (VATER por vertebral, anorectal, traqueoesofágica y radial o VACTERL si se añade cardíaca y de los miembros (limbs en inglés).

Un caso particular de obstrucción duodenal es el páncreas anular, en el que ambos esbozos pancreáticos anterior y posterior han rotado anormalmente formando un anillo que rodea completamente el duodeno (Fig. 1C). Este anillo puede obstruir total o parcialmente la luz duodenal o puede acompañarse de otras formas de atresia. Esta entidad patológica es más frecuente en recién nacidos con trisomía 21, hasta el punto de que una cuarta parte de las obstrucciones duodenales se asocian a dicho síndrome^(1,2).

Cuando no se ha diagnosticado el cuadro durante el embarazo, la malformación se manifiesta al nacer por vómitos, generalmente biliosos (la obstrucción suele ser infravateriana), con distensión del hemiabdomen superior. El diagnóstico se hace por radiografía simple o ecografía y el tratamiento consiste en una duodeno-duodenostomía (sin seccionar el anillo pancreático, cuando existe, para evitar fistulas), que suele acompañarse de una gastrostomía para facilitar la alimentación en el postoperatorio inmediato y/o de

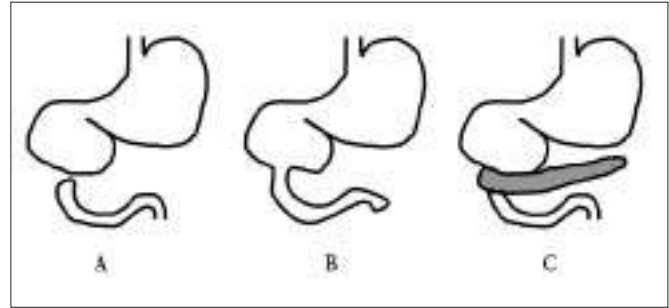


FIGURA 1. Formas de atresia/estenosis duodenal. En A) hay discontinuidad de la pared duodenal mientras que en B) solamente la hay de la luz, y en C) se ve un páncreas anular que puede ser obstructivo por sí mismo o acompañar otras obstrucciones. En los tres casos hay distensión duodenal e insuficiencia pilórica.

una sonda transanastomótica⁽³⁾. La reparación de la atresia duodenal puede hacerse en ciertos casos mediante laparoscopia^(4,5).

Cuando la obstrucción duodenal es incompleta (en algunos casos de páncreas anular y de atresia membranosa, en la que hay una membrana que se propulsa en el interior de la luz duodenal, en cuyo ápice hay un orificio permeable) hay paso de aire y, con más o menos dificultades, de alimento, lo que puede retrasar el diagnóstico incluso hasta edades avanzadas de la vida. En todo caso, se distiende considerablemente el duodeno suprayacente a la membrana obstructiva, que suele estar situada en las cercanías de la papila biliar. El diagnóstico suele hacerse más tarde en los casos de estenosis duodenal, aunque también suelen existir en las radiografías imágenes de doble burbuja junto con aire a niveles distales al duodeno.

El tratamiento de las estenosis duodenales consiste en extirpar parcialmente la membrana, respetando la vía biliar intraduodenal, o en realizar una anastomosis duodenoeyunal en el páncreas anular y en las demás formas de estenosis. Es frecuente que se prefiera practicar también una gastrostomía en estos niños, para facilitar la alimentación postoperatoria. En efecto, la dilatación duodenal (y, secundariamente, gastropilórica) hace ineficaz el peristaltismo hasta que se recupera un tamaño más o menos normal de esta porción del tubo digestivo. Hasta entonces, estos pacientes toleran difícilmente el alimento por insuficiencia propulsiva, aunque la anastomosis duodeno-duodenal o duodenoeyunal esté permeable.

En último término, el pronóstico de la atresia duodenal está fundamentalmente condicionado por las anomalías asociadas, ya que es factible que sobrevivan casi todos los pacientes viables aunque es relativamente frecuente que sufran reflujo, esofagitis y enfermedad péptica⁽⁶⁾.

ATRESIA YEYUNO-ILEAL

El intestino delgado puede también sufrir atresia a diversos niveles pero, salvo en muy contados casos en los que la interrupción es múltiple y se debe a factores genéticos, lo hace por mecanismos diferentes. En efecto, al contrario que en el caso de la atresia duodenal, la ano-rectal o la esofágica,

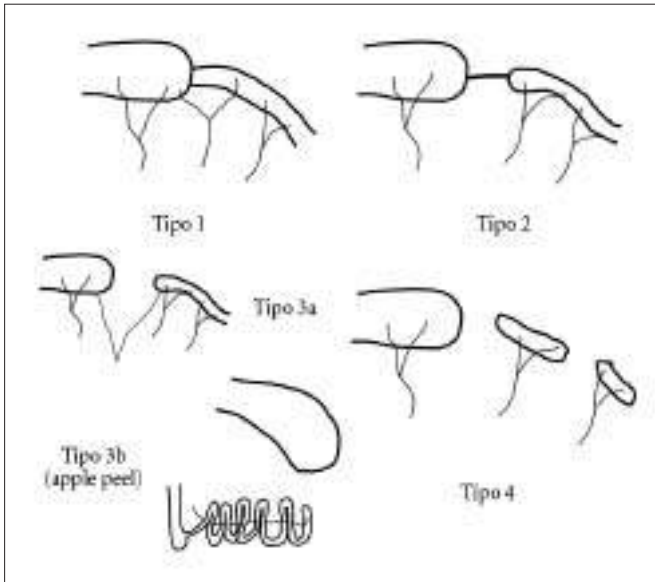


FIGURA 2. Formas de atresia yeyuno-ileal. En el tipo 1 hay solamente obstrucción mucosa con continuidad de la pared externa. En el 2 hay una banda fibrosa entre ambos cabos. En el 3a hay pérdida de una parte del intestino y de su mesenterio. En la forma 3b la pérdida de parte del yeyuno se debe a obstrucción de la mesentérica superior y queda un tirabuzón o “peladura de manzana” yeyuno-ileal enrollado alrededor de un eje vascular central que procede de los vasos cólicos, únicos permeables por debajo de la arteria ocluida. En el tipo 4 hay una atresia múltiple en “ristra de salchichas”.

la atresia yeyuno-ileal es un proceso adquirido durante la vida fetal (fetopatía) como consecuencia de una obstrucción vascular que deja sin irrigación un tramo más o menos largo del intestino, conduciendo a su necrosis isquémica y reabsorción. Este accidente vascular es casi siempre de origen desconocido aunque puede estar relacionado con causas mecánicas, como invaginación prenatal, vólvulo u otras⁽⁷⁾. Precisamente por tratarse de un proceso fetal, la atresia yeyuno-ileal no tiene por qué acompañarse de otras malformaciones y suele aparecer aislada.

Se distinguen varios tipos de atresia yeyuno-ileal; el tipo 1, en el que la luz está interrumpida pero no así la continuidad de la pared externa; en el tipo 2 ambos extremos, el ocluido y el distal, están unidos por una banda fibrosa, y en el tipo 3 existe discontinuidad de la pared, pérdida de cierta cantidad de intestino y un defecto mesentérico en forma de V. De este tipo 3 existe una variedad especial (3b) en la que la atresia se debe a la obstrucción del eje arterial mesentérico superior, que amputa el intestino a nivel yeyunal alto y respeta solamente una longitud variable de ileon y a veces del yeyuno distal, que quedan irrigados desde abajo a partir de los vasos cólicos. Este intestino distal está enrollado alrededor de un eje vascular fino que le da un aspecto de “árbol de Navidad”, *apple-peel* o “peladura de manzana”. Por último, existe un tipo 4 en el que hay atresias múltiples a varios niveles (Figs. 2 y 3)^(2,8). Algunos casos de este tipo son familiares, lo que permite afirmar que el origen no es propiamente fetal sino embrionario y de base genética.



FIGURA 3. Ejemplos operatorios de atresias tipo 1, 3a, 3b y 4.

En todos los casos de atresia yeyuno-ileal el intestino proximal está muy distendido mientras que el distal aparece muy fino por desuso, aunque puede contener meconio como prueba de que la obstrucción ha ocurrido durante la vida fetal, cuando ya ha habido tránsito a lo largo del aparato digestivo.

Como en el caso de la atresia duodenal, la atresia yeyuno-ileal suele acompañarse de polihidramnios, produciendo malnutrición fetal cuando la obstrucción es proximal pero no en los casos ileales. Se puede hacer diagnóstico prenatal por dilatación de las asas intestinales, exista o no exista polihidramnios, y se pueden apreciar a veces signos de sufrimiento intestinal que pueden aconsejar abreviar la gestación en algún caso concreto. Los pacientes con atresia intestinal nacen con un fenotipo normal, aunque con peso reducido para la edad gestacional en las formas altas, y no suelen tener otras malformaciones. La manifestación clínica principal es la obstrucción intestinal con vómitos biliosos, distensión abdominal, mayor cuanto más distal es la atresia, y ausencia de deposiciones. El estudio radiológico simple del abdomen muestra niveles hidroaéreos, más abundantes cuanto más baja es la atresia.

El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación de la zona más dilatada del cabo proximal a la atresia y la anastomosis de éste con el cabo distal, tras verificar que el resto del tubo digestivo está permeable. La incongruencia de tamaño entre ambos cabos obliga a veces a remodelar el superior o a realizar anastomosis término-laterales en “pico de flauta”. En las atresias yeyunales altas puede ser ventajoso realizar, además, una gastrostomía para facilitar la alimentación.

El problema principal del tratamiento de las atresias intestinales es la ineficacia del peristaltismo del intestino proximal dilatado⁽⁹⁾. Cuando la atresia es distal, una resección suficientemente amplia elimina en gran parte este factor mecánico pero, cuando se trata de una atresia alta, dicha extirpación es imposible y es necesario, incluso tras practicar remodelajes, un periodo más o menos largo de alimentación

parenteral, con introducción progresiva de una dieta enteral que, como se ha expuesto previamente, es más fácil por una gastrostomía.

El pronóstico de la atresia yeyuno-ileal es, en general, bueno debido a la ausencia de malformaciones asociadas. La mayoría de los pacientes tienen unas perspectivas vitales normales, solamente limitadas en aquellos casos en los que la amputación intestinal prenatal cause una situación de intestino corto, con todos los problemas que éste conlleva.

DUPLICACIONES INTESTINALES

Como consecuencia de un trastorno del desarrollo embrionario el tubo digestivo primitivo puede estar duplicado a lo largo de su eje longitudinal. Muy rara vez lo hace de forma completa, siendo más frecuente que existan algunas zonas duplicadas en cualquier lugar del tracto gastrointestinal⁽¹⁰⁾.

La duplicación puede ser comunicante con la luz digestiva o no comunicante, en cuyo caso se originan quistes por el acúmulo de la secreción mucosa. Estos quistes pueden ulcerarse o causar alteraciones mecánicas del intestino normal, como invaginación o torsión y vólvulo. Es relativamente frecuente que la alteración del desarrollo que conduce a la duplicidad cause también ectopias tisulares que pueden ser sintomáticas. Por ejemplo, una duplicación puede contener mucosa gástrica secretante que provoca ulceración de la mucosa intestinal circundante, dolor, hemorragia o perforación.

Las duplicaciones localizadas a nivel duodenal pueden comunicar con los conductos pancreáticos, dada su proximidad anatómica y el común origen de las estructuras tubulares de esta región. En el intestino delgado las manifestaciones más comunes son el vólvulo y la invaginación, sobre todo cuando la duplicación asienta cerca del ciego, localización más común. En el colon las más frecuentes son las duplicaciones “en cañón de escopeta” en un tramo más o menos largo de esta porción del intestino. La duplicación puede tratarse ocasionalmente por laparoscopia⁽¹¹⁾. A veces la duplicación plantea problemas muy difíciles de reparación, sobre todo cuando hay una doble salida anal.

DIVERTÍCULO DE MECKEL

Al final de la vida fetal el conducto onfaloentérico, que une el intestino medio con la vesícula vitelina atravesando el orificio umbilical, se ocluye y reabsorbe. Cuando esta regresión no es completa, queda un resto del conducto en el borde antimesentérico del íleon terminal en el punto donde finaliza la arteria mesentérica superior, que acompañaba inicialmente al conducto onfaloentérico. Este resto se denomina divertículo de Meckel y tiene una estructura similar a la de la pared ileal, aunque con frecuencia asientan en ella tejidos de origen endodérmico ectópicos, como mucosa gástrica o páncreas. El divertículo puede pender de la pared, estar adherido a la cara interna del ombligo o, incluso, mantener abierta la luz del conducto entre el intestino y el ombligo (conducto onfaloentérico permeable).

Fuera de este último caso, en el que el diagnóstico es evidente por la presencia de un ombligo húmedo por el que

pueden emitirse gases o heces, el divertículo de Meckel puede permanecer silente durante toda la vida. De hecho, se trata de un hallazgo frecuente en autopsias y es muy probable que en la mayoría de los individuos que lo portan permanezca asintomático. Sin embargo, los casos que producen sintomatología clínica lo hacen en su gran mayoría (más de tres cuartas partes) durante los tres o cuatro primeros años de la vida, en forma de hemorragia digestiva, dolor abdominal recidivante, invaginación intestinal o vólvulo sobre el eje onfalomesentérico^(12,13).

La hemorragia intestinal se debe a la ulceración de la mucosa ileal del divertículo, causada por islotes de mucosa gástrica ectópica secretante. La úlcera produce una hemorragia más o menos intensa que se manifiesta en forma de melenas repetidas, acompañadas o no de dolor abdominal, y que pueden llegar a ser profusas. No existe sangre en el jugo gástrico, aunque las heces pueden no solamente estar coloreadas de negro, sino también contener sangre roja en abundancia cuando la hemorragia es masiva. Aun en los casos en los que no hay hemorragia, la ulceración de la mucosa alrededor de los islotes gástricos ectópicos puede causar dolor mal localizado, de periodicidad variable y que puede ser bastante intenso.

La mucosa gástrica ectópica capta el isótopo pertecnato de tecnecio^{99m} administrado endovenosamente, lo que permite localizar dicho tejido ectópico en una gammagrafía. Se trata de una prueba diagnóstica de gran valor cuando los hallazgos son positivos. Su negatividad no excluye la posibilidad del diagnóstico pero, desgraciadamente, éste no puede hacerse radiológicamente casi nunca y, en casos de hemorragia masiva, lo más prudente es explorar el abdomen por vía abierta o laparoscópica para extirpar el divertículo^(14,15).

El divertículo de Meckel puede también actuar como cabeza de una invaginación íleo-ileal que produce los síntomas propios de este cuadro (obstrucción, dolor, hemorragia) y que puede necesitar una intervención quirúrgica para desinvaginación y extirpación del divertículo.

Por último, cuando hay unión fibrosa con el ombligo o continuidad del canal onfaloentérico, el intestino puede volverse alrededor de dicho eje produciendo un cuadro de isquemia intestinal con *shock* y hemorragia.

En todos los casos la extirpación del divertículo, que se puede hacer también por laparoscopia⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, soluciona el cuadro clínico. Se ha debatido si el hallazgo casual del divertículo de Meckel durante otra operación justifica la extirpación preventiva del mismo. Es probable que las posibilidades de complicación de la operación sean iguales e incluso mayores que las de dejar el divertículo en su lugar, pero en el medio quirúrgico pediátrico se ha preferido clásicamente la extirpación, dada la mucha mayor expresividad del cuadro a esa edad.

MALROTACIÓN INTESTINAL Y VÓLVULO

El normal proceso de rotación intestinal es frecuentemente interrumpido o alterado a causa de su complejidad. Las alteraciones de la anatomía normal del abdomen en casos de onfalocele, hernia diafragmática u otras malformaciones,

impiden los normales desplazamientos y fijaciones del intestino que acompañan y siguen al proceso de rotación. En estos casos es común que todo el intestino delgado y parte del grueso se encuentren en situación de “no rotación” con el duodeno y el yeyuno, en el lado derecho del abdomen y a la derecha de la arteria mesentérica superior, mientras que el íleon terminal y el colon se encuentran a la izquierda de dicha arteria. Esta situación anatómica no suele comportar riesgos mayores, dado que los dos extremos del intestino libre se encuentran anatómicamente separados y no tienden a rotar sobre el eje arterial.

Sin embargo, cuando la rotación es incompleta y el ciego se ha desplazado hasta el cuadrante superior derecho del abdomen, donde se ha fijado por bandas de Ladd a las cercanías de la unión duodeno-yeyunal no rotada, se encuentra a la derecha de los vasos mesentéricos y ambos extremos del intestino libre se encuentran muy próximos, facilitando la torsión del paquete intestinal colgante sobre el eje de la arteria (Fig. 4). Este cuadro puede ser intermitente y causar dolor recidivante, aunque no comprometa definitivamente la viabilidad del intestino. Sin embargo, cuando la torsión es completa se produce inmediatamente un cuadro de sufrimiento de asas con *shock*, hemorragia digestiva y obstrucción intestinal que, de no ser remediada inmediatamente, conduce a la pérdida de la totalidad del paquete intestinal incluido en el vólvulo, es decir, de todo el intestino delgado y hasta de parte del grueso.

El diagnóstico de la malrotación intestinal es fácil con un tránsito digestivo baritado, en el que se aprecia la no rotación del duodeno por debajo de los vasos y la malposición del ciego. En algunas ocasiones, cuando se produce una torsión intermitente puede verse una imagen “en sacacorchos” que representa el tramo superior del intestino volvulado. La ecografía *Doppler* en color puede facilitar el diagnóstico, al alterarse la disposición anatómica de la vena y la arteria mesentérica, superiores. En casos de vólvulo agudo con *shock* no debe realizarse ninguna prueba diagnóstica, ya que lo urgente es el tratamiento quirúrgico.

En todos los casos en los que la malrotación sea sintomática es prudente el tratamiento quirúrgico⁽¹⁹⁾, que consiste en movilizar todo el intestino de modo que quede en situación de no rotación con ambos cabos del intestino colgante separados para evitar el vólvulo. Esta corrección es curativa, pero algunos pacientes tienen algún síntoma a largo plazo⁽²⁰⁾. El papel de la laparoscopia en la malrotación está aún por precisar⁽²¹⁾. Cuando el intestino esté necrosado su extirpación es inevitable y esto conduce a terribles situaciones de intestino corto que plantean importantes problemas éticos y que requieren alimentación parenteral domiciliaria a largo plazo y, eventualmente, trasplante intestinal.

MALFORMACIONES ANO-RECTALES

El anormal proceso de tabicación de la cloaca, que termina con la separación del compartimento posterior rectal del anterior urinario y la interposición de las estructuras genitales entre ambas cavidades, da lugar frecuentemente a

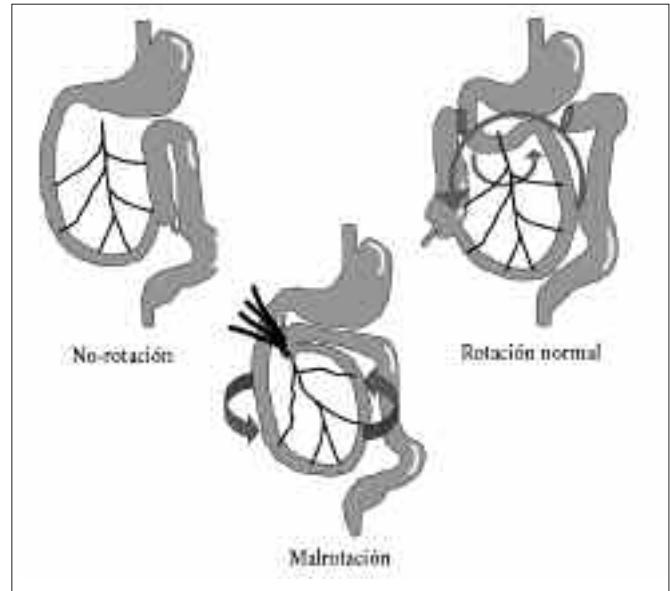


FIGURA 4. La rotación intestinal desde la situación de no-rotación, normal en el desarrollo intrauterino, hasta la definitiva adquirida tras un doble giro del duodeno por debajo de los vasos hasta formar el ángulo de Treitz y del colon desde la izquierda hasta la derecha (flechas). La malrotación se ilustra en su forma más habitual, causante de vólvulo intermitente o agudo. El ciego se halla unido por bandas de Ladd a la pared o al ángulo duodeno-yeyunal no rotado y todo el intestino pende de ambos extremos muy próximos, facilitando la aparición de un vólvulo.

malformaciones de la región anorrectal que afectan tanto a niñas como a niños y que pueden adoptar varias formas dentro de un espectro de gravedad diversa.

En los varones la forma más común es la fistula recto-perineal, en la que el recto desemboca en un orificio generalmente estrecho situado en el rafe perineal, habitualmente fuera del sitio donde normalmente se sitúa el ano. Existen todas las estructuras rectales e incluso anales y están presentes todos los músculos responsables de mantener la continencia. No existe fistula entre el intestino y el aparato urinario y las perspectivas de una función anorrectal normal son, en general, buenas.

Casi con igual frecuencia se encuentran atresias anorrectales con fistula rectouretral, que suele asentar a nivel de la uretra prostática (Fig. 5A). En este caso las estructuras rectales terminales son más deficitarias en términos de sensación y de motilidad y el recto interrumpido se encuentra por delante del complejo muscular estriado a través del cual debería pasar para llegar al ano. La fistula puede también abrirse más abajo, a nivel de la uretra bulbar, en cuyo caso la anomalía anatómica es menor. En ambas situaciones es frecuente que existan otras anomalías junto a la malformación anorrectal, bien sean urinarias, cardíacas, esofágicas u otras. Excepcionalmente se observan fistulas rectourinarias a nivel del cuello vesical o de la vejiga, faltando en este caso la práctica totalidad del recto, que ni siquiera se aproxima al conjunto de músculos denominado complejo muscular estriado. Estas formas suelen acompañarse más frecuentemente

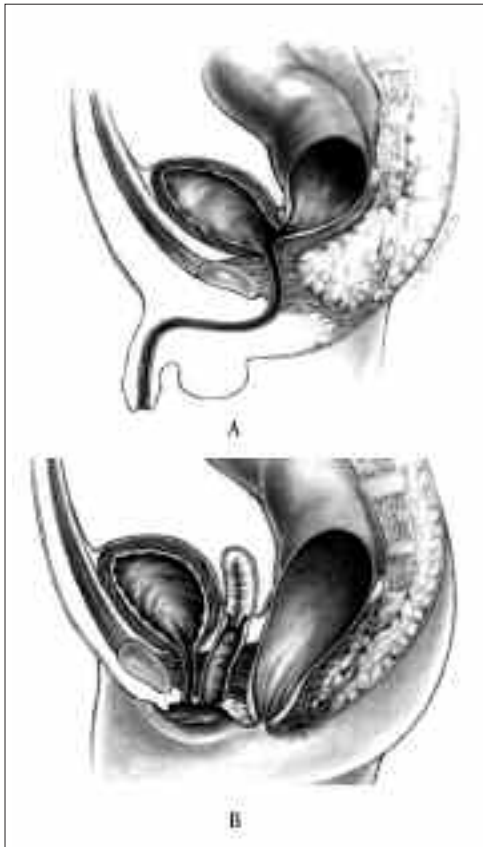


FIGURA 5. Malformación ano-rectal con fístula recto-urinaria a nivel prostático en niño (A) y fístula recto-perineal en la niña (B). En ambos esquemas se aprecia cómo el recto malformado está fuera del trayecto del complejo muscular estriado, responsable de la continencia voluntaria.

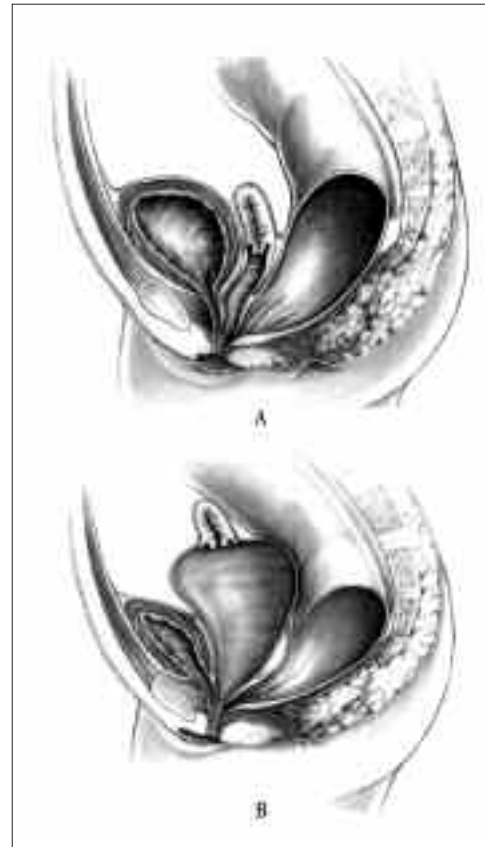


FIGURA 6. Malformación ano-rectal tipo cloaca en dos niñas. En la superior, el trayecto común es breve y apenas hay dilatación vaginal. En la inferior, por el contrario, el trayecto común es largo y hay dilatación masiva de la o las vaginas (frecuentemente hay duplicación mülleriana) y esto compromete el drenaje urinario. (Las figuras 5 y 6 están modificadas de trabajos del grupo de A. Peña⁽²²⁾ con su autorización.)

de otras malformaciones congénitas y tienen un pronóstico funcional mucho peor⁽²²⁾.

En la niña también pueden observarse fístulas rectoperineales (Fig. 5B), pero es más frecuente que el orificio digestivo terminal se sitúe dentro de la horquilla vulvar en lo que se denomina la fístula rectovestibular. En ella existe una pared común entre el recto y la vagina, cuya separación puede ser delicada.

La forma más grave de malformación anorrectal en la niña es la cloaca, en la que no se ha producido la separación de las cavidades urinarias y digestivas, intercalándose entre ambas las estructuras derivadas de los conductos de Müller, frecuentemente duplicadas. En estos casos existe un periné anormal, con una vulva pequeña y un solo orificio urogenital y digestivo. Es frecuente que existan más malformaciones espinales, urinarias u otras, y ya desde la vida fetal puede existir obstrucción urinaria o acumulación de secreciones en las estructuras genitales (Fig. 6A y 6B)⁽²²⁾.

El diagnóstico de las malformaciones anorrectales es evidente a la inspección, ya que en ellas falta el ano. Cuando exista fístula rectoperineal o, en el caso del varón, cuando haya evidencia de meconio en el rafe perineal se puede hacer el diagnóstico sin necesidad de otros medios de imagen. En los demás casos es necesario realizar un estudio radiológico pasadas las 24 primeras horas de la vida, una vez que se ha aireado el tubo digestivo distal, para localizar la parte más caudal del mismo y evaluar la distancia a la que se encuentra del periné. Este estudio es útil cuando existan burbujas aéreas cercanas al periné, pero su utilidad es más dudosa

cuando éstas se encuentran más altas, pues la contracción de la musculatura pélvica puede mantener vacío el recto aun en caso de atresias más bajas, resultando equívoca la localización del extremo intestinal más distal⁽²³⁾. Cuando existe meconio en la orina o en los casos de cloaca, fáciles de identificar, la actitud terapéutica queda clara desde el principio.

Las malformaciones ano-rectales son embriopatías y, por la misma razón que las atresias esofágicas y las duodenales, se acompañan frecuentemente de otros defectos digestivos, cardiacos, urogenitales y vertebrales. Estos dos últimos son tan frecuentes que se consideran prácticamente constantes en las formas más altas.

Es importante decidir si la malformación anorrectal puede ser reparada en el periodo neonatal sin derivación fecal o si es precisa ésta como primera medida, con el fin de realizar una reconstrucción secundaria en las mejores condiciones.

Todas las fístulas rectoperineales pueden repararse al nacimiento con operaciones por vía perineal (sagital posterior) para recolocar el recto y el ano en su sitio reconstruyendo a su alrededor los músculos del complejo muscular estriado, que se encargará de la continencia voluntaria. En los casos de fístula rectovestibular en la niña y en todos los casos de fístulas rectourinaria en el varón es preciso realizar una colostomía neonatal para, meses más tarde, después de haber identificado las posibles fístulas recto-urinarias y las malformaciones asociadas, llevar a cabo la reparación. En prácticamente todos los casos ésta es posible a través de un abordaje sagital posterior que permite separar el intestino distal

malformado del aparato urinario o de la vagina, recolocar-lo en el interior del complejo muscular estriado y reconstruir una anatomía lo más cercana posible a la normalidad. En los casos de fístulas rectovesicales o rectocervicales parece razonable utilizar la separación laparoscópica de la vejiga y el aparato digestivo y utilizar un abordaje perineal y laparoscópico mixto para reconducir el colon liberado hasta el periné.

Por último, el tratamiento de las cloacas es más complicado. La colostomía inicial puede no ser el único gesto urgente al nacimiento, ya que lo prioritario es descomprimir el aparato urinario vaciando la o las vaginas dilatadas con diversos procedimientos. La reparación definitiva, que suele requerir un tiempo abdominal y uno sagital posterior, intenta tanto separar el componente digestivo de la cloaca como desobstruir, movilizar y, eventualmente, unificar las vaginas duplicadas y separarlas del aparato urinario. Esto requiere a veces la realización de amplias disecciones y una reconstrucción perineal cuyos resultados son solamente satisfactorios en contados casos. La longitud del canal común de la cloaca determina en parte el pronóstico. Los canales cortos pueden llegar a tener un funcionamiento fecal aceptable, micciones espontáneas y un orificio vaginal adecuado. Los canales largos, por el contrario, suelen tener peor pronóstico funcional desde el punto de vista digestivo y también desde el urinario, ya que pueden necesitar cateterismo intermitente para mantener el periné seco.

El pronóstico vital de los pacientes con malformaciones ano-rectales es prácticamente en su totalidad dependiente de las malformaciones asociadas y de su gravedad. Sin embargo, el pronóstico funcional es más reservado. En las formas con fístula recto-perineal y, hasta cierto punto, en las recto-vestibulares en la niña y en las recto-bulbares en el niño, la continencia puede ser muy satisfactoria y las evacuaciones voluntarias posibles a pesar de una generalizada tendencia al estreñimiento. Por el contrario, en las formas con fístula recto-uretral en el varón y en las cloacas de la niña la función defecatoria está muy alterada por la falta de estructuras sensitivas y esfinterianas rectales, por la limitación de la función de reservorio y por la frecuentemente deficiente inervación. No llegan a tener evacuaciones voluntarias más de la mitad de los casos y prácticamente todos requieren un cercano y persistente apoyo profesional por médicos, enfermeras y otros especialistas para conseguir el vaciamiento cólico diario con enemas, laxantes y sondajes que condicionan la continencia social de estos niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Grosfeld JL, Rescorla FJ. Duodenal atresia and stenosis: reassessment of treatment and outcome based on antenatal diagnosis, pathologic variance, and long-term follow-up. *World J Surg* 1993;17:301-9.
- Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998;133(5):490-6; discussion 496-7.
- Arnbjornsson E, Larsson M, Finkel Y, Karpe B. Transanastomotic feeding tube after an operation for duodenal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:159-62.
- Bax NM, Ure BM, Van der Zee DC, Van Tuijl I. Laparoscopic duodenoduodenostomy for duodenal atresia. *Surg Endosc* 2001;15:217.
- Valusek PA, Spilde TL, Tsao K, St Peter SD, Holcomb GW, 3rd, Ostlie DJ. Laparoscopic duodenal atresia repair using surgical U-clips: a novel technique. *Surg Endosc* 2007;21(6):1023-4.
- Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, 3rd et al. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Pediatr Surg* 2004;39(6):867-71; discussion 867-71.
- Spitz L. Observations on the origin of congenital intestinal atresia. *S Afr Med J* 2006;96(9 Pt 2):864.
- Rescorla FJ, Grosfeld JL. Intestinal atresia and stenosis: analysis of survival in 120 cases. *Surgery* 1985;98:668-76.
- Khen N, Jaubert F, Sauvat F, Fourcade L, Jan D, Martinovic J et al. Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. *Pediatr Res* 2004;56:975-80.
- Grosfeld JL, O'Neill JA, Jr., Clatworthy HW, Jr. Enteric duplications in infancy and childhood: an 18-year review. *Ann Surg* 1970;172:83-90.
- Schleef J, Schalamon J. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of intestinal duplication in childhood. A report of two cases. *Surg Endosc* 2000;14(9):865.
- Vane DW, West KW, Grosfeld JL. Vitelline duct anomalies. Experience with 217 childhood cases. *Arch Surg* 1987;122:542-7.
- Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005;24:529-33.
- Swaniker F, Soldes O, Hirschl RB. The utility of technetium 99m pertechnetate scintigraphy in the evaluation of patients with Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 1999;34:760-4; discussion 765.
- Rerksupaphol S, Hutson JM, Oliver MR. Ranitidine-enhanced 99mtechnetium pertechnetate imaging in children improves the sensitivity of identifying heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum. *Pediatr Surg Int* 2004;20:323-5.
- Teitelbaum DH, Polley TZ, Jr., Obeid F. Laparoscopic diagnosis and excision of Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 1994;29:495-7.
- Schier F, Hoffmann K, Waldschmidt J. Laparoscopic removal of Meckel's diverticula in children. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:38-9.
- Cobellis G, Crucetti A, Mastroianni L, Amici G, Martino A. One-trocar transumbilical laparoscopic-assisted management of Meckel's diverticulum in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:238-41.
- Mehall JR, Chandler JC, Mehall RL, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Management of typical and atypical intestinal malrotation. *J Pediatr Surg* 2002;37:1169-72.
- Murphy FL, Sparnon AL. Long-term complications following intestinal malrotation and the Ladd's procedure: a 15 year review. *Pediatr Surg Int* 2006;22:326-9.
- Palanivelu C, Rangarajan M, Shetty AR, Jani K. Intestinal malrotation with midgut volvulus presenting as acute abdomen in children: value of diagnostic and therapeutic laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:490-2.
- Levitt MA, Pena A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:33.
- Pena A. Anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg* 1995;4:35-47.

3.2.2 Trastornos de la digestión y absorción genéticos y adquiridos

3.2.2.1 Déficit de disacaridasas

P. Pavón Belinchón, L. Monasterio Corral

INTRODUCCIÓN

El aparato digestivo es un órgano fundamental tanto por su componente neurógeno como por su actividad inmunológica, pero su función básica es la transformación y procesamiento de los alimentos ingeridos en nutrientes, para que puedan ser asimilables por el organismo y utilizados para la óptima función del cuerpo humano. Para ello se producen una serie de fenómenos muy complejos en los que contribuyen tanto las funciones motoras del sistema digestivo, como complejas reacciones químicas extra e intracelulares. Desde el punto de vista didáctico es útil separar dos grandes grupos de procesos: la *digestión* y la *absorción*. La digestión tiene por objeto fragmentar los alimentos, mezclarlos adecuadamente, hidrolizar las macromoléculas ingeridas transformándolas en productos cada vez más sencillos, que puedan ser absorbidos por las células intestinales y ser incorporados al organismo. En este sentido, desde un punto de vista fisiopatológico distinguimos dos situaciones patológicas diferentes: la *maldigestión de los alimentos* y la *malabsorción de los nutrientes*.

La **maldigestión** de los alimentos ocurre cuando éstos no son correctamente “preparados” o escindidos en sus constituyentes elementales para que puedan ser absorbidos. En este caso, la pared intestinal no padece ninguna alteración histológica ni funcional que impida la absorción. La maldigestión puede deberse a la ausencia o disminución de los componentes intraluminales: sales biliares y enzimas necesarias para la digestión de los nutrientes.

La **malabsorción en sentido estricto** se refiere a la incapacidad del epitelio intestinal para absorber los nutrientes perfectamente digeridos y preparados para ello. El término “síndrome de malabsorción” designa las diferentes situaciones patológicas que tienen lugar en las fases de absorción, hidrólisis y transporte intestinal de nutrientes. Desde el punto de vista clínico, el interés se dirige, no sólo a la demostración bioquímica de malabsorción, sino a la identificación de la causa específica que la ha originado. En este caso el trastorno radica en la propia mucosa intestinal, que pierde su capacidad absorbente, por deterioro o degeneración, producida por diferentes procesos patológicos que desestructuran la morfología y la histología del borde en cepillo del enterocito (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea aguda...).

En cuanto a las consecuencias nutricionales de la maldigestión suelen ser menos agresivas y más leves que las que afectan propiamente a la absorción, pues en estos casos la lesión mucosa produce, no sólo la malabsorción del macronutriente afectado, sino también la de los minerales (hierro, etc.) y vitaminas.

MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO

Conceptos

Se denomina malabsorción de un azúcar al defecto en la hidrólisis y absorción de dicho carbohidrato.

Se denomina intolerancia a un azúcar cuando existen signos y síntomas clínicos como consecuencia de la ingesta de ese carbohidrato.

Fisiopatología y clínica

Los disacáridos (lactosa, sacarosa) ingeridos, que no han sido atacados por las enzimas correspondientes (lactasa, sacarasa-isomaltasa), situadas en el borde en cepillo de las vellosidades del intestino delgado proximal, inducen una salida de agua y electrolitos del medio interno a la luz intestinal. Allí aumentan la presión osmótica, aumentan el volumen y fluidifican el contenido intraluminal, lo que condiciona un incremento de la motilidad.

En el colon los hidratos de carbono no absorbidos son fermentados por la flora bacteriana local. Se generan ácidos grasos volátiles de bajo peso molecular (acético, propiónico, butírico) y ácido láctico, normalmente ausente, con liberación de gases (hidrógeno, metano, y CO₂). Todo ello conduce a un aumento de la presión intraluminal y a un incremento de la motilidad intestinal, especialmente porque los ácidos grasos de cadena corta, que actúan como irritantes, sobrepasan la capacidad del colon para reabsorber líquidos y electrolitos. Como consecuencia, se generan una serie de síntomas y signos gastrointestinales: meteorismo, dolor abdominal, flatulencia, borborigmos, diarrea aguda, acidosis metabólica e incluso, en situaciones extremas, neumatos intestinal.

El pH de las heces disminuye a valores menores de 4, lo que favorece la acumulación de ácido láctico, que complica a su vez la reabsorción de sodio y de agua. Todo ello conduce a un aumento de la presión intraluminal y un incre-

mento de la motilidad intestinal que sobrepasa los niveles del colon para reabsorber líquidos y electrolitos^(1,2).

Por otro lado, la cantidad de líquido intraluminal diluye las sales biliares, afectando también a la digestión y absorción de la grasa. La consecuencia es la disminución en la disponibilidad de los nutrientes con mayor aporte energético (grasa e hidratos de carbono), lo que puede conducir a una desnutrición⁽³⁾. La gran cantidad de sustratos de los hidratos de carbono no utilizados a nivel digestivo favorece el sobrecrecimiento bacteriano.

Manifestaciones clínicas comunes

La diarrea crónica es la manifestación más frecuente cuando se altera la digestión y / o absorción de los hidratos de carbono, disacáridos o monosacáridos. La consecuencia suele ser una desnutrición.

En el lactante el signo clínico más común es la diarrea aguda que se prolonga en el tiempo. Se trata de una diarrea osmótica con heces líquidas, ácidas (pH menor de 5,5), acompañadas de ruidos hidroaéreos, dolor abdominal, distensión y flatulencia. En ocasiones puede derivar a una deshidratación y acidosis metabólica grave. Si la situación se prolonga, condiciona una desnutrición y a veces una aversión a los alimentos que contienen el carbohidrato no tolerado^(1,4,5). En niños mayores, la malabsorción de hidratos de carbono se puede presentar como dolor abdominal recurrente con o sin diarrea.

La sintomatología clínica, si bien es subjetiva, será más o menos aparente en función de la cantidad de hidrato de carbono ingerido, de la velocidad del vaciamiento gástrico, del grado de malabsorción, de la afectación osmótica, de la sensibilidad intestinal, de la actividad de la flora intestinal y de la capacidad de reabsorción del agua que tenga el colon (compensación colónica). También dependerá de la cantidad de hidrato de carbono ingerido, ya que los síntomas suelen ser proporcionales a la cantidad recibida.

MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Conceptos

El déficit de lactasa consiste en la reducción de la actividad normal de lactasa en la mucosa intestinal del borde en cepillo de las células del intestino delgado, ya sea temporal o permanente.

La llamada “malabsorción de lactosa”, que hoy se tiende a denominar **maldigestión de lactosa**, es la demostración diagnóstica del déficit de lactasa, que impide o disminuye la posibilidad de que la lactosa se desdoble en los dos monosacáridos que la componen, glucosa y galactosa, lo que origina una menor absorción de los mismos.

La **intolerancia a la lactosa** se manifiesta por un conjunto de síntomas gastrointestinales que se presentan después de la ingestión de lactosa (dolor, distensión abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea e incluso estreñimiento).

Aspectos fisiológicos y nutricionales

La lactosa es un disacárido formado por D-galactosa y D-glucosa unidas por un enlace glucosídico. La digestión se realiza en la membrana del enterocito donde el disacárido

es atacado por las enzimas correspondientes. En el caso de la lactosa la enzima es la lactasa, una betagalactosidasa que se encuentra en la zona más superficial del borde en cepillo. Es más abundante en el intestino delgado proximal (yeyuno) y va disminuyendo su actividad al acercarse al íleon. La lactasa presenta un gradiente positivo desde la cripta hasta el borde de la vellosidad.

Mediante la acción de la lactasa, la lactosa se desdobra en sus dos monosacáridos, galactosa y glucosa, que pasan al interior del enterocito mediante un transporte activo que va unido a la reabsorción del sodio con consumo de energía.

La capacidad del intestino para absorber lactosa va a depender de la actividad de la lactasa. Esta actividad varía con la edad, siendo muy alta en el recién nacido y va disminuyendo progresivamente hasta la edad adulta. Sin embargo, existen diferencias raciales o grupales en cuanto a la actividad enzimática, de forma que en Europa se presenta un gradiente positivo en su prevalencia, de Norte a Sur.

La deficiencia de lactasa condiciona que parte de la lactosa ingerida y no desdoblada permanezca en el tubo digestivo y, debido a su efecto osmótico, atraiga agua a la luz intestinal y llegue al intestino grueso, donde el disacárido es fermentado por las bacterias del colon. En este proceso se forman ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono e hidrógeno^(1,3).

Déficit de lactasa. Tipos

Déficit primario congénito de lactasa

Es la *alactasia congénita*. Se trata de una entidad que se hereda con carácter autosómico recesivo. Es más frecuente en la población finlandesa y más en niños que en niñas. El defecto genético subyacente se localizó en el cromosoma 2q21-22 y se debe a mutaciones en el gen LCT^(6,7).

La sintomatología comienza con la ingestión de leche (materna o de fórmula de inicio); se produce una diarrea acuosa, explosiva, con heces espumosas y ácidas. Puede condicionar acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonato por las heces y la producción de ácidos orgánicos.

No existe actividad lactasa en las vellosidades intestinales, aunque su examen histológico es normal⁽⁶⁾.

Se debe diferenciar de la *deficiencia transitoria de lactasa* propia del niño prematuro que suele desaparecer después del primer mes de vida. También se diferencia de la malabsorción congénita de glucosa-galactosa, que muestra una sintomatología similar, debida a que estos dos azúcares forman el disacárido lactosa. Cuando se realiza una prueba de sobrecarga de glucosa (2g /kg de peso, máximo 50 g) no hay elevación de la glucemia.

La *intolerancia congénita a la lactosa* se caracteriza por vómitos, diarrea y malnutrición, asociados a lactosuria, aminoaciduria, acidosis metabólica y cataratas. La actividad lactásica yeyunal es normal y es probable que exista una permeabilidad anormal de la mucosa gástrica para el disacárido. La mayor parte de los niños fallecen antes del primer año de vida.

Déficit primario adquirido de lactasa

El recién nacido a término tiene una actividad lactasa máxima que va descendiendo progresivamente después del

destete. La caída en los niveles de actividad lactasa a lo largo de la infancia y adolescencia puede llegar al 5-10% del nivel del nacimiento.

En el déficit primario adquirido de lactasa, denominado también “déficit racial de lactasa” (tipo adulto o de inicio tardío), las concentraciones de la enzima suelen ser normales en el momento del nacimiento, pero se produce una disminución progresiva que viene determinada genéticamente. Se da más frecuentemente en poblaciones nativas de Australia y Oceanía, sudeste asiático, África tropical y América del Sur donde hasta el 70% de la población pueden presentar este problema. En Galicia (España) existen datos similares a otros estudios españoles. La prevalencia de la malabsorción de la lactosa tipo adulto en niños es del 30%⁽⁶⁾.

Los niños mayores y los adultos lactasa-deficientes suelen tener una actividad enzimática entre el 10-30% de la actividad lactasa intestinal normal y desarrollan sintomatología clínica con diarrea, dolor abdominal y flatulencia cuando ingieren cierta cantidad de leche fresca, o de otros productos lácteos, es decir, una cantidad de lactosa que supera los mecanismos compensadores del colon. Suele ocurrir esto:

- Si la velocidad de llegada de la lactosa al colon supera la velocidad de fermentación bacteriana del azúcar.
- Si la capacidad de fermentación bacteriana del colon está disminuida (como ocurre con el uso de antibióticos orales).
- Si existe una disminución de la absorción de ácidos grasos de cadena corta, como ocurre en las colitis.

Se debe tener en cuenta que algunos pacientes que se consideran intolerantes a la lactosa no presentan malabsorción de la misma, sino que probablemente sus síntomas pueden ser compatibles con un síndrome de intestino irritable. Otros pacientes con déficit de lactasa no presentan síntomas de intolerancia cuando ingieren pequeñas cantidades de lactosa, probablemente a causa de los ritmos diferentes de vaciado gástrico en relación al vehículo que transporta la lactosa⁽⁶⁾.

Déficit secundario de lactasa

La deficiencia de lactasa puede ser una complicación de numerosas enfermedades (infecciones por rotavirus, infecciones por *Giardia lamblia*, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, etc.) (Tabla I).

De todas las patologías la causa más frecuente de intolerancia a la lactosa es la diarrea aguda, especialmente por rotavirus. Hasta el 80% de los pacientes con diarrea grave la presentan. Son más vulnerables los niños hasta los 2 años de edad y, dentro de éstos, los menores de 6 meses.

Manifestaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa

En el lactante y el niño de 3-4 años, la sintomatología más frecuente es la diarrea aguda, acompañada de irritabilidad, distensión abdominal, con emisión de heces líquidas y de carácter ácido. A veces puede condicionar deshidratación y acidosis metabólica^(4,6).

Los pacientes con hipolactasia de inicio tardío no suelen presentar diarrea ni otros trastornos digestivos hasta después de los 3 años, cuando la actividad lactasa ha disminuido sen-

TABLA I. Entidades que condicionan una deficiencia secundaria de lactasa.

- Diarrea aguda infecciosa
- Giardiasis
- Enfermedad celíaca
- Malnutrición proteico-energética
- Intolerancia a proteínas vacunas
- Déficit de beta-lipoproteínas
- Fibrosis quística
- Síndromes de inmunodeficiencia
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cirugía gastrointestinal
- Resección intestinal
- Hipermotilidad
- Fármacos
- Quimioterapia

siblemente, alcanzando el punto más alto en la adolescencia. Los síntomas más frecuentes de intolerancia a la lactosa son: diarrea, meteorismo y dolor abdominal, que pueden aparecer unos minutos o varias horas después de ingerir la lactosa. La intensidad de los síntomas depende, no sólo del nivel de lactasa, sino también de la cantidad de lactosa ingerida y del alimento que porte la lactosa. Son más intensos si la lactosa está disuelta en agua que si la lactosa forma parte de un vaso de leche^(6,8), ya que el vehículo va a modificar la velocidad de vaciamiento gástrico y, por tanto, la tolerancia.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa se deben considerar los siguientes aspectos:

- La historia clínica y dietética detallada, verificando si hay relación entre ingesta de lactosa y sintomatología clínica.
- En niños lactantes, la presencia de sustancias reductoras en las heces líquidas con la ingesta de lactosa es un método útil, ya que estos niños “no colaboran” para realizar el test de hidrógeno espirado (BH₂T).
- Mediante el BH₂T se verifica si existe maldigestión de lactosa. La prueba consiste en medir la cantidad de hidrógeno exhalado por el aliento después de la ingesta de una sobrecarga de lactosa⁽⁹⁾.

El test de hidrógeno espirado se basa en la degradación colónica de la glucosa-galactosa, no absorbida, por las bacterias del colon, que producen metano, hidrógeno y dióxido de carbono. Es un análisis cromatográfico de gas que cuantifica el nivel de hidrógeno espirado por el niño, absorbido tras la fermentación del azúcar por la mucosa intestinal.

El procedimiento (descrito también en el capítulo VI.2) es el siguiente:

- Se toma una muestra basal de aire exhalado por el aliento en una bolsa especial.
- Se administran 2g de lactosa/kg de peso (máximo, 50 g) disuelto al 20% en agua.
- Se toman muestras del aire espirado, que se recogen en una bolsa cada 30 minutos, durante 3 horas
- Se leen en el cromatógrafo de gases la cantidad de H₂ y metano contenido en cada bolsa.

En los pacientes con deficiencia de lactasa, la cantidad de H₂ en el aire espirado estará aumentada en relación con la muestra basal, debido a la mayor producción de hidrógeno secundaria a la fermentación de la lactosa por la flora bacteriana del colon. Si el incremento de H₂ es igual o mayor a 10 partes por millón y menor de 20 partes por millón, el paciente se diagnostica de deficiente absorción/digestión de la lactosa. Si es mayor o igual a 20 partes por millón se diagnostica de maldigestión/malabsorción de lactosa.

Si además existe sintomatología clínica durante la prueba o en las 24 horas siguientes a la misma, el diagnóstico es intolerancia a la lactosa^(6,9).

Es una prueba sensible pero hay que tener en cuenta que hasta un 18% de sujetos normales no son productores de hidrógeno en la fermentación bacteriana. En este caso la realización del test con metano puede ayudar al diagnóstico. Además, la ingesta de antibióticos puede alterar el resultado, por lo que se advierte a los pacientes que no deben realizar la prueba si están recibiendo estos fármacos. Hay que considerar a los adolescentes fumadores, dado que el tabaco también puede alterar el resultado.

- Se puede realizar una prueba clínica de supresión y provocación con leche cuando se sospechen síntomas relacionados. En este caso el paciente mejorará con dieta sin lactosa y empeorará al introducir el disacárido.

Otras técnicas que pueden emplearse en el diagnóstico son:

- Curva de glucemia post-sobrecarga de lactosa.
- La biopsia intestinal, para medir la actividad lactasa en la mucosa del intestino delgado. Es la prueba más concluyente, pero la más agresiva.

Estudio genético

Estudios recientes realizados en Finlandia y en Santiago de Compostela (España) han demostrado que se puede utilizar un test genético basado en el polimorfismo C/T-13910 como cribaje para diagnosticar la hipolactasia de tipo adulto en el niño⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

En la intolerancia a la lactosa el objetivo del tratamiento es proporcionar una alimentación restringida en lactosa con una dieta adecuada desde el punto de vista nutricional. Se deben eliminar o reducir los alimentos que contienen lactosa, dependiendo del nivel de tolerancia^(4,6,11).

Los niños lactantes recibirán una leche de fórmula sin lactosa. El resto de la alimentación complementaria debe ser la adecuada para su edad, observando que la lactosa no esté presente como alimento ni como aditivo. Los niños mayores recibirán también una dieta sin lactosa o baja en lactosa, dependiendo de la tolerancia, o bien una leche comercial suplementada con betagalactosidasa.

Es relativamente frecuente que algunos niños con maldigestión de lactosa sean tolerantes a pequeñas cantidades de leche (2 tazas o 250 ml) y/ o al yogur. En el caso de este último la digestión es mejor que la de la leche porque contiene menos lactosa, además contiene betagalactosidasa con

TABLA II. Contenido en lactosa y calcio de algunos alimentos.

Alimento	Unidad	Lactosa (g/unidad)	Calcio (mg/unidad)
<i>Productos lácteos</i>			
Leche de vaca	250 ml	12,00	342
Crema de leche	100 g	2,00	56
Helado	100 g	4,00	77
Yogur descremado	100 g	5,70	181
Queso curado	100 g	1,75	770
Mantequilla	100 g	0,60	16
<i>Vegetales y hortalizas</i>			
Brécol	100 g	0	103
Acelgas	100 g	0	110
Espinacas	100 g	0	106
Judías blancas	100 g	0	106
Judías verdes	100 g	0	56
Patata	100 g	0	14
<i>Carne, pollo, pescado</i>			
Ternera	100 g	0	11
Cerdo	100 g	0	9
Pollo	100 g	0	12
Sardinias de lata sin aceite	100 g	0	437
Mejillón	100 g	0	88

actividad lactásica, aportada por los microorganismos que intervienen en el proceso de fermentación.

La eliminación de los lácteos de la dieta conlleva una disminución de la ingesta de calcio, lo que puede tener efectos negativos sobre la consecución del óptimo capital óseo y, como consecuencia, la generación de osteopenia y osteoporosis^(1,12).

Los niños con intolerancia a la lactosa, si no toman yogur y la leche sin lactosa no está enriquecida con calcio, pueden no cubrir las necesidades para una buena mineralización ósea. Por otra parte, es necesario que el niño reciba la mayor cantidad de calcio y el menor aporte de lactosa, lo que se consigue incluyendo en la dieta algún tipo de queso, como los que tienen un gran aporte de calcio y poca lactosa. Si esto no es posible se administrará calcio y vitamina D de forma farmacológica¹². Hay que tener en cuenta que el calcio que aportan los vegetales se absorbe peor que el procedente de la leche (Tabla II).

La dieta del niño debe ser variada y adecuarse a sus necesidades, según la edad y actividad. Únicamente debe restringir la lactosa. Se debe tener en cuenta que algunos alimentos procesados contienen lactosa como conservante y espesante (Tabla III).

MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA SACAROSA

La sacarosa es un disacárido compuesto por glucosa y fructosa, que se conoce comercialmente como azúcar de caña o azúcar de mesa común. La intolerancia a la sacarosa, fue descrita por Weijers en 1960. La enzima que desdobra la sacarosa en sus monosacáridos es la sacarasa-isomaltasa.

TABLA III. Dieta sin lactosa estricta. Selección de alimentos.

Grupos de alimentos	Alimentos permitidos	Alimentos prohibidos
Leche y derivados	Leche sin lactosa, preparados de soja	Todos los tipos de leche y derivados
Quesos	Fermentados (parmesano, manchego curado, gouda, etc.)	Quesos de untar, cremosos. Todos los quesos no fermentados
Carne, pescado	Todos en su forma natural	Los aderezados con salsas o productos que contengan leche, embutidos, salchichas comerciales
Huevos	Todos	
Grasa	Margarina vegetal, aceite, beicon, mayonesa, sin leche	Margarina con leche, mantequilla, crema de leche
Vegetales, verduras, legumbres	Todas en su forma natural o en preparación comercial sin lactosa	
Frutas	Todas las frutas y zumos de frutas	Frutas procesadas con leche o lactosa
Pan	Blanco o integral sin leche o lácteos	Pan que contenga leche o lácteos
Harina, cereales	Todas las harinas. Arroz, pasta, sémola	Pasta o cereales con productos lácteos añadidos
Postres, pasteles, galletas	Merengues, pasteles sin leche y con harinas permitidas	Pasteles, galletas, postres elaborados con lácteos
Azúcares, frutos secos, mermelada	Glucosas, miel, azúcar de mesa, sorbetes, frutos secos.	Helados, batidos cremas, chocolate con lácteos añadidos, edulcorantes con lactosa
Sopas	Sopas y caldos de carne y vegetales, cubitos de sopa y extractos de carne	Todas las sopas comerciales que contengan leche
Bebidas, refrescos	Té, café, bebidas alcohólicas, refrescos	Batidos preparados con lácteos
Condimentos	Sal, pimienta, mostaza, hierbas aromáticas, especias, vinagre...	Mayonesa que contenga leche. Mirar etiquetado de los aderezos para ensaladas

Déficit primario de sacarasa-isomaltasa

La maldigestión de sacarosa por déficit primario de sacarasa-isomaltasa es poco frecuente, excepto en la población esquimal de Groenlandia y Canadá donde la prevalencia estimada es de un 5 a un 10%.

Es un error congénito del metabolismo que se transmite de forma autosómica recesiva. En estos pacientes la actividad sacarasa de las vellosidades intestinales es muy baja y hay una reducción de 1/3 de la actividad isomaltasa, aunque el patrón histológico de la mucosa intestinal es normal.

Déficit secundario de sacarasa-isomaltasa

La deficiencia de sacarasa, igual que la de lactasa, puede manifestarse como una complicación de diversas enfermedades que afectan al intestino delgado (infecciones, enfermedad celíaca, desnutrición...).

La sacarasa se afecta menos que la lactasa, pero cuando la lesión intestinal es grave se produce una reducción global de la actividad enzimática del borde en cepillo del enterocito, que se recupera cuando se ha solucionado el problema intestinal, en un período más o menos largo^(1,13).

Clínica

Los síntomas suelen aparecer en la infancia y se manifestarán al incluir la sacarosa y las dextrinas en la dieta, habitualmente con la introducción de las frutas. Puede comenzar con una diarrea acuosa grave, dolor abdominal y/o meteorismo tras la ingesta de pequeñas cantidades de sacarosa.

Otros síntomas, a medio plazo, pueden ser el retraso de crecimiento y el rechazo absoluto a los alimentos azucarados.

La sospecha diagnóstica de intolerancia a la sacarosa debe establecerse en aquellos lactantes que solo reciben leche de fórmula de inicio y a los que, tras una gastroenteritis aguda grave, se le cambia esta leche por un hidrolizado, donde los hidratos de carbono son dextrinas. El síntoma más importante es que la diarrea persiste a pesar del cambio de leche, aunque puede acompañarse también de vómitos, deshidratación y fiebre. La intensidad de los síntomas dependerá de la cantidad de sacarosa y almidón que reciba.

En el niño mayor y en el adulto la sintomatología puede ser similar a la del síndrome de intestino irritable.

Aunque en la dieta no se consume isomaltosa como tal, en la hidrólisis del almidón se libera isomaltosa. Por ello, algunos niños, especialmente los lactantes, pueden presentar síntomas digestivos tras la ingesta de almidón, habitualmente leves, debido al poder osmótico de la molécula de isomaltosa no digerida^(1,8).

El examen de las heces muestra fermentación. El pH es menor de 5 (normal: 6,2 -7,4). La flora fecal está formada por bacilos gram (+).

Tratamiento nutricional

Se eliminarán de la dieta la sacarosa y los polímeros de glucosa, incluyendo el almidón. En la época del lactante se mantendrá esta dieta estricta. Se sabe que con la edad mejora la tolerancia al almidón, por aumento de la superficie intes-

TABLA IV. Dieta con un contenido aproximado de sacarosa de 5 g.

Grupos	Alimentos permitidos	Alimentos prohibidos
Lácteos	Leche, queso, yogur sin azúcar	Leche y derivados con azúcar
Carne/pescado	Carne, pescado, embutidos sin sacarosa	Los preparados comerciales que lleven sacarosa. Los estofados con verduras prohibidas
Huevos	Huevos	
Grasas	Mantequilla, margarina, aceites	
Vegetales y legumbres	Todos excepto los prohibidos*, (frescos, congelados, enlatados). Zanahorias (1 pequeña al día)	Guisantes, lentejas, garbanzos, judías, maíz, verduras de raíces (nabos, etc), soja. Pepinillos.
Frutas	Uvas, higos secos, cerezas, moras, limón. Se permite uno de los siguientes al día: Manzana poco madura (media), albaricoque	Fruta enlatada o en compota con azúcar. Plátano, piña, mandarinas, dátiles
Pan, cereales, postres, galletas	Trigo, centeno, avena, arroz, tapioca. Pasta, sémola. Pan hecho con harina de trigo. Galletas y postres sin azúcar	Pan que contenga harina de soja. Muesli, cereales y galletas comerciales, sorbetes, polos. Pastelería, bollería, galletas comerciales, pastas, dulces
Edulcorantes	Glucosa, jarabe de maíz. Edulcorantes artificiales sin sacarosa	Azúcar de mesa (blanco, moreno). Miel, melaza, jarabe de arce
Mermeladas, dulces, frutos secos		Mermelada común, mermelada para diabéticos, dulces, caramelos, frutos secos, chocolates, chicles
Sopas	Sopas o caldos caseros con alimentos permitidos. Cubitos de carne.	Sopas comerciales
Bebidas	Leche, té, café, cacao, limonada caberá	Todos los saborizantes de lácteos, refrescos de cola, naranja, limón. Batidos de cacao, bebidas azucaradas, zumos de fruta. Licores de fruta
Condimentos	Especias, hierbas aromáticas, esencias, colorantes, sal, pimienta, mostaza, curry	Salsas, aderezos de ensalada y mayonesa comercial

tinal y por la mayor eficacia del rescate colónico, debido a la utilización del almidón por la microbiota bacteriana con la absorción de los productos resultantes. Es por ello que después de los 3 años de edad se pueden incorporar alimentos con almidón, y el niño mayor y el adulto pueden tolerar pequeñas cantidades de sacarosa.

Recomendaciones nutricionales y dietéticas

El objetivo nutricional es proporcionar al paciente una dieta controlada en sacarosa restringiendo la ingesta de este disacárido, con un aporte de energía, proteínas, vitaminas y minerales que permita mantener un buen estado nutricional⁽¹⁴⁾.

Datos a tener en cuenta:

- En los niños pequeños la restricción debe ser más rígida.
- Los niños mayores y los adultos pueden llegar a tomar pequeñas cantidades de este azúcar.
- El tratamiento dietético es sencillo y eficaz. Deben retirarse de la dieta todos los productos naturales y comerciales que contengan sacarosa. En los niños pequeños se recomienda una ingesta máxima de 5 g de sacarosa/día.

La confección del menú tendrá en cuenta los alimentos permitidos y prohibidos de la tabla IV.

MALABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS

Malabsorción de fructosa

La fructosa es un hidrato de carbono que se ingiere primariamente como sacarosa (azúcar común) que, a su vez,

mediante la enzima sacarasa se desdobra en glucosa y fructosa. Se ha demostrado la existencia de una absorción incompleta de fructosa en un porcentaje elevado de sujetos sanos⁽¹⁾. Algunos ya presentan síntomas (vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal) con la ingesta de 5 g de fructosa. La malabsorción de este monosacárido es dependiente de la dosis y de la concentración en el alimento, así como de la capacidad del individuo para su absorción. La utilización cada vez más frecuente de la fructosa como edulcorante (se extrae de forma comercial convirtiendo la glucosa del almidón de maíz en fructosa) hace que la malabsorción de este azúcar sea muy frecuente en la población sana^(15,16).

La intolerancia hereditaria a la fructosa es una alteración metabólica debida al déficit de aldolasa B.

Malabsorción de sorbitol

El sorbitol es un azúcar polialcohol que se obtiene de la reducción catalítica de la glucosa. Es capaz de liberar fructosa a través de la sorbitol deshidrogenasa y es el edulcorante más utilizado en los productos denominados “sin azúcar” (galletas, bombones, mermeladas, gominolas...). También se usa como aditivo (estabilizante, para control de viscosidad, retención de humedad, saborizante), tanto en la alimentación como en la elaboración de productos farmacéuticos. Su capacidad de absorción intestinal es limitada y la ingesta de grandes cantidades (20-50 g) pue-

TABLA V. Contenido y concentración del sorbitol en algunos fármacos.

Fármacos	Sorbitol g/dosis
Multivitamínicos (soluciones al 53%)	8
Broncodilatadores (soluciones al 50%)	5
Expectorantes (soluciones al 57%)	5,7
Antieméticos (soluciones al 49%)	5
Coleréticos (soluciones al 43%)	4,3

de originar una diarrea osmótica. Se ha descrito la asociación de malabsorción, diarrea, cólicos y flatulencia con la ingesta de 5 g de sorbitol en algunos sujetos sanos. Además de la dosis, influye también la concentración en la solución administrada. Se ha demostrado que 5 g de sorbitol al 2% origina malabsorción en el 10% de sujetos sanos, en tanto que si los 5 g se ingieren en una solución al 16%, el 43% de individuos sanos presentan malabsorción^(15,16).

Malabsorción de mezclas de fructosa y sorbitol

El sorbitol interfiere en la absorción de fructosa cuando se administra como monosacárido, pero no cuando se ingiere como sacarosa. Si se ingieren simultáneamente la fructosa y el sorbitol, se potencia extraordinariamente el efecto

malabsortivo y la sintomatología clínica es mucho más intensa. En niños es frecuente la aparición de diarrea y flatulencia como síntomas predominantes con la ingesta de zumos comerciales (manzana, pera, etc) edulcorados con sorbitol⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico son:

- La disminución o eliminación de la sintomatología al reducir la fructosa-sorbitol de la dieta.
- El test de hidrógeno espirado con 1gr/kg (máx. 20 g) positivo. Si se utilizaran cantidades superiores, 2g/kg, el 71% de los niños serían falsos positivos⁽¹⁷⁾. Un 18% son falsos negativos por ser no productores de hidrógeno y sería necesario cuantificar metano o dióxido de carbono. El test de hidrógeno espirado realizado ante la sospecha de malabsorción aislada debería hacerse con glucemias, basal y cada 30 minutos, con el fin de detectar si se producen hipoglucemias. La biopsia intestinal es siempre normal.

Tratamiento

La eliminación o reducción hasta una dieta controlada en fructosa y sorbitol disminuye la sintomatología. Debido a la autorregulación de la expresividad del gen de GLUT5 por la fructosa circulante sería conveniente introducir posteriormente pequeñas cantidades progresivas en función de

TABLA VI. Dieta controlada en fructosa y sorbitol.

Grupos	Alimentos permitidos	Alimentos prohibidos
Lácteos	Leche, queso, yogur sin azúcar, leches en polvo sin sacarosa	Leche, helados comerciales o batidos con fructosa o sorbitol. Yogur con frutas
Carne/pescado	Carne, pescado, naturales. Embutidos	Comprobar las carnes y los pescados comerciales
Huevos	Huevos	
Grasas	Mantequilla, margarina, aceites	
Vegetales y legumbres	Todos excepto los prohibidos (frescos, congelados, enlatados). Patatas cocidas o fritas, caseras o comerciales	Guisantes, lentejas, garbanzos, judías, maíz, verduras de raíces (nabos, etc.), soja, pepinillos, tomate
Frutas	Toda clase de frutas naturales o en compota.	
Pan, cereales, Galletas, postres,	Trigo, centeno, avena, arroz, tapioca. Pasta, sémola. Pan hecho con harina de trigo. Galletas y postres elaborados con glucosa. Postres sin fructosa ni sorbitol	Pan integral. Todo tipo de cereales elaborados con azúcar y miel Comprobar los helados y dulces comerciales, especialmente los "sin azúcar", "dietéticos" o "para diabéticos"
Edulcorantes	Glucosa, sacarosa. Edulcorantes artificiales sin fructosa ni sorbitol	Miel, fructosa, sorbitol
Mermeladas, dulces, frutos secos	Mermeladas, dulce, frutos secos sin fructosa ni sorbitol	Comprobar las mermeladas, dulces, caramelos, chicles, chucherías, chocolates. Especialmente los "sin azúcar", "dietéticos" o "para diabéticos"
Sopas	Sopas o caldos caseros con alimentos permitidos. Cubitos de carne	
Bebidas	Leche, té, café, cacao corriente (sin fructosa ni sorbitol)	Zumos de fruta, licores de fruta, batidos de frutas, bebidas de cola, naranja, limón, bebidas con sorbitol.
Condimentos	Especias, hierbas aromáticas, esencias, colorantes, sal, pimienta, mostaza, curry	

*En la intolerancia hereditaria a la fructosa además es necesario realizar una dieta exenta de sacarosa

las manifestaciones clínicas. Se sabe que los niños, a medida que crecen, toleran de forma gradual cantidades mayores de fructosa⁽¹⁷⁾. Algunos fármacos contienen sorbitol y pueden producir diarrea.

Recomendaciones nutricionales y dietéticas

El objetivo nutricional es proporcionar al paciente una dieta controlada en fructosa y/o sorbitol restringiendo la ingesta del azúcar responsable, con un aporte de energía, de proteínas, de vitaminas y minerales que permita mantener un buen estado nutricional.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético de la malabsorción de fructosa y/o sorbitol consiste en excluir de la dieta todos los alimentos que contengan fructosa (como monosacárido) y/o sorbitol, tanto naturales como en forma de preparados comerciales y farmacológicos (Tabla V).

Datos a tener en cuenta al confeccionar una dieta:

- Si el paciente tiene malabsorción solo de fructosa, sólo de sorbitol o bien se trata de una malabsorción conjunta.
- Que el contenido en azúcares de las frutas guarda relación con su estado de madurez y con su mayor sabor dulce. Las frutas menos maduras y más insípidas tienen un menor contenido en azúcares y estos pacientes parecen tolerarlas mejor. Algunos medicamentos con alto contenido en sorbitol pueden ser mal tolerados.
- Atención a los zumos de frutas concentrados y a los que además llevan como edulcorante el sorbitol (zumo de manzana y de pera). El zumo de uva no suele tener sorbitol (mírese etiquetado) (Tabla VI).

En el tratamiento de la intolerancia hereditaria a la fructosa es indispensable:

- Realizar una dieta estricta y exenta de fructosa tanto en forma de monosacárido como cuando forma parte del disacárido sacarosa.
- No debe tomar sorbitol porque puede metabolizarse en el hígado y transformarse en fructosa.
- La dieta debe ser sin sacarosa, sin fructosa y sin sorbitol.
- La ingesta de fructosa puede originar alteración de la función hepática (elevación de aminotransferasas) y esteatosis hepática.
- Si van a someterse a una intervención quirúrgica se deben evitar las perfusiones intravenosas con sustitutivos de la glucosa como el sorbitol, la fructosa o la levulosa.

Todas estas dietas deben ser suplementadas con vitamina C.

La confección del menú tendrá en cuenta los alimentos permitidos y prohibidos de la tabla VI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mataix Verdú J, Maldonado Lozano J. Malabsorción de hidratos de carbono. En: Mataix Verdú J, Ed. En: Nutrición y alimentación humana. Ergon; Madrid 2002; 979-985.
2. Schmitz J. Maladies Congénitales de la digestion et de l'absorption. En: Navarro J, Schmitz J. Gastroénerologie Pédiatrique. 2ª ed. Flammarion. Médecine-Sciences. París 2000 (211-225)
3. Valois S, Rising R, Duro D, Cole C et al. Carbohydrate malabsorption may increase daily energy requirements in infants. Nutrition 2003; 19 (10):832-6.
4. Heitlinger LA, Lebenthal E. Trastornos de la digestión y absorción de carbohidratos. Ped Clín North Am.1998; 2:261-279.
5. Ashraf H, Ahmed S, Fuchs GJ, Mahalanabis D. Persistent diarrhoea: associated infection and response to a low lactose diet. J Trop Pediatr 2002; 48: 142-148.
6. Leis R, Tojo R, Pavón P. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. J. Pediatr Gastroenterol Nut.1997; 25:296-300.
7. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. Am J Hum Genet 2004; 74(6): 111-20.
8. Ramos M, Azcona C, Esteve C. Intolerancia a la lactosa. Ped. Rural,1999, 26:17-24
9. Di Stefano M, Missanelli A, Miceli E, Strocchi A, Corazza GR. Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: accuracy of new versus conventional criteria. J Lab Clin Med 2004;144(8): 313-8.
10. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, Jarvela I, Kolho KL. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. Gut 2004;53 (11):1571-6.
11. García Peris P, M Camblor, et al.: Recomendaciones nutricionales en intolerancia a la lactosa. En: León M, Celaya S, Eds. Manual de recomendaciones nutricionales al alta hospitalaria. Barcelona. Novartis Consumer Health,2001. p.41-44.
12. Lovelace HY, Barr SI. Diagnosis, symptoms and calcium intakes of individuals with self-reported lactose intolerance. J Am Coll Nutr 2005; 24 (1): 51-7.
13. Sierra Salinas, C. Nutrición en los síndromes de malabsorción en la infancia. En: Mataix Verdú J, Ed. En: Nutrición y alimentación humana. Ergon; Madrid 2002; 795.816.
14. Fernández Bañares F. Dieta controlada en sacarosa. En: Salas Jordi , Bonada Anna, Eds. Nutrición y dietética clínica. Ed. Doyma, Madrid.2000:215-217.
15. García Calabuig S, Lozano MJ. Intoxicación grave por zumo de arándanos. An Esp Pediatr, 2002;56:72.
16. Fernández Bañares F. Dieta controlada en fructosa. En: Salas Jordi, Bonada Anna, Eds. Nutrición y dietética clínica. Ed. Doyma; Madrid 2000:219-214.
17. Argüelles Martín F, Ramírez Gurruchaga F. Defectos selectivos de absorción intestinal. Hidratos de carbono, proteínas y grasas. Edita Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1ª edición. Madrid. Editorial Ergon:2004. p.141-147.

3.2.2.2 Déficit de enteroquinasa

L. Monasterio Corral, P. Pavón Belinchón

La enteroquinasa es una glicoproteína de alto peso molecular cuyo gen está localizado en el cromosoma 21q.21.2^(1,2). Está formada por 2 subunidades de peso molecular diferente que proceden de un precursor polipeptídico único. El gen de la pro-enteropeptidasa humana está formado por 25 exon 88 kb (24 intron).

La estructura genómica del gen de la enteropeptidasa (25 exones, 88kb) fue secuenciado a partir de familias con deficiencia congénita de enteropeptidasa comprobadas clínica y bioquímicamente. Holzinger⁽³⁾ encontró un componente heterocigoto en mutaciones no descritas (S712X/R857X) en dos hermanos afectados y componente heterocigoto por otra mutación no descrita (Q261X). También una mutación de cambio de estructura en un tercer paciente (FsQ902). De acuerdo con los hallazgos bioquímicos, los 4 alelos defectivos identificados son predictores de alelos nulos que conducen a un producto genético que no contiene la enzima en su sitio activo. Estos datos son una primera evidencia de que en las mutaciones del gen de la pro-enteropeptidasa está la causa principal de la deficiencia congénita de enteropeptidasa.

LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN

La enteroquinasa es una proteína ubicada en el enterocito, en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales y en el citoplasma celular del duodeno y primera porción del yeyuno. Su situación es más superficial en el *brush border* de las vellosidades que las otras enzimas (oligosacaridasas y peptidasas). Es despegada de las vellosidades y activada por las sales biliares. En la luz intestinal cumple la misión de activar el tripsinógeno, procedente del páncreas, a tripsina y también de activar a las otras enzimas pancreáticas (quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas, proelastasas) a quimotripsina, carboxipeptidasa y elastasa⁽⁴⁾. El déficit congénito de enteroquinasa da lugar a diarrea crónica y malnutrición grave en el lactante (Fig. 1).

La localización de la enteroquinasa sobre la superficie de la luz intestinal tiene un papel puramente digestivo, que hace posible que el *villi* duodenal contribuya al crecimiento del enterocito por acción de la actividad de la tripsina sobre la superficie celular.

TIPOS DE DEFICIENCIA DE ENTEROQUINASA.

El déficit de enteroquinasa o enteropeptidasa (E.C. 3.4.4.8.) fue descrito en 1969 por Hadorn B^(5,6), en 2 hermanos, con fallo de medro, vómitos, diarrea, edemas, hipoproteinemia y anemia en el período neonatal. En el jugo duodenal faltaba una enzima proteolítica: la enteroquinasa. Fueron tratados

con extracto pancreático y ganaron peso rápidamente. A los 3 años y medio de edad habían alcanzado un desarrollo normal y se pudo suspender el tratamiento. Aunque el nivel total de enteroquinasa en la mucosa duodenal era bajo, la morfología de la mucosa era normal lo que hizo sospechar que se trataba de un defecto primario y no secundario a la alteración de la mucosa. Se observó que en general estos niños mejoraban a partir de los 6 ó 12 meses de edad, pudiendo relacionarse este hecho con la disminución de la velocidad de crecimiento así como del descenso en las necesidades proteicas⁽⁵⁾. En la actualidad se identifican dos tipos de deficiencias⁽⁷⁻⁹⁾.

Deficiencia congénita de enteroquinasa

Se transmite con carácter autosómico recesivo. Es una entidad que puede aparecer en algunas alteraciones difusas del intestino delgado, donde la deficiencia de secretina y colecistoquinina pueden interferir en la acción de la enteroquinasa, aunque esta hipótesis no está completamente demostrada^(6,10).

Deficiencia secundaria de enteroquinasa

Descrita en niños con atrofia vellositaria total o parcial. En esta situación la actividad normal de la enteroquinasa no está afectada significativamente, sin embargo, la deficiencia de enteroquinasa puede producir una malabsorción de proteínas que ocasiona retraso del crecimiento y desarrollo.

CLÍNICA DEL DÉFICIT CONGENITO DE ENTEROQUINASA

El síntoma característico es la diarrea, que debuta ya en el período neonatal, acompañada de vómitos. En pocas semanas el paciente presenta pérdida ponderal importante junto con edemas y palidez. En las pruebas de laboratorio se detecta hipoproteinemia, anemia y creatorrea.

Si en el diagnóstico diferencial se ha eliminado la alergia a proteínas de leche de vaca y la fibrosis quística de páncreas, es probable que la sospecha diagnóstica sea un déficit de enteroquinasa.

DIAGNÓSTICO

Para un diagnóstico correcto es necesario:

- Realizar un estudio cromatográfico de jugo duodenal antes y después de la activación con enteroquinasa exógena.
- Determinar la actividad proteolítica, antes y después de la activación con enteroquinasa exógena, en una muestra de jugo duodenal recogida durante el test de pancreozimina-secretina. En los enfermos se evidencia una actividad proteolítica débil o nula en jugo duo-

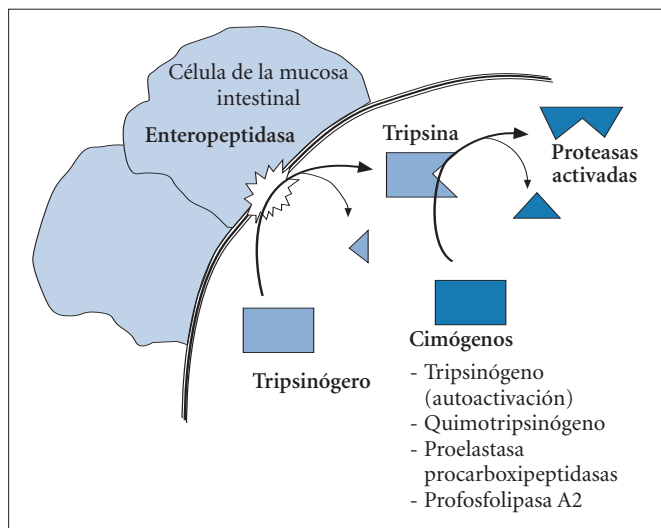


FIGURA 1. (Tomado de Javier León. Panorámica general del metabolismo de los aminoácidos. (Dpto. Biología molecular. Universidad de Cantabria).

denal, que volverá a valores normales después de añadir enteroquinasa al medio de incubación.

- Comprobar que la actividad de la tripsina en líquido duodenal está baja o ausente, y que se normaliza al añadir enteroquinasa.
- Estudiar la actividad de la enteroquinasa en mucosa intestinal.

Las otras enzimas pancreáticas amilasa y lipasa pueden tener valores normales o discretamente bajos. La actividad enteroquinasa es nula en la mucosa intestinal.

TRATAMIENTO

Alimentación

Debe realizarse con fórmula de hidrolizado de proteínas. Con esta dieta las heces se normalizan, la hipoproteinemia desaparece y el peso se recupera.

Enzimas pancreáticas

Está indicada la terapia de sustitución con enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa y tripsina) con cubierta entérica, ya que las enzimas se inactivan con el medio ácido gástrico. Por ello es conveniente administrar un fármaco inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) a dosis adecuada según peso y edad, media hora antes de una toma de alimento.

Enzimas pancreáticas (Kreon). Las dosis pediátricas recomendadas son:

- De 6 a 12 meses 2.000 UI inmediatamente antes de 4 comidas.
- De 1 a 6 años: 4.000-8.000 UI antes de 4 comidas.
- De 7 a 12 años: 8.000-10.000 UI antes de 4 comidas.

Estas dosis se ajustan según el contenido de grasa y de nitrógeno en las heces.

Las contraindicaciones son la hipersensibilidad o historia de alergia a proteínas porcinas.

Los medicamentos que aumentan el pH gástrico (antagonistas H_2 , e inhibidores de la bomba de protones) pueden aumentar los efectos de las enzimas pancreáticas.

No se hará ninguna restricción dietética después de instaurar la terapia de sustitución.

EVOLUCIÓN

La digestión de las proteínas mejora con el tiempo, llegando a ser adecuada en la edad adulta. En la madurez los pacientes alcanzan un peso y desarrollo normales y no tienen síntomas gastrointestinales, incluso aunque ya no se les administran suplementos con enzimas pancreáticas.

En niños con insuficiencia pancreática exocrina, la mayoría fibrosis quística no tratada, tienen niveles muy bajos de enteroquinasa en su mucosa intestinal. Después de iniciar el tratamiento de sustitución los niveles de enteroquinasa son mucho más altos, lo cual sugiere que las secreciones pancreáticas son necesarias para inducir la actividad intestinal de la enteroquinasa.

Con el tratamiento con enzimas pancreáticas el pronóstico es excelente. Los niños con deficiencia de enteroquinasa tienden a mejorar espontáneamente a partir de los 6 a 12 meses de edad y se pueden eliminar los fermentos en edades posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schmitz J. Digestion et absorption des protéines. En: Navarro J, Schmitz: J Gastroenterologie Pédiatrique 2^a ed. Flammarion. 2000:29-43.
2. Hadorn B, Haworth JC, Gourley B, Prasard A, Troesch V. Intestinal enterokinase deficiency. Occurrence in two andage dependency of clinical expresión. Arch Dis Chile. 1975; 50(4): 277-82.
3. Holzinger A, Maier EM, Buck C, et al. Mutations in the proenteropeptidase gene are the molecular cause of congenital enteropeptidase deficiency. Am J Hum Genet 2002;70(1):20-5.
4. Imamura T, Kitamoto Y. Expression of enteropeptidase in differentiated enterocytes, goblet cells, and the tumor cells in human duodenum. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 285(6):G1235-41.
5. Hadorn B, Tarlow MJ, Lloyd JK, Wolff OH. Intestinal enterokinase deficiency. Lancet 1969;1(7599):812-3.
6. Hadorn B, Haworth JC. Intestinal enterokinase deficiency. Clinical and biochemical findings in six patients. En: Intestinal enzyme deficiencies and their nutritional implications. Symposium of the Swedish Nutrition Foundation XI. Upsala: Almqvist and Wiksell, 1973: 107-113.
7. Ghishan FK, Lee PC, Lebenthal E, et al. Isolated congenital enterokinase deficiency. Recent findings and review of the literature. Gastroenterology 1983;85(3):727-31.
8. Nocerino A, Guandalini S. Intestinal enterokinase deficiency. eMedicine from WebMD, May 30, 2006.
9. Kitamoto Y, Veile RA, Donis-Keller H, Sadler JE. cDNA sequence and chromosomal localization of human enterokinase, the proteolytic activator of trypsinogen. Biochemistry 1995; 34(14):4562-8.
10. Mann NS, Mann SK. Enterokinase. Pro Soc Exp. Biol Med 1994; 206(2):114-8.

3.2.2.3 Defectos del transporte

S.A. Fernández Cebrián

DEFECTOS DEL TRANSPORTE DE HIDRATOS DE CARBONO

Fisiología del transporte de hidratos de carbono

En nuestra dieta occidental, la mitad de los hidratos de carbono digeribles provienen del almidón de cereales y plantas. El almidón vegetal está formado por los polisacáridos amilopectina, polímero de glucosa ramificado α -1,6 de alto peso molecular y, en menor medida, de amilosa, polímero de glucosa lineal α -1,4 de menor peso molecular. Otras fuentes importantes son la lactosa de la leche, la sacarosa de frutas y vegetales o refinada de la caña de azúcar, la fructosa, glucosa y poli-oligosacáridos de alimentos procesados y, en menor medida, el glucógeno, almidón animal.

La amilasa salival y, pancreática hidrolizan el almidón en oligosacáridos que, junto a los disacáridos, llegan al borde en cepillo del duodeno distal y del yeyunal y son digeridos por la lactasa, la sacarasa, la isomaltasa (α -dextrinasa) y la glucoamilasa, transformándolos en monosacáridos glucosa, galactosa y fructosa⁽¹⁾.

En el duodeno distal y yeyuno proximal es donde reside la máxima capacidad de absorción de monosacáridos, realizada por transportadores. Existen dos tipos: los cotransportadores activos (SGLT) y los transportadores facilitadores (GLUT). Hay 6 tipos de cotransportadores activos de glucosa SGLT1-6⁽²⁾. El SGLT1 es el mejor conocido, descubierto en 1987 mediante clonación por expresión. Está encargado de la absorción de glucosa y galactosa en el intestino. La otra familia son los transportadores facilitadores de glucosa, 13 GLUT y el HMIT (transportador de mioinositol)^(2,3), con función de difusión pasiva de glucosa a favor de gradiente de concentración (Tabla I).

Cuando la glucosa y la galactosa quedan libres en el borde en cepillo se transportan de forma activa al interior del enterocito a través de la SGLT1 (proteína cotransportadora de glucosa-galactosa dependiente de sodio), compitiendo los dos monosacáridos por su entrada, ya que posee dos lugares de unión para el sodio y uno sólo para el azúcar⁽¹⁾. Por tanto, la presencia de sodio favorece la absorción. La energía que libera al moverse a favor de gradiente de potencial electroquímico, se aprovecha para desplazar glucosa-galactosa al interior de la célula. Esta baja concentración de sodio intracelular es generada por la bomba de sodio, sodio-potasio-adenosintrifosfatasa ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$), localizada en la membrana basolateral, que transporta 3Na^+ fuera de la célula y 2K^+ dentro de ella. La glucosa y la galactosa salen de la célula gracias a GLUT2 presente en las membranas plasmáticas

basolaterales, difundiendo posteriormente hacia los capilares, salvo pequeñas cantidades de glucosa que se fosforila y se acumula en endosomas, para después liberarse por exocitosis previa desfosforilación (Fig. 1).

La fructosa se transporta por la GLUT5, con actividad menor a la glucosa-galactosa pero alcanzando tasas superiores a las esperadas para difusión simple⁽⁴⁾, y atraviesa la membrana basolateral a través de la GLUT2 (Fig. 1).

Un pequeño porcentaje de hidratos de carbono, entre un 5 y un 15%, no son digeridos ni absorbidos en el intestino delgado y sufren degradación bacteriana en el colon. Esta fermentación forma ácidos grasos de cadena corta (propiónico, láctico, butírico y acético), fuente de energía para el epitelio del colon, así como, dióxido de carbono, hidrógeno y metano. Cuando se produce de manera excesiva por alteración del proceso de hidrólisis enzimática, o bien por alteración en la captación de disacáridos o monosacáridos o en el transporte de los mismos, aparece la clínica clásica de malabsorción de carbohidratos, con dolor, distensión abdominal, meteorismo y diarrea acuosa ácida.

Malabsorción de glucosa-galactosa

Concepto y genética

La malabsorción de glucosa-galactosa (OMIM 182380) es una rara enfermedad producida por una alteración en el transportador intestinal SGLT1 de los monosacáridos, que produce diarrea y deshidratación grave en el período neonatal precoz tras ingerir leche. Fue descrita por primera vez en 1962, casi simultáneamente por Lindquist y cols. en Suecia y Laplane y cols en Francia, que describieron una diarrea ácida y acuosa, de inicio antes del cuarto día de vida, que conducía a la muerte si no se retiraban los monosacáridos de la dieta.

El SGLT1 fue aislado en 1987 mediante clonación de su ARN. Es una proteína de membrana de 664 aminoácidos, de 73 kD, formada por 14 hélices transmembrana, cuya actividad se basa en la presencia de cuatro subunidades independientes e idénticas ordenadas en un homotetrámero. El gen que la codifica, el SLC5A1, se encuentra en el cromosoma 22q13.1⁽⁵⁾. Su primera mutación, D28N, fue descrita en 1991 en dos hermanas de padres consanguíneos, cada uno de ellos heterocigoto para la mutación, que demostraron que una modificación en el aminoácido residual 28, un aspartato a una asparragina, causaba el defecto en el cotransportador. Actualmente se conocen unos 300 enfermos y se han realizado test genéticos a 85 pacientes de 75 familias diferentes,

TABLA I. Transportadores de monosacáridos.

Familia SGLT

Cotransportadores activos

SGLT1	Cotransportador gluc enterocito y túb renal proximal
SGLT2	Cotransportador de glucosa túbulo renal proximal
SGLT3	Sensor de glucosa para canal iónico
SGLT4	Transportador inositol
SGLT5	Transportador yodo tiroides
SGLT6	Transportador multivitamínico

Familia GLUT

Transportadores por difusión facilitada

Tipo I

GLUT1	Eritrocito, barrera hemato-encefálica (endotelio vascular y membrana neural)
GLUT2	Hepatocito, enterocito, túb renal, cel, pancreática
GLUT3	Neurona, teste
GLUT4	Adipocitos, músculos esquelético y cardíaco
GLUT14	Teste

Tipo II

GLUT5	Teste, enterocito, músculo, microglía, túbulo renal
GLUT7	Enterocito, testes, próstata
GLUT9	Hepatocito, túbulo renal
GLUT11	Páncreas, túbulo renal, placenta, músculo

Tipo III

GLUT6	Cerebro, bazo, leucocito
GLUT8	Teste, neurona, adipocito
GLUT10	Hepatocito, cél pancreática
GLUT12	Corazón, próstata, neoplasias, mama
HMIT	Cerebro

identificándose más de 50 mutaciones^(6,7), aunque algunas (A12V) sólo producen polimorfismos benignos⁽⁷⁾. Casi siempre son padres portadores consanguíneos con ausencia de síntomas, lo que sugiere, junto a la inexistencia de transmisión vertical, un patrón de herencia autosómica recesiva.

Clínica

Entre los dos y cuatro primeros días de vida del recién nacido, tras las primeras tomas de leche, la lactosa se hidroliza a glucosa-galactosa y por la disfunción de SGLT1 no podrá captar el monosacárido, produciéndose fermentación colónica, con distensión abdominal, diarrea acuosa ácida explosiva, grave acidosis metabólica y deshidratación, habitualmente hipertónica⁽⁸⁾.

Diagnóstico

Existen tres criterios fundamentales para el diagnóstico de malabsorción de glucosa-galactosa: a) desaparición de la clínica tras la eliminación de lactosa o de polímeros de glucosa de la dieta; b) test positivo de hidrógeno espirado para detección de glucosa; y c) biopsia yeyunal normal (microscopía óptica y electrónica).

Además de lo señalado, orienta al diagnóstico un estudio completo en heces, digestión, sangre oculta, pH, electrolitos, hiato osmolar y Clinitest® de azúcares reducidos y no reducidos. Las heces serán reductoras, con pH ácido, <5,5 debi-

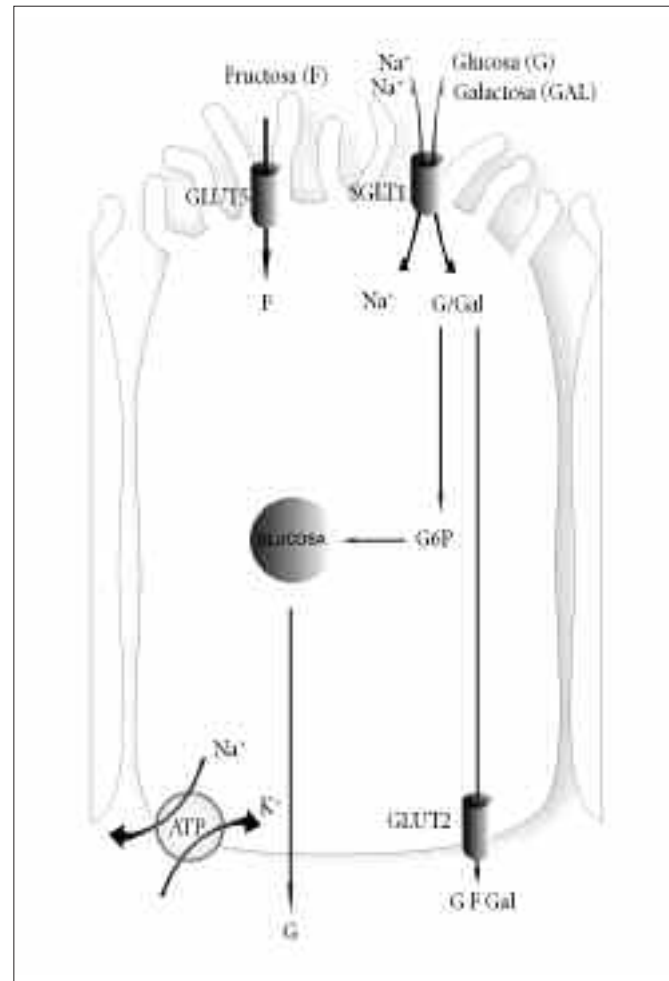


FIGURA 1. Transportadores de monosacáridos. Glucosa y galactosa se transportan por SGLT1 y fructosa por GLUT5 en el borde en cepillo. La GLUT2 de la membrana basolateral permite la salida de todos los monosacáridos. Pequeñas cantidades de glucosa se fosforilan y se acumulan en endosomas.

do a los ácidos grasos de cadena corta, y con un hiato osmolar > de 40-50 mOsm, como en las diarreas por malabsorción de carbohidratos. Se detecta glucosuria intermitente debido al trastorno de la reabsorción tubular de glucosa.

El test de hidrógeno espirado se basa en la degradación colónica de la glucosa-galactosa, no absorbida, por las bacterias del colon, que producen metano, hidrógeno y dióxido de carbono. Es un análisis cromatográfico de gas que cuantifica el nivel de hidrógeno espirado por el niño, absorbido tras la fermentación del azúcar por la mucosa intestinal, debido a la administración de 0,5 g de glucosa/kg de peso. Si supera 20 partes por millón sobre la basal, se considera prueba positiva. Hasta un 18% son “no productores de hidrógeno” y podemos obtener falsos negativos. Es útil para cuantificar metano o dióxido de carbono⁽⁸⁾.

Deberá realizarse diagnóstico diferencial con el déficit congénito de lactasa. Este trastorno mejorará con dietas exentas de lactosa, situación que no sucederá en la malabsorción de glucosa galactosa, ya que estas leches suelen llevar otros disacáridos o polímeros de glucosa.

El test genético no está justificado en la práctica clínica. Se puede utilizar en familiar de primer grado afecto con mutación conocida y para diagnóstico prenatal en situación de alto riesgo⁽⁷⁾. Martín y cols.⁽⁹⁾, en familias consanguíneas con mutación D28N conocida, realizaron el diagnóstico prenatal en 2 embarazos. Un feto fue heterocigoto y el otro, sin mutación. A los 2 años permanecían asintomáticos.

Tratamiento

Los síntomas desaparecen con una dieta libre de glucosa y galactosa. Existen fórmulas especiales disponibles en el mercado con fructosa como único carbohidrato, o las exentas de carbohidratos que deben ser suplementadas con fructosa. Este monosacárido se absorbe de forma limitada en la primera infancia y en edades posteriores puede producir dolor abdominal.

A medida que el niño crece el manejo nutricional es más complejo y se dificulta mucho su alimentación. Deben ser controlados por gastroenterólogos, nutricionistas y dietistas, y normalmente su dieta es rica en grasa y proteínas a pesar del elevado riesgo renal y del cardiovascular que esto supone.

Síndrome de Fanconi-Bickel

Concepto y genética

El síndrome de Fanconi-Bickel (OMIM 227810), antiguamente llamado glucogenosis hepatorenal, asociado a síndrome de Fanconi renal y, más recientemente, glucogenosis tipo IX, es una enfermedad rara caracterizada por malabsorción de hidratos de carbono, hipoglucemia en ayunas, nefropatía tubular, hepatomegalia y retraso del crecimiento. El término glucogenosis tipo IX no debe ser utilizado, ya que se demostró que la fosfoglucomutasa no es la enzima causante de esta enfermedad.

Descrita en 1949 en un lactante de 6 meses, fue revisada por Santer y cols. quienes sometieron en 1997 al mismo paciente a un estudio genético⁽¹⁰⁾ y descubrieron una mutación homocigota en el gen SLC2A2 del cromosoma 3q26 que codifica la proteína GLUT2^(6,13), de 500 aminoácidos con muchos residuos hidrófobos y 12 dominios en la membrana⁽⁴⁾. Se han publicado 112 pacientes con 34 mutaciones⁽¹¹⁾, dos tercios fruto de consanguinidad de los padres, lo que demuestra transmisión autosómica recesiva.

Fisiopatología

La GLUT 2 tiene una función de transporte facilitado de glucosa que es reversible en el hepatocito, captando en situación postprandial y liberando en ayuno. Además, capta por el enterocito, por las células beta pancreáticas y túbulos renales⁽²⁾.

En el síndrome de Fanconi-Bickel, tras la ingesta se produce hiperglucemia e hipergalactosemia por reducida captación hepática e hipoinsulinismo por baja captación y sensibilidad en las células beta. En el ayuno apenas se liberan monosacáridos por el hígado, acumulándose dentro de la célula e inhibiendo la glucogenólisis, acumulando glucógeno y produciendo hepatomegalia⁽³⁾.

La disminución de reabsorción tubular de glucosa produce glucosuria y acumulación renal de glucógeno, lo que

lleva a disfunción tubular y al resto de manifestaciones renales. Pocos pacientes muestran malabsorción intestinal de monosacáridos y acumulación enterocitaria de glucógeno. Debe existir alguna forma de transporte en el enterocito, independiente al GLUT2, responsable de la poca sintomatología digestiva⁽⁷⁾.

Clínica

Los primeros síntomas aparecen entre los 3 y los 6 meses de vida: fiebre, vómitos, retraso ponderal, raquitismo, hipoglucemia y hepatomegalia, secundaria a la acumulación de glucógeno en el 100% de los pacientes al año de vida.

A nivel renal, la primera manifestación en el primer año de vida es la glucosuria, con ligero aumento del tamaño renal en ecografías, sin deterioro tubular. Posteriormente aparece la nefropatía tubular proximal, diuresis osmótica, hiperfosfaturia, hiperaminoaciduria, hiperuricosuria, hipercalcemia, pérdida de bicarbonato e hipofosfatemia, que lleva a raquitismo, osteoporosis, fracturas y retraso grave del crecimiento, que persiste hasta la edad adulta⁽¹¹⁾.

Es poco frecuente la malabsorción de carbohidratos y no suelen tener diarrea.

Diagnóstico

Con el ayuno presentan hipoglucemia con cetonuria y tras la comida o sobrecarga, hiperglucemia e hipergalactosemia. Tienen alteración en el estudio urinario, la función renal y la ecografía hepático-renal. No se modifica el metabolismo de la fructosa. La biopsia renal es normal al microscopio óptico y con depósito de glucógeno en algunas células tubulares proximales en el electrónico. El borde en cepillo es normal. La alteración hepática revela depósitos de glucógeno sin fibrosis. El diagnóstico puede confirmarse por análisis de DNA. Según Muller y cols. se detecta por test positivo para *screening* neonatal de galactosemia.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Se basa en el manejo de la disfunción tubular y en comidas frecuentes, usando fructosa como hidrato de carbono y almidón de maíz, ya que es fuente de liberación lenta de glucosa⁽³⁾.

Malabsorción intestinal de fructosa

Concepto y genética

La fructosa se presenta en la dieta como sacarosa o como monosacárido libre. El sorbitol es un polialcohol capaz de liberar fructosa a través de la sorbitol deshidrogenasa. Debido a un aumento del consumo de alimentos procesados y zumos de frutas que contienen fructosa, en la práctica clínica es cada vez más frecuente encontrar dolor abdominal y diarrea secundaria a malabsorción intestinal de fructosa y de otros carbohidratos, dentro o no de la entidad diarrea funcional de lactantes y preescolares, dolor abdominal recurrente por el mismo motivo en escolares y menos frecuentemente en malabsorción intestinal aislada de fructosa. Es probable que todos ellos fisiopatológicamente sean trastornos pare-

cidos⁽⁷⁾. La intolerancia hereditaria a la fructosa es una alteración metabólica debida al déficit de aldolasa B.

El transportador saturable y facilitador para la fructosa en la membrana apical del enterocito, el GLUT5^(1,2,4), está formada por 501 aminoácidos con 12 dominios en la membrana y codificada por el gen SLC2A5 del cromosoma 1p36. Es probable que sea la fructosa quien controle la expresión de su propio gen⁽¹²⁾, aunque se cree que la glucosa circulante también puede regularlo, pero no se conoce el mecanismo de ello⁽¹³⁾. Dentro del enterocito apenas se metaboliza fructosa y se libera por la membrana basolateral a través de la GLUT2, pasando a la sangre y rápidamente al hígado, de ahí los bajos niveles postabsortivos. Blakemore también ha documentado GLUT5 en la membrana basolateral.

Wasserman y cols.⁽¹²⁾ recogieron a un paciente con malabsorción de hidratos de carbono y 8 pacientes con malabsorción intestinal aislada de fructosa y estudiaron las posibles mutaciones del GLUT5 a ellos y a sus familiares, y comprobaron que no existen mutaciones del transportador, concluyendo que deben encontrarse otras explicaciones para la alteración. Una sería la ya comentada fructosa circulante y su capacidad de autocontrolar la expresión del gen del transportador. Ante la falta de ésta en la malabsorción, no se expresaría el transportador. Otra sería que se necesitan otras proteínas aún desconocidas para acoplar GLUT5 en la membrana y son éstas las mutadas.

En general, el proceso de transporte por la GLUT5 se acepta, aunque se cree que existen grandes variaciones según individuos y se postula la existencia de otros sistemas de alta capacidad, ya que se sabe que la malabsorción de fructosa mejora con administración de glucosa junto a fructosa, dependiente de la dosis, al igual que si se da fructosa en forma de sacarosa (independientemente de la sacarasa- α -dextrinasa-isomaltasa-), lo que sugiere otros mecanismos desconocidos^(4,12). Se ha estimulado GLUT2 *in vitro* y se ha conseguido que sea transportador facilitado funcional y accesible para la fructosa luminal, relacionándose con la proteinquinasa. Pero estos modelos son difíciles de demostrar *in vivo*, ya que la proteinquinasa, activada por hormonas endógenas, controla el tráfico de GLUT2, pero se inactiva muy rápidamente⁽¹⁴⁾.

Clinica

En el lactante mayor y preescolar que consume excesiva cantidad de fructosa y sorbitol, se puede encontrar dolor y distensión abdominal, asociado o no a diarrea. Si ésta aparece, es igual a la de cualquier carbohidrato, ácida, acuosa, con ruidos hidroaéreos y eritema perianal⁽⁸⁾. La malabsorción es dosis dependiente y los niños desarrollan síntomas si consumen zumos con mucha fructosa libre o sorbitol, con contenido de fructosa que supera al de glucosa (pera, manzana) y en cantidades superiores a 15 ml/kg/día^(7,15). También los escolares con dolor abdominal recurrente sin filiar tienen que ser investigados en malabsorción de hidratos de carbono, especialmente fructosa-sorbitol⁽¹⁶⁾. Se ha comprobado que existe un grupo de pacientes que desarrollan síntomas en relación a actividad bacteriana colónica y que mejoran tras el uso de antibióticos⁽¹²⁾.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico son: a) la disminución o eliminación de la sintomatología al reducir la fructosa-sorbitol de la dieta y b) el test de hidrógeno espirado con 1gr/Kg (máx. 20g) positivo. Si utilizamos cantidades superiores, 2g/kg, el 71% de los niños serían falsos positivos⁽⁸⁾. Un 18% son falsos negativos por ser no productores de hidrógeno y es preciso cuantificar metano o dióxido de carbono⁽⁸⁾. El test de hidrógeno espirado realizado ante sospecha de malabsorción aislada, debería hacerse con glucemias, basal y cada 30 minutos, con el fin de evitar hipoglucemias ante errores diagnósticos con formas menores de intolerancia hereditaria a la fructosa. La biopsia intestinal es siempre normal.

Tratamiento

La eliminación o reducción hasta una dieta controlada en fructosa y sorbitol disminuye la sintomatología. Debido a la ya comentada autorregulación de la expresividad del gen de GLUT5 por la fructosa circulante⁽¹²⁾, sería conveniente introducir pequeñas cantidades progresivas en función de las manifestaciones clínicas. Se sabe que los niños, a medida que crecen, toleran de forma gradual cantidades mayores de fructosa⁽⁷⁾.

DEFECTOS DEL TRANSPORTE DE PROTEÍNAS

Fisiología del transporte de proteínas

Las proteínas de la dieta son digeridas en un 15% por la pepsina del estómago y el resto por las proteasas pancreáticas, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasas A y B y elastasas, segregadas en forma de proencimas inactivas y activadas por la enteroquinasa, que convierte tripsinógeno en tripsina. La tripsina, activa las proencimas tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas y proelastasas, que transforman proteínas en oligopéptidos, que llegan a la membrana del borde en cepillo, donde las oligopeptidasas, aminopeptidasas y carboxipeptidasas los convierten en tetrapéptidos, tripéptidos, dipéptidos y aminoácidos^(1,4,7).

La velocidad de transporte de di-tripéptidos es mayor que la de aminoácidos aislados, debido a un único transportador de membrana activo para ellos, de alta especificidad y muy baja para aminoácidos y péptidos mayores, cotransportador de protones, independientemente del sodio y con energía suministrada por diferencia de potencial electroquímico de H⁺. Existe un intercambiador Na⁺/H⁺ (entra sodio y salen protones) en el borde en cepillo y la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa en la membrana basolateral (sale sodio y entra potasio) que generan de forma combinada un microclima ácido en la membrana del borde en cepillo y facilita este gradiente^(1,4). Esta proteína transportadora de oligopéptidos H⁺ sólo se expresa en el epitelio absorptivo del intestino delgado, está formada por 708 aminoácidos y 12 dominios en la membrana y el gen que la codifica está en el cromosoma 13⁽⁴⁾. Los pequeños péptidos son hidrolizados en el citosol por peptidasas, llegando sólo aminoácidos simples a la membrana basal.

Los aminoácidos atraviesan por proteínas transportadoras específicas para ellos en la membrana apical y en la basolateral del enterocito. El enterocito utiliza sobre un 10% de

los aminoácidos para nutrirse, siendo la glutamina su fuente de energía.

En la membrana apical del borde en cepillo están los sistemas dependientes del sodio (cotransporte $2\text{Na}^+/\text{aa}$) B° y $\text{B}^{\circ+}$ para los aa neutros, los x^- (intercambiador no electrogénico) de L-cistina y L-glutamato para aa aniónicos, los y^+ independiente de Na^+ para los aa catiónicos, el sistema imino (cotransporte $1\text{H}^+/\text{aa}$) para prolina e hidroxiprolina y el sistema $\text{b}^{\circ+}$ (sodio independiente) para aa neutros (cistina) y básicos^(4,7,17).

En la membrana basal los aminoácidos pasan en función del tamaño. El sistema L Na^+ dependiente para aa neutros grandes, ASC Na^+ independientemente para neutros pequeños, el A (cotransporte $1\text{Na}^+/\text{aa}$) para neutros e iminoácidos (prolina-hidroxiprolina) y el $\text{y}^{\text{+L}} \text{Na}^+$ dependiente para aa neutros y Na^+ independiente para aa catiónicos^(4,7,17).

Varias hormonas modifican este transporte, disminuyendo por la somatostatina y el péptido intestinal vasoactivo y aumentando por el factor de crecimiento epidérmico, la neurotensina, la colecistoquinina y la secretina.

Lisinuria con intolerancia a las proteínas

Concepto y genética

La lisinuria con intolerancia a las proteínas (OMIM 222700) es una aminoaciduria hiperdibásica autosómica recesiva muy infrecuente (1/60.000 nacimientos), descrita por primera vez por Perheentupa y Visakorpi en 1965, caracterizada por un defecto en el sistema de transporte intestinal y renal $\text{y}^{\text{+L}}$ de aminoácidos básicos (lisina –esencial–, arginina y ornitina) y neutros de la membrana basolateral de enterocito y túbulos renales, que produce disfunción del ciclo de la urea por falta de sustratos, hiperamoniemia y retraso mental.

Se produce por una mutación en el gen SLC7A7 , del cromosoma 14 (14q11-13), que codifica la proteína $\text{y}^{\text{+LAT-1}}$ subunidad ligera que, junto a la cadena pesada 4F2hc , forman el sistema $\text{y}^{\text{+L}}$. La coexpresión de ambos, $4\text{F2hc}/\text{y}^{\text{+LAT-1}}$, induce la actividad del sistema $\text{y}^{\text{+L}}$. Existe otro complejo que ejerce la misma actividad, el $4\text{F2hc}/\text{y}^{\text{+LAT-2}}$, esta última codificada por el gen SLC7A6 , que podría compensar cuando el $\text{y}^{\text{+LAT-1}}$ es defectuoso⁽¹⁸⁾, pero con interferencias entre ambos complejos que podría ser el motivo de no ser suficiente para restablecer la actividad en algunos pacientes. Esto podría ser la explicación de la gran variabilidad de expresividad clínica, desde sólo aminoaciduria dibásica asintomática, hasta enfermedad clásica, aunque cabe esperar otros factores aún no determinados.

Sólo se conocen 200 pacientes notificados, la mitad de ellos finlandeses, con más de 30 mutaciones y descritas en distintos países, Finlandia, Italia (región de Nápoles), Japón y casos esporádicos en otros países, pero todos los finlandeses con la misma mutación de una proteína truncada no funcional.

Clínica

Los pacientes con lisinuria con intolerancia a las proteínas no tienen síntomas con lactancia materna, debido a la baja concentración de proteínas de la leche materna. En el destete o al iniciar la diversificación alimentaria, sufren vómi-

tos, diarrea, hipotonía, pudiendo presentar obnubilación y coma. Si continúa el consumo de productos de alto valor proteico, inician en etapas tempranas de su vida aversión a las proteínas, desnutrición con retraso ponderal, hipotonía y hepatoesplenomegalia que evoluciona a cirrosis⁽¹⁹⁾. La hiperamoniemia postprandial conduce a retraso mental, letargo, y coma. Las manifestaciones asociadas más frecuentes son enfermedad pulmonar restrictiva crónica asociada en biopsia a neumonitis intersticial y proteinosis alveolar, osteopenia-osteoporosis con fracturas espontáneas, glomerulonefritis con fallo renal, pancreatitis, lupus eritematoso sistémico, hipercoagulabilidad, alteraciones de la médula ósea y de linfocitos $\text{T}^{\text{(17,19)}}$.

Diagnóstico

Orientado por la clínica se debe evaluar: 1) hiperamoniemia postprandial; 2) niveles plasmáticos bajos de lisina, arginina y ornitina y elevados de glicina, citrulina, prolina, alanina, serina y glutamina; 3) excreción urinaria aumentada de aminoácidos catiónicos, especialmente lisina en orina; y 4) aciduria orótica: eliminación urinaria elevada de ácido orótico, sobre todo las dos primeras horas tras la ingesta proteica o tras aporte endovenoso de L-alanina⁽¹⁷⁾. Se pueden encontrar elevaciones plasmáticas de TBG, LDH y ferritina, anemia normocrómica o hipocrómica, leucopenia, trombocitopenia y hallazgos hematológicos inespecíficos. Investigaremos alteraciones concretas según las manifestaciones clínicas que presente el paciente.

El análisis de la secuencia del gen SLC7A7 se realiza en pacientes con alta sospecha de enfermedad⁽¹⁹⁾, al igual que el diagnóstico prenatal en situaciones de alto riesgo.

Tratamiento

Suplementos de citrulina de 100-500 mg/kg antes de las tomas (entre 2,5 a 8,5 g/día repartido en 3-5 veces al día), con restricción proteica dietética a 1,5 g/kg/día en niños pequeños y 0,5-0,8 g/kg/día en mayores y adultos⁽⁷⁾. Éstos proporcionan intermediarios al ciclo de la urea, ya que la citrulina se transforma en el hígado en arginina y ornitina, evitando las crisis de hiperamoniemia y osteoporosis.

La lisina en altas concentraciones inhibe el ciclo de la urea, pero provoca hiperamoniemia, por lo que es difícil su administración. Se ha proporcionado hidrocloreuro de L-lisina ajustando las dosis, controlando rigurosamente niveles plasmáticos junto a citrulina y controla niveles y evita daños intestinales, sin provocar hiperamoniemia.

En crisis de hiperamoniemia debe disminuirse o suspenderse el aporte proteico, arginina endovenosa y benzoato de sodio o fenilbutirato de sodio para aumentar la excreción de nitrógeno⁽²⁰⁾.

A los pacientes, una vez controlados, se les recomienda aumentar ligeramente su ingesta proteica para tener un mínimo suficiente de aminoácidos esenciales, pero su aversión proteica normalmente no se lo permite. Esta limitación dietética les conduce a consumo excesivo de vegetales, grasas saturadas y déficit nutricionales⁽²⁰⁾. Deben suplementarse con vitamina D y calcio para evitar osteoporosis.

Otros defectos del transporte de aminoácidos

En varias enfermedades congénitas autosómicas recesivas se han identificado defectos de transporte de aminoácidos en intestino y riñones. Debido a que el defecto de transporte de los aminoácidos se suple con transportadores de oligopéptidos, no presentan clínica digestiva y sí renal.

La iminoglicinuria (OMIM 242600) es un defecto de reabsorción intestinal y renal de prolina e hidroxiprolina y en túbulo renal además de glicina. No se han identificado las bases moleculares, pero el transportador PAT1 (gen SLC36A1) y el transportador IMINO (gen SLCA20) parecen desempeñar una función clave en la resorción de glicina y prolina⁽²¹⁾. Puede ser aminoaciduria benigna o asociada a tubulopatía renal proximal, alteraciones oculares y sordera.

En la enfermedad de Hartnup (OMIM 234500) existe un defecto en el transportador de aminoácidos neutros de la membrana apical B⁰AT1, codificado por el gen SLC6A19, en el cromosoma 5 (5p15) y presente en el enterocito y túbulos renales. Muchos pacientes están asintomáticos o presentan ataxia intermitente y nistagmus. Algunos presentan lesiones de fotosensibilidad⁽⁸⁾ y en su evolución síntomas parecidos a la pelagra, por alteraciones en la absorción de triptófano y excesiva pérdida urinaria, siendo uno de sus productos de metabolismo la niacina.

La cistinuria (OMIM 220100-600918), aminoaciduria con incidencia 1/7.000, ocasiona excreción urinaria elevada para cistina (dímero de aminoácido cisteína) y aminoácidos dibásicos lisina, arginina y ornitina, debido a una alteración del sistema b⁰⁺, siendo los genes responsables el SLC3A1 (cromosoma 2, 2p16,3-21) para la tipo I y el SLC7A9 (cromosoma 19, 19q12-13,1) para la tipo no I (II y III)⁽⁷⁾. La clínica es de urolitiasis recurrente, debido a que la cistina de la dieta se absorbe como oligopéptido por el cotransportador oligopéptido-1-H⁺, evitando sintomatología de desnutrición proteica.

El síndrome del pañal azul (OMIM 211000) es un defecto del transporte de triptófano en el enterocito, probablemente causado por mutaciones en los transportadores de aminoácidos neutros de la membrana basal de enterocito y túbulo renal LAT2 (SLC7A6) y TAT1 (SLC16A10)⁽²²⁾. La degradación bacteriana del exceso de triptófano supone una producción excesiva de indoles e indicanuria, que por oxidación produce indigotonina o azul índigo⁽⁸⁾. Clínicamente suelen presentar retraso mental, hipercalcemia (con fiebre e irritabilidad), hipercalciuria y nefrocalcinosis.

DEFECTOS DEL TRANSPORTE DE GRASAS

Fisiología del transporte de grasas

Las grasas ingeridas de la dieta sufren una compleja transformación hasta los productos plasmáticos. Comienza la lipólisis con la lipasa lingual y gástrica. Las lecitinas de las sales biliares ayudan a la emulsión y permiten actuar a las principales encimas lipolíticas de las secreciones pancreáticas, lipasa y colipasa pancreática, colesterol-esterasa y fosfolipasa A₂, formando micelas, agregados multimoleculares de 50 nm de diámetro que contienen de 20 a 30 moléculas (ác. biliares, colesterol, fosfolípidos, ác. grasos libres y 2-monoglicéridos), necesitándose una mínima cantidad de sales biliares (con-

centración micelar crítica). Las sales biliares que las rodean tienen una capa hidrófoba y otra hidrófila, que orientan la micela en la fase agua-aceite del duodeno-yeyuno⁽¹⁾. Hay pequeñas estructuras vesiculares libres resultantes de roturas de gotas emulsionadas durante la lipólisis, que se ven en microscopía electrónica en el borde en cepillo, lo que podrían explicar la absorción de triglicéridos en pacientes sin sales biliares.

Las micelas disuelven ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol, pero no triglicéridos, quedando rodeadas de sales biliares y penetrando entre las microvellosidades, manteniendo saturada de ácidos grasos, 2-monoglicéridos, colesterol, fosfolípidos y otros contenidos micelares a la capa acuosa de 40 µm, de ambiente ácido, en el borde en cepillo. Entonces es cuando se liberan los ácidos grasos de las micelas y difunden a través de la membrana apical, salvo los de cadena larga, cuyo transporte es desconocido. Se postuló la existencia de un transportador específico para ácidos grasos de cadena larga dependiente de sodio (FATP4), pero sólo existe en el retículo endoplásmico. En la membrana apical del borde en cepillo y en el hepatocito hay un transportador de colesterol tipo ABC, que utiliza energía del ATP para extraer colesterol absorbido y bombearlo de nuevo a la luz intestinal, absorbiendo el 40% del colesterol y sólo el 5% de ésteres vegetales.

Las rutas metabólicas intracelulares son complejas y en ellas intervienen transportadores. Se conocen varios, PLAG-I (ácidos grasos), PLAG-H (monoglicéridos y lisofosfatidilcolina), PTE-1, PTE-2 (esteroles), FATP4, transporters ABC, MTP (quilomicrones y VLDL), con función establecida y otros en estudio.

Una vez sintetizados los triglicéridos, el colesterol y sus ésteres y los fosfolípidos se almacenan para su salida como quilomicrones y VLDL.

Los quilomicrones son lipoproteínas. Éstas son complejos macromoleculares esféricos formados por lípidos apolares en su interior (colesterol esterificado y triglicéridos), con una capa externa polar que los recubre (fosfolípidos, colesterol libre) y proteínas, las apolipoproteínas. Las otras lipoproteínas son VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia, producto enzimático de VLDL), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y HDL (lipoproteínas de alta densidad)

Abetalipoproteinemia

Concepto y genética

La abetalipoproteinemia (OMIM 200100) o síndrome de Bassen-Kornzweig es un trastorno autosómico recesivo raro, causado por la mutación en el gen que codifica la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP), necesaria para el acoplamiento y secreción de quilomicrones en el intestino y VLDL en el hígado. Se encuentran niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos muy bajos, con ausencia total de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (Apo B), quilomicrones, VLDL y LDL.

La MPT⁽²³⁾ es un heterodímero compuesto por una proteína multifuncional, la PDI (*protein disulfide isomerasa*) de 55 kDa, y una subunidad de 97 kDa. La mayoría de las

mutaciones se han relacionado con el gen que codifica esta subunidad de 97 kDa, en el cromosoma 4q22-q24.

El componente proteico de la Apo B-100 sintetizada en el retículo endoplásmico del hepatocito y de la Apo B-48 en el del enterocito, necesitan la MPT para iniciar la formación de las lipoproteínas. Ésta mueve colesterol y triglicéridos al lumen del retículo y los transfiere a la recién formada Apo B ("lipidación"), formando VLDL en hígado y quilomicrones en intestino. Después son transportadas al aparato de Golgi y secretadas por exocitosis a la circulación⁽²³⁾. En la abetalipoproteinemia la MPT es defectuosa y no se forman ni Apo B ni lipoproteínas y se acumulan lípidos en el retículo endoplásmico.

Clínica

En el primer mes de vida, los lactantes homocigotos desarrollan vómitos, diarrea con esteatorrea y distensión abdominal, que conduce a retraso del crecimiento a pesar de una correcta alimentación. Con la edad mejora parcialmente la sintomatología digestiva por la aversión a las grasas. La enfermedad progresa y se inicia en pocos años clínica neurológica, con lento desarrollo intelectual, pérdida de reflejos osteotendinosos profundos, neuropatía periférica y degeneración espinocerebelosa sobre la tercera década de la vida. Inicia en la adolescencia clínica ocular, con retinitis pigmentaria hasta ceguera virtual. Rara vez desarrollan miocardiopatía y arritmias^(7,23).

Los padres de los pacientes homocigotos, heterocigotos obligados, están asintomáticos con lípidos séricos y Apo B normales.

Diagnóstico

Algunos pacientes presentan anemia leve, trombocitopenia y citólisis hepática. En el frotis periférico hay acantocitos, fruto de acúmulos de lipoproteínas en la membrana plasmática de los eritrocitos. El hallazgo típico de laboratorio es la ausencia en plasma de Apo B y lipoproteínas que la contienen (quilomicrones, LDL, VLDL), con triglicéridos < 10mg/dl y colesterol 25-40 mg/dl. La mayoría de las manifestaciones clínicas son debidas a defectos de absorción y transporte de vitaminas liposolubles, siendo los síntomas neurológicos resultado del grave déficit de vitamina E, dependiente de VLDL para salir del hepatocito y ser transportada a través de LDL a tejidos periféricos y entregada a través de su receptor. Deben también ser monitorizadas las vitaminas A y K, por darse déficit moderados.

El aspecto intestinal en la endoscopia digestiva alta es de mucosa duodenal blanquecina-amarillenta. En la anatomía patológica se visualizan células epiteliales mucosas cargadas con gotas de lípidos, con submucosa y lámina propia sin ellos⁽²⁴⁾. Se puede confirmar por microscopia electrónica, con la presencia de gotas de grasa en el citoplasma del enterocito.

Tratamiento

Restricción estricta de ácidos grasos de cadena larga a 10-15 g/día, suplementación con MCT (triglicéridos de cadena media), con ácido linoleico y con vitaminas A, D, E y K (bajo monitorización). Se recomiendan dosis altas, de 100 a 300

mg/kg/día de vitamina E, 10.000 a 25.000 UI/día de vitamina A y vitamina K según protrombina⁽²³⁾.

Es importante iniciar el tratamiento de forma precoz, para evitar el desarrollo de secuelas neurológicas, y la supervisión rigurosa de la dieta por especialistas en nutrición.

Hipobetalipoproteinemia

Concepto y genética

La hipobetalipoproteinemia familiar (OMIM 107730) es un trastorno genético autosómico codominante producido por mutaciones en los dos alelos del gen que codifica la Apo B (cromosoma 2p24), habiendo sido descritas 55 mutaciones del gen, muchas de ellas relacionadas con la enfermedad. Las formas truncadas de Apo B⁽²³⁾ son por aparición de un codón *stop* precoz que impide la traslación de la proteína completa, o por alteración de la iniciación proteica, o por afectación de secuencias reguladoras o del péptido señal, o por la mutación R463W que produce retención de la proteína en el retículo endoplásmico.

La hipobetalipoproteinemia por un solo alelo mutante, los heterocigotos, pueden ser asintomáticos o presentar mínima clínica, con niveles séricos de LDL y Apo B disminuidos al 25-40% del valor normal, fenómeno que puede protegerles frente a la aterosclerosis.

Clínica. Diagnóstico

La expresión fenotípica de los homocigotos con hipobetalipoproteinemia familiar y los homocigotos con abetalipoproteinemia es idéntica^(7,23), por lo que las manifestaciones clínicas son iguales a las descritas en el apartado clínica de abetalipoproteinemia.

Los heterocigotos son asintomáticos, o presentan mínima disminución de reflejos osteotendinosos profundos (por malabsorción de vitamina E), acantocitosis y, ocasionalmente, esteatorrea. Los pacientes se diagnostican en un cribado rutinario de lípidos plasmáticos, cuando se detectan niveles de colesterol, LDL y apolipoproteína B por debajo del percentil 5, 150 mg/dl, 70 mg/dl y 50 mg/dl, respectivamente⁽²⁵⁾.

Las causas secundarias más frecuentes de hipobetalipoproteinemia son dietas vegetarianas, esteatosis hepática, malabsorción intestinal en pancreatitis crónica, hepatopatías crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, linfangiectasia intestinal, alcoholismo crónico, malnutrición e hipertiroidismo.

Tratamiento

Los pacientes homocigotos se tratan como se ha descrito en el apartado del tratamiento de la abetalipoproteinemia.

Para prevenir las manifestaciones neurológicas en pacientes heterocigotos de larga evolución con valores muy bajos de lípidos, se recomienda administrar dosis moderadas de vitamina E.

Enfermedad por retención de quilomicrones

Concepto y genética

La enfermedad por retención de quilomicrones (OMIM 246700), también llamada enfermedad de Andersen, es un

trastorno autosómico recesivo debido a un defecto en la secreción de quilomicrones a través de la membrana basolateral del enterocito, con ausencia de niveles plasmáticos postprandiales.

Jones y cols.⁽²⁶⁾ han identificado ocho mutaciones en el gen SARA2, cromosoma 5q31.1, el cual codifica a una familia de proteínas llamadas SAR1 que inicia el transporte intracelular de proteínas en COPII (vesículas transportadoras del retículo endoplásmico al aparato de Golgi). Los quilomicrones son reclutados selectivamente por las vesículas COPII para ser después secretados. En la enfermedad por retención de quilomicrones se ha comprobado por microscopía electrónica un bloqueo en la secreción de quilomicrones desde el retículo endoplásmico al Golgi.

El síndrome de Marinesco-Sjögren, clínicamente muy similar, tiene su mutación genética en el gen SIL1⁽²⁷⁾.

Clínica

Los lactantes descritos presentan diarrea por malabsorción de grasas, con esteatorrea, retraso ponderal, y síntomas neurológicos y oculares similares a los hallados en la abetalipoproteinemia, pero pueden llegar a la adolescencia asintomáticos e iniciar en ese momento clínica neurológica con menor expresividad a la descrita en la abetalipoproteinemia⁽⁷⁾. Debido al acúmulo de lípidos en los enterocitos a veces sufren diarrea con malabsorción de carbohidratos o aminoácidos, que mejorará al restringir las grasas de la dieta.

Tratamiento

Al igual que en las enfermedades anteriores, restricción de grasas y aportes de vitamina E.

Otros defectos del transporte de las grasas

La sitosterolemia (OMIM 210250) es una rara enfermedad caracterizada por el desarrollo de aterosclerosis, enfermedad coronaria precoz, con colesterol y triglicéridos plasmáticos normales o ligeramente elevados, xantomas tendinosos y tuberosos (muy característicos de la palma de la mano), antes de los 10 años, xantelasma y arco corneal. Se produce por absorción de esteroides vegetales (fitoesterol, siendo el principal el sitosterol) de origen dietético, debido a una mutación de los genes (cromosoma 2p21) que codifican las proteínas ABCG5 y ABCG8, que forman un transportador ABC (*ATP-binding cassette transporter*) de ésteres vegetales existente en la membrana del ribete en cepillo del enterocito y en el hepatocito⁽²⁸⁾.

La enfermedad de Tangier (OMIM 205400) es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por ausencia de HDL (menores de 10 mg/dL en plasma) y por la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos de las amígdalas, timo, ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, tubo digestivo y tejido nervioso. Se cree que su mecanismo molecular puede ser debido a una mutación en el gen que codifica la proteína transportadora ABCD1, en el cromosoma 9q31, y le nombraron CERF (*Cholesterol-efflux regulatory proteins*), implicada en el transporte de colesterol del interior celular a través de la membrana, al exterior, cediéndolo a las HDL⁽²⁹⁾. La

otra teoría sería el consumo de las HDL por los macrófagos, que captan e internan, pero en vez de secretarlo lo degradan en los lisosomas. Clínicamente presentan amígdalas amarillo-naranjas (80%), hepatoesplenomegalia, neuropatía periférica, diarrea sin esteatorrea y manchas amarillo-naranja en la mucosa del colon⁽²⁴⁾.

DEFECTOS DEL TRANSPORTE DE ÁCIDOS BILIARES

Malabsorción primaria de ácidos biliares

Fisiología

La absorción de las grasas de la dieta se completa en el yeyuno y la de los ácidos biliares en los enterocitos del íleon, atravesando la membrana plasmática del borde en cepillo por difusión simple o a través del transportador apical de ácido biliar sodio dependiente, ASBT (*apical sodium co-dependent bile acid transporter*), codificado por el gen SLC10A2, cromosoma 13q33^(1,30). El gradiente interno de sodio es mantenido por la bomba sodio-potasio-ATPasa basolateral, favoreciendo el transporte activo. Este transportador vehiculiza a nivel apical ileal todos los ácidos biliares, preferentemente los trihidroxilo y los conjugados. Los desconjugados y deshidroxilados se transportan por difusión simple. Una vez absorbidos, salen por el sistema porta hacia los hepatocitos para ser reprocesados. Existe un transportador de taurocolato sodio dependiente en el hepatocito, el NTCP (gen SLC10A1), muy relacionado aminoácida y estructuralmente con el ASBT, que transporta ácido taurocólico a través de la membrana basolateral del hepatocito.

Concepto y genética

La malabsorción primaria de ácidos biliares (OMIM 601295) es una rara enfermedad autosómica recesiva, debida a una mutación en el gen que codifica la ASBT, que produce alteración en la reabsorción de ácidos biliares a nivel ileal.

Oelkers y cols.⁽³⁰⁾ encontraron cuatro polimorfismos en estos pacientes: A171S, que no afecta al transporte (polimorfismo benigno); L243P, que altera drásticamente la estructura y produce importante disfunción; T262M, que dificulta sobre todo el transporte de taurocolato y P290S, alelo simple en un enfermo con Crohn. Concluyeron que la herencia de dos alelos que codifiquen el SLC10A2 puede provocar malabsorción primaria de ácidos biliares.

Sin embargo, las mutaciones del gen SLC10A2 y de los receptores nucleares FXR y PPAR α , reguladores de ASBT, no se encuentran en la mayoría de los pacientes adultos con malabsorción idiopática de ácidos biliares, incluso en estudios familiares de tres generaciones consecutivas⁽³¹⁾, por lo que habrá que buscar otras explicaciones para la malabsorción no infantil, como alteraciones de la motilidad intestinal, que disminuyen el tiempo de contacto y por tanto de absorción.

Clínica. Diagnóstico

Los lactantes presentan diarrea grave refractaria tipo secretor, que aumenta tras ingesta de grasas, con esteatorrea y retraso del crecimiento. Los niveles plasmáticos de LDL son

bajos y la biopsia intestinal, normal⁽³⁰⁾. Se confirma la malabsorción administrando un análogo sintético de ácido taurocólico, test SeHCAT (*Se-homocholeic acid taurine*)⁽³¹⁾.

Tratamiento

Para disminuir el efecto catártico de los ácidos biliares debe disminuirse el consumo de grasas y utilizar colestiramina⁽⁷⁾, resina polimérica secuestradora de ácidos biliares.

DEFECTOS DEL TRANSPORTE DE ELECTROLITOS

Clorodiarrea congénita

Definición y genética

La clorodiarrea congénita (OMIM 214700) es un raro trastorno autosómico recesivo de comienzo neonatal, caracterizado por diarrea secretora con alto contenido en cloro, debido a disfunción en el intercambiador sodio independiente Cl⁻/HCO₃⁻ de la membrana apical ileocolónica. En condiciones normales este transportador secreta bicarbonato a la luz intestinal e introduce cloro en la célula.

Fue descrita por primera vez por Gamble y Darrow en 1945, refiriendo un lactante con alcalosis congénita y diarrea acuosa. Posteriormente Holmberg y cols., en 1975, estudiaron la fisiopatología y sus formas clínicas.

Actualmente se conocen 260 casos con mayor incidencia en Finlandia, Polonia, Arabia Saudí y Kuwait. La alteración se produce por al menos 30 mutaciones en el gen que codifica el transportador, el SLC26A3 (familia de portadores de soluto 26, gen del miembro 3) en el cromosoma 7q31, siendo las más frecuentes la Val317del en el 98% de los finlandeses, la I675-676ins en polacos y la Gly187X en Oriente Medio^(32,33). No se ha demostrado correlación genotipo-fenotipo. La expresión extraintestinal del gen se ha encontrado en glándulas del sudor y vesículas seminales⁽³²⁾.

Clínica

Las ecografías prenatales presentan dilatación de asas fetales y grave polihidramnios, que puede provocar un parto prematuro. A los pocos días aparece distensión abdominal, diarrea secretora grave con deshidratación secundaria grave, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia, alcalosis metabólica y ausencia de cloro urinario^(32,33). Otra forma de presentación es la ausencia de eliminación de meconio y los neonatos tienen el abdomen distendido con asas dilatadas y niveles hidroaéreos, con ascitis frecuentemente, confundiendo el diagnóstico con atresia/obstrucción intestinal baja o con Hirschsprung. Se han descrito casos de vólvulo intestinal asociado.

Los niños mayores y los adultos bien controlados sufren frecuentes deposiciones, de poca consistencia y en un tercio de los casos acompañado de incontinencia⁽³²⁾.

Sin tratamiento suelen fallecer antes del primer año de vida, aunque están descritos casos de supervivencia con gran variabilidad clínica, diarrea crónica, retraso del crecimiento, nefropatía crónica hasta fracaso renal, gota, retraso psicomotor y mental.

Como manifestaciones extraintestinales se puede dar infertilidad masculina, espermatoceles, aumento de inciden-

cia de neoplasias gastrointestinales, alteraciones dentales, enfermedad renal, hiperuricemia, enfermedad inflamatoria intestinal y hernia inguinal⁽³²⁾.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica se debe realizar cuantificación de electrolitos en materia fecal, evitando la contaminación con orina. El cloro es siempre > 90 mmol/L y su valor supera la suma de los cationes Na⁺ y K⁺, con niveles de HCO₃ bajos⁽⁷⁾. La hipocloremia es marcada y la ausencia de cloruria habitual. Durante el primer año de vida hay que vigilar con frecuencia el estado hidroelectrolítico. El diagnóstico se confirma con análisis del ADN. La mutación hallada no se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento

Debido a que el tratamiento etiológico no es posible, deben reemplazarse de forma continua las pérdidas de cloro, sodio, potasio y agua, utilizando terapia sustitutiva, combinando ClNa y ClK (proporción 2:1), en dosis de cloruro entre 6 y 8 mmol/kg/día en recién nacidos y 4 mmol/kg/día en niños mayores. Cuando sólo se realizaba con ClK, los pacientes sufrían retraso del crecimiento y mayores complicaciones a largo plazo.

Se han utilizado otras maniobras para reducir la diarrea. La colestiramina reduce el volumen de heces, pero su efecto desaparece en 2-4 semanas. El omeprazol ha tenido buenos resultados sólo en un paciente adulto. Recientemente se ha utilizado butirato, que podría incrementar la absorción de agua y electrolitos en el epitelio intestinal⁽³²⁾.

Sodioidiarrea congénita

La sodioidiarrea congénita (OMIM 270420) es un trastorno muy infrecuente autosómico recesivo caracterizado por polihidramnios, diarrea secretora de debut neonatal con sodio fecal entre 98 y 190 mmol/L, hiponatremia, acidosis metabólica y baja concentración de sodio urinario, debido a una alteración en el intercambiador Na⁺/H⁺ del borde en cepillo⁽³⁴⁾. Se ha asociado a atresia de coanas. El tratamiento consiste en corregir los trastornos hidroelectrolíticos.

Palabras clave

Malabsorción glucosa-galactosa; Síndrome de Fanconi-Bickel; Malabsorción de fructosa; Lisinuria con intolerancia a las proteínas; Iminoglicinuria; Enf de Hartnup; Cistinuria; síndrome del pañal azul; Abetalipoproteinemia; Hipobetalipoproteinemia; Enfermedad de Andersen; Sitosterolemia; Enf de Tangier; Malabsorción primaria de ácidos biliares; Clorodiarrea congénita; Sodioidiarrea congénita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy MN, Koeppe BM, Stanton BA. Digestión y absorción. En: Matthew N. Levy, Bruce M. Koeppe, Bruce A. Stanton, eds. *Berne y Levy. Fisiología*. 4ª edición. Elsevier España, 2006. p. 473-494.
2. Word IS, Trayhurn P. Glucosa transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003;89:3-9.

3. Pascual JM. Glucose transport hereditary diseases. *Med Clin* 2006;127(18):709-14.
4. Farrel JJ. Digestión y absorción de nutrientes y vitaminas. En Feldman, Friedman, Sleisenger, eds. *Sleisenger & Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 7ª edición. Buenos Aires. Panamericana 2004. p. 1824-62.
5. Wriqth EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys*. 2002;36:115-21.
6. Wriqth EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Inter Med* 2007;261(1):32-43.
7. Martín MG, Wright EM. Congenital Intestinal Transport Defects. En: Walter, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Fourth Edition. United States. BC Decker 2004. p. 898-921.
8. Argüelles Martín F, Ramírez Gurruchaga F. Defectos selectivos de absorción intestinal. Hidratos de carbono, proteínas y grasas. Edita Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1ª edición. Madrid. Editorial Ergon. 2004. p.141-147.
9. Martín MG, Turk E, Kerner C, Zabel B, Wirth S, Wright EM. Prenatal identification of a heterozygous status in two fetuses at risk for glucose-galactose malabsorption. *Prenat Diagn*. 1996;16(5):458-62.
10. Santer, R, Schneppenheim, R, Dombrowski, A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 1997; 17:324.
11. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi –Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2002; 2:213.
12. Wasserman D, Hoekstra HJ, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J et al. Molecular Analysis of the Fructose Transporter Gene (GLUT5) in Isolated Fructose Malabsorption. *J Clin Invest* 1996;98:2398-2402.
13. Matosin-Matekalo M, Mesonero JE, Thibaut J, Laroche TJ, Lacasa M, Brot-Laroche E. Glucose and thyroid hormone co-regulate the expression of the intestinal fructose transporter GLUT5. *Biochem J* 1999;339:233-239.
14. Helliwell PA, Richardson M, Affleck J, Kellett GL. Stimulation of fructose transport across the intestinal brush-border membrane by PMA is mediated by GLUT2 and dynamically regulated by protein kinase C. *Biochem J*. 2000;350:149-54.
15. Veereman-Wauters G, Tamini J. Diarrhea. En: Robert Wyllie, Jeffrey S. Hyams, eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Third edition. Netherlands. Saunders Elsevier 2006. p.151-167.
16. Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(6):1348-53.
17. Aldámiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F. Lisinuria con intolerancia a las proteínas. En: Pablo Sanjurjo, Antonio Baldellou, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª edición. Madrid. Editorial Ergon 2006. p. 743-50.
18. Sperandeo MP, Paladino S, Maiuri L, Maroupulos D, Zurzolo Ch, Tagliatalata M et al. A γ -LAT-1 mutant protein interferes with γ -LAT2 activity: implications for the molecular pathogenesis of lysinuric protein intolerance. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(5):628-34.
19. Sebastio G, Fecarotta S, Sperandeo MP. Lysinuric Protein Intolerance. *GeneReviews*. December 21, 2006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gene.chapter.lpi>
20. Tanner LM, Nántö-Salonen K, Venetoklis J, Kotilainen S, Niinikoski H, Huoponen K et al. Nutrient intake in lysinuric protein intolerance. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(5):716-21.
21. Bröer A, Cavanaugh Ja, Rasko Je, Bröer S. The molecular basis of neutral aminoacidurias. *Pflügers Arch*. 2006;451(4):511-7.
22. Park SY, Kim Jk, Kim IJ, Choi BK, Jung KY, Lee S et al. Reabsorption of neutral amino acids mediated by amino acid transporter LAT2 and TAT1 in the basolateral membrane of proximal tubule. *Arch Pharm Res*. 2005;28(4):421-32.
23. Singh VN, Citkowitz E. Low LDL Cholesterol (Hypobetalipoproteinemia). Nov 2006. En: EMedicine from WebMD. <http://www.emedicine.com/med/TOPIC1117.HTM>
24. Kim DD, Ryan JC. Manifestaciones gastrointestinales de las enfermedades sistémicas. En: Feldman, Friedman, Sleisenger, eds. *Sleisenger & Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 7ª edición. Buenos Aires. Panamericana 2004. P. 543-574.
25. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: A review. *J Lipid Res*. 2003;44(5):878-83.
26. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet*. 2003;34:29-31.
27. Annesi G, Aguglia U, Tarantino P, Annesi F, De Marco EV, Civitelli D et al. SIL1 and SARA2 mutations in Marinesco-Sjögren and chylomicron retention diseases. *Clin Genet*. 2007;71:288-9.
28. Steiner RD, Campbell P. Sitosterolemia. Sep 2007. En: Medicine from WebMD. <http://www.emedicine.com/ped/TOPIC2110.HTM>
29. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, Van Dam M et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*. 1999;22(4):336-45.
30. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson PA. Primary Bile Acid Malabsorption Caused by Mutations in the Ileal Sodium-dependent Bile Acid Transporter Gene (SLC10A2). *J Clin Invest*. 1997;99(8):1880-7.
31. Montagnani M, Abrahamsson A, Gälman C, Eggertsen G, Marschall H, Ravaioli E et al. Analysis of ileal sodium/bile acid cotransporter and related nuclear receptor genes in a family with multiple cases of idiopathic bile malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12(47):7710-4.
32. Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormälä T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:369-75.
33. Mäkelä S, Kere J, Holmberg C, Höglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat*. 2002;20:425-38.
34. Müller T, Wijmenga C, Phillips AD, Janecke A, Houwen RH, Fischer H et al. Congenital sodium diarrhea is an autosomal recessive disorder of sodium/proton exchange but unrelated to known candidate genes. *Gastroenterology*. 2000;119:1506-13.

3.2.2.4 Otros trastornos selectivos de absorción intestinal

C. García Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Para una nutrición adecuada se precisan múltiples sustancias, que deben ser aportadas en la alimentación, pueden ser energéticas y no energéticas; entre estas últimas se encuentran los minerales. Hay más de 60 minerales en el cuerpo, que no tienen función nutritiva, pero sí forman parte de enzimas, vitaminas..., por lo que su deficiencia puede producir patología y algunos, en su exceso, toxicidad⁽¹⁾.

Hoy se sabe que hay una serie de elementos químicos que son imprescindibles para un correcto desarrollo; según la cantidad de elemento que se encuentre en el cuerpo humano, se denominan microelementos y oligoelementos o elementos traza.

Los elementos traza son aportados al cuerpo humano a través de la alimentación, variando el tipo y la cantidad dependiendo de si se encuentran en la tierra en que son cultivados los productos alimenticios que forman parte de la dieta, o a través de los animales que los han ingerido.

Si bien influye en la absorción de estas sustancias el estado en que se encuentre el funcionamiento del aparato digestivo (mucosa intestinal, longitud del intestino, pH...), la presencia o ausencia de medios de transporte de estas sustancias, niveles de las mismas en la luz intestinal, inhibidores o potenciadores de la absorción, etc.

ELEMENTOS TRAZA

Los elementos traza son aquellos que están presentes en el organismo en cantidades inferiores al 0,005% o <0,01% del peso corporal total^(2,3). Se consideran elementos traza aquellos que desempeñan un papel fisiológico fundamental⁽⁴⁾.

Son elementos traza varios minerales: hierro, cinc, cobre, manganeso, níquel, cobalto, molibdeno, selenio, cromo, yodo, flúor, estaño, litio, boro, silicio, vanadio y arsénico⁽¹⁾. De éstos el hierro, cinc, yodo, cobre, cromo, selenio, molibdeno, manganeso y flúor, son los llamados elementos traza, el resto se denominan elementos ultra traza.

El cromo, cobre, yodo, manganeso, molibdeno, selenio y cinc, son micronutrientes esenciales involucrados en múltiples procesos metabólicos y actividades enzimáticas e inmunológicas⁽⁵⁾. Se conocen los efectos del déficit y del exceso de algunos de estos elementos en el cuerpo humano.

Cada elemento traza tiene sus características de funcionamiento y metabolismo, por lo que la clínica que presentan estas sustancias, tanto por exceso como por defecto, hace más problemática la diferenciación entre unos y otros. Ade-

más, la sintomatología puede tardar en aparecer. La deficiencia de ciertos elementos traza, como hierro, yodo o cinc, provoca una sintomatología más específica y temprana⁽¹⁾.

Tanto una encuesta nutricional como una historia clínica y la exploración física pueden ayudar en el diagnóstico de déficit de algún elemento traza.

Hay situaciones especiales en las que los requerimientos de los elementos traza pueden estar aumentados o, por el contrario, ser susceptibles de intoxicación (prematuridad, lactante, embarazo, lactancia, enfermedad inflamatoria intestinal y desnutrición)⁽⁶⁾.

Cinc

El cinc es un elemento que está presente en más de 70 enzimas, entre las que destacan aldolasas, deshidrogenadas, peptidasas, colagenasas, fosfatasa alcalina. Es un componente fundamental de la ADN polimerasa, transcriptasa reversa, RNA sintetasa, RNA polimerasa y del factor elongador de la cadena proteica. Es también importante en el mantenimiento de la integridad celular del endotelio vascular, y tiene funciones metabólicas de gran importancia: catalítica (en forma de metaloenzimas), estructural (proteínas que contienen cinc ligadas al ADN) y reguladora (regulación de algunos genes)^(1,2). Participa en el metabolismo energético, por lo que es fundamental para la adición de proteínas, lípidos y carbohidratos a los tejidos⁽⁵⁾.

Actúa sobre el crecimiento (participa en la actividad de la hormona del crecimiento), la inmunidad (división y multiplicación celular) y la cicatrización, pero también sobre el desarrollo psicomotor, en la regulación de la composición corporal (la deficiencia nutricional de cinc favorece un mayor depósito de tejido adiposo en vez de masa magra) y en la regulación del apetito (la deficiencia de cinc se acompaña de una disminución en el consumo de alimentos)⁽⁷⁾.

La síntesis proteica depende de numerosas enzimas que contienen cinc. El sistema inmunológico, la piel y el tubo digestivo, poseen un elevado ritmo de síntesis proteica y su déficit repercute en las funciones de los mismos⁽⁸⁾. El cinc también participa en la síntesis y degradación de los hidratos de carbono, de los lípidos y de los ácidos nucleicos⁽⁴⁾. Al actuar como cofactor de más de 200 enzimas y formar parte de numerosas proteínas (*cinc-finger*), su deficiencia ocasiona multitud de manifestaciones clínicas, que varían de leves a graves.

Más de la mitad del cinc en el cuerpo humano se encuentra depositado principalmente en el músculo esquelético,

una tercera parte en el hueso, y también se deposita en el hígado y en el riñón⁽⁷⁾.

La absorción del cinc se produce preferentemente en el yeyuno, y posiblemente una parte en el colon, mediante dos procesos; un transporte activo saturable y otro pasivo no saturable^(1,4,9). Algunas sustancias interfieren en su absorción; el hierro, el ácido fólico, la presencia de cantidades elevadas de fitatos en la alimentación, dietas ricas en calcio y el fósforo⁽¹⁾. Las fuentes más importantes de cinc se encuentran en la carne, el pescado (ostras), los mariscos y la leche. Otras menos importantes están en los cereales y en las legumbres^(1,2,9).

Las necesidades de cinc varían con la edad, desde 3-4 mg/día en los niños más pequeños hasta los 9-14 mg/día en los adolescentes⁽¹⁾. Hay deficiencia de cinc cuando existe disminución en sus depósitos en el nacimiento (prematuridad, bajo peso al nacer), disminución del aporte (dietas vegetarianas, exceso de fibra en la alimentación, infecciones intestinales por protozoos o helmintos), absorción disminuida (resección gástrica, intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, atresia biliar o pancreática o acrodermatitis enteropática). El hierro, fitatos, fibras, oxalatos, tanatos y fosfatos disminuyen su absorción. El aumento de las necesidades de Zn tiene lugar durante el crecimiento, embarazo, en situación de anemia o estados post-catabólicos o por pérdidas aumentadas (enteropatías, estados catabólicos, pérdidas crónicas de sangre y dermatosis exfoliativa)^(1,2,7).

Se consideran valores normales: 9-22 $\mu\text{mol/L}$ (11-17,6 $\mu\text{mol/mL}$)^(1,7).

El déficit de cinc se produce fundamentalmente en personas que ingieren poca cantidad de proteínas de origen animal y con abuso de consumo de vegetales (dietas ovo-lacto-vegetarianas), algunas parasitosis (esquistosomiasis, giardiasis, amebiasis), cuadros de malabsorción intestinal, neuropatías crónicas y dermatitis extensas^(1,7). Éste puede manifestarse de muy diversas maneras: dermatitis periorificiales y de superficies de extensión, gingivostomatitis, glositis, anorexia, pérdida de peso, pica, deposiciones blandas, alteración del gusto y del olfato, disartria, alteración del carácter, temblor, irritabilidad, ataxia cerebelosa, letargia mental, déficit del desarrollo intelectual, distrofia ungueal, blefaritis, fotofobia, ceguera nocturna, afectación del sistema inmunitario, linfopenia, atrofia linfoide, defectos en la función de linfocitos T y B y alteración de la fagocitosis, reducción de la actividad de la timulina y de múltiples citocinas (interleucinas 1, 2, 3, 4, 6, interferones alfa y gamma, y del factor de necrosis tumoral alfa), acrodermatitis enteropática (con alteraciones dérmicas periorificiales en boca y ano, diarrea de repetición y alteraciones inmunitarias), anemia de células falciformes, retraso en la maduración sexual y, en el hombre, hipogonadismo e hipoespermia, esterilidad y feminización. Durante el embarazo puede provocar numerosas lesiones, alteraciones esqueléticas, abortos, prematuridad y defectos en el desarrollo del tubo neural. También se pueden producir alteraciones en el crecimiento del lactante en casos de deficiencia en la ingesta de cinc^(1,2,7,8,9).

La sobredosificación o sobreingesta de cinc es rara y difícilmente produce sintomatología, siendo las más frecuentes

la diarrea y los vómitos, una anemia sideroblástica, disminución de la actividad ferroxidasa sérica de la ceruloplasmina y depresión del sistema inmunológico. También puede interferir en la absorción de otros minerales (cobre y hierro). Se ha descrito una nueva alteración genético-metabólica con hipercincemia unida a hipercalprotectinemia, que se manifiesta con infecciones recurrentes, hepatoesplenomegalia, anemia y evidencia de inflamación sistémica. Hay descrita también una hipercincemia familiar sin alteraciones clínicas⁽⁷⁾.

Cobre

Interviene en la mineralización ósea, la formación de mielina, la protección antioxidante, el metabolismo de las catecolaminas, la función inmunitaria, la regulación del metabolismo de la glucosa y del colesterol, la actividad antiinflamatoria y en la coagulación⁽¹⁾.

Forma parte de varias enzimas: citocromo C-oxidasa (componente esencial de la cadena respiratoria mitocondrial), tirosin oxidasa (clave en la biosíntesis de la melanina), superóxido dismutasa citosólica (implicada en el sistema de defensa antioxidante celular), lisil oxidasa (enzima clave en la maduración del colágeno), ceruloplasmina (proteína fundamental para el transporte del cobre, e implicada también en la oxidación del hierro para que pueda ser captado por la transferrina), dopamina B-oxidasa (que cataliza la síntesis de dopamina), monoamin oxidasa (fundamental en el catabolismo de la histamina y de otras moléculas relacionadas), y otras como la prolina hidroxilasa y tiol oxidasa^(1,4,5).

En el cuerpo humano el 60-70% se encuentra unido a la ceruloplasmina, un 15-20% a la albúmina, un 10% como transcupreína y otra pequeña parte a otras sustancias⁽¹⁾. Cuanto menor es el aporte exógeno mayor es la absorción⁽¹⁾. Su lugar de almacenamiento es el hígado.

La absorción de cobre está influenciada por el aporte de cinc, el hierro, el molibdeno, la fructosa y la vitamina C en la dieta. Se produce en el estómago y en los tramos altos del intestino delgado^(1,4,8,11) (duodeno y yeyuno) y está favorecida por las proteínas animales, la leche humana y la histidina; mientras que la leche de vaca, los fitatos, la fructosa, el ácido ascórbico, cinc, hierro, níquel y molibdeno la dificultan. El proceso de absorción parece estar regulado por las necesidades de metalotioneína^(1,4,7-10).

Los alimentos ricos en cobre son los crustáceos, las vísceras, el pescado, el cacao, las legumbres, el trigo, la avena, las verduras, las patatas, los frutos secos y el buey. El agua de bebida puede ser una fuente no despreciable de cobre si discurre por tuberías de este metal^(1,2,4,8).

La deficiencia de cobre aparece en síndromes malabsortivos, como la enfermedad celíaca, esprue tropical y no tropical, fibrosis quística o intestino corto. También se produce un déficit de cobre al aumentar las pérdidas (diarreas prolongadas, pérdidas biliares aumentadas, resecciones intestinales y fistulas intestinales), en lactantes alimentados de manera exclusiva con leche de vaca^(4,7) y en niños con síndrome nefrótico. Se manifiesta clínicamente por alteraciones óseas (fracturas, metáfisis en forma de copa),

retraso en el crecimiento, hipopigmentación de piel y cabello, hipoproteinemia, hipercolesterolemia, edemas, hipotonía, ataxia, palidez, anomalías vasculares (tortuosidades y aneurismas), neutropenia, alteración de la inmunidad celular y la humoral, retraso psicomotor, anemia hipocrómica, diarrea, anomalías neurológicas, niveles bajos de ceruloplasmina y cobre^(1,2,8). Hay dos enfermedades asociadas a alteraciones en el metabolismo del cobre, que son la enfermedad de Menkes (absorción muy disminuida) y la enfermedad de Wilson o hepatopatía lenticular, en la que se da una síntesis inadecuada de ceruloplasmina, motivo por el cual el cobre absorbido se deposita en el hígado (donde se observa un exceso de cobre en la biopsia hepática y núcleos de la base del cerebro), con cifras bajas de cobre y ceruloplasmina y elevación de las cifras de cobre eliminado por la orina^(1,4,7,9,11).

Las necesidades diarias de cobre oscilan entre 200 µg del recién nacido y 900 µg para el adolescente, pero éstas aumentan en el embarazo, en fases de recuperación nutricional de niños desnutridos, prematuridad y alimentación a base de leche de vaca^(1,4,7). Un excesivo aporte de cobre puede llegar a producir cirrosis e insuficiencia hepática aguda.

Cromo

Participa en numerosas reacciones metabólicas potenciando la acción de la insulina, en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Se encuentra en los ácidos nucleicos, el núcleo caudado y la sustancia gris^(1,2,5).

Se absorbe en el intestino delgado⁽²⁾. Se encuentra ampliamente distribuido por la naturaleza. Carnes, hígado, setas, uvas, patatas, té, café, las especias, los cereales y la levadura de la cerveza, son los alimentos en los que está presente en mayor cantidad^(2,8,9).

Se produce déficit de cromo en casos de malabsorción, malnutrición y en pacientes con nutrición parenteral.

Este déficit produce intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o hipoglucemia, neuropatía periférica, retraso del crecimiento, elevación de los ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos. En algunos individuos puede desencadenar diabetes y enfermedad coronaria^(2,8).

Las necesidades diarias oscilan entre los 0,2 µg/día en los primeros 6 meses y los 25-35 µg/día en los adolescentes^(5,8).

Manganeso

Tiene funciones de antioxidante por la superóxido dismutasa de regulación del metabolismo de macronutrientes al ser cofactor de piruvato carboxilasa, arginasa, fosfofenol piruvato carboxikinasa, acetil-CoA carboxilasa y tirosina sulfotransferasa^(4,5,9).

En el cuerpo humano se encuentra en el hueso, hígado, páncreas y riñón⁽⁸⁾. Es absorbido en el intestino delgado y por los pulmones, pasando al hígado y de allí a la circulación sanguínea unido a la transferrina. Su absorción está inhibida por el hierro no hem, la fibra y el ácido fítico (2,4,7). Los alimentos más ricos en manganeso son los granos de cereales, legumbres, leche, nueces, cacahuetes, coco, verduras, té y café^(1,2,4,8,9).

La falta de manganeso produce retraso del crecimiento, ataxia, falta de mineralización ósea y síntesis de mucopolisacáridos, anomalías en la síntesis de la insulina, malformaciones esqueléticas, trastornos reproductivos y enrojecimiento de la piel del torso superior^(1,2,4).

Los aportes necesarios oscilan entre 0,6 mg/día en el niño pequeño y 10,8 mg/día en el adolescente^(4,8).

La intoxicación se produce por un aumento en la exposición y en vegetarianos estrictos, ocasiona alteración de la conducta, alucinaciones, irritabilidad y lesiones irreversibles del sistema extrapiramidal. Cuando es inhalado en cantidades elevadas (en algunas mineras e industrias) produce alteraciones psiquiátricas^(1,4).

Selenio

Es un componente de enzimas vitales, como la glutatión-peroxidasa, yodotironina y selenioproteína

En el plasma humano se han identificado 2 selenioproteínas (selenioproteína P y W y la glutatión-peroxidasa)^(1,2,4).

Sus funciones son: factor protector de la carcinogénesis y de la arterioesclerosis, interviene en mecanismos inmunitarios, capacitando a los neutrófilos y a los macrófagos para completar la lisis intracelular, por medio de la glutatión-peroxidasa protege frente al daño celular y al tisular por parte de los radicales libres, mediante la yodotironina desyodasa cataliza el paso de T4 a T3, que es la forma más activa de la hormona tiroidea.

Las fuentes de selenio son la carne magra, huevos, pan blanco, pescado, mariscos, vísceras de animales, con una elevada biodisponibilidad. Por el contrario, presentan bajos contenidos en selenio las legumbres, los frutos secos y los cereales^(1,8,9).

Las necesidades para lactantes durante los 6 primeros meses son de 10 µg/día; 15 µg/día durante el 2º semestre de vida, llegando en el adulto a los 200 µg/día^(1,7,8). La absorción se produce en el intestino delgado y parece no estar regulada por ningún mecanismo homeostático^(2,4).

Se han descrito dos enfermedades por déficit de ingesta en el este de China y en la antigua Unión Soviética, la de Keshan (que afecta a mujeres y niños), consistente en una cardiomiopatía que a veces conlleva afectación de páncreas, hígado y diafragma, y la de Kashin-Beck (prevalente en adolescentes), que cursa con osteoartropatía progresiva y que afecta a niños entre 5 y 13 años de ciertas regiones de China y de la antigua Unión Soviética. Otra causa de déficit de selenio es la nutrición parenteral prolongada y los enfermos con estrés oxidativo, como sucede en los pacientes infectados por el VIH. También se ha relacionado el déficit de selenio con anomalías del tubo neural y en la artritis juvenil crónica^(1,2,4,8).

La sintomatología que presentan los pacientes con déficit de selenio son: mialgias, debilidad y pseudoalbinismo⁽⁸⁾. En nuestro medio se puede observar déficit de selenio en niños con fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, en el tratamiento de los errores innatos del metabolismo (fenilcetonuria, enfermedad del jarabe de arce), miopatías y diabetes mellitus⁽²⁾. Este déficit se diagnostica median-

te la actividad de la glutatión-peroxidasa y/o la cifra de selenio en los hematíes^(1,8).

En casos de exceso de selenio la clínica se caracteriza por fatiga, caída del cabello, olor gálico del aliento, elevada prevalencia de caries, lesiones de la piel y anomalías del sistema nervioso central, tales como parestesia, parálisis y hemiplejía⁽⁴⁾.

Yodo

Es fundamental para la formación de hormonas tiroideas (T3 y T4). Sus funciones son las fundamentales correspondientes a la función de las hormonas tiroideas, crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, génesis del calor y regulación del metabolismo basal, así como también a través de las yodoperoxidasas de los neutrófilos en los mecanismos bactericidas^(1,8).

Las fuentes de yodo están en el agua de mar, donde se encuentra en mayor cantidad, de ahí que los pescados, los crustáceos y las algas marinas constituyan una fuente importante de aporte de yodo. También el agua de lluvia, que sirve para aportar yodo a la tierra y a los productos de ésta, que posteriormente pasan a formar parte de los alimentos. El huevo es un alimento también rico en yodo. No obstante, hay que tener en cuenta el tipo de preparación de los alimentos pues, en casos de cocción, se pierde hasta un 60% del yodo y si son preparados a la plancha o fritos se pierde alrededor del 20%. Los lactantes alimentados con leche materna tienen sus necesidades cubiertas. Otro factor importante en el aporte de yodo en la dieta es la utilización de sal yodada (aunque varía su concentración de unos países a otros), que ha ayudado a erradicar la deficiencia de yodo. También se puede utilizar aceite yodado.

Para controlar si el aporte es el adecuado se utiliza la valoración de la excreción urinaria media de 100-200 µg/litro, otro indicador bioquímico del estado nutricional es la utilización de la relación yoduro/creatinina en orina (normal por encima de 43,5 µmol de yodo urinario/µmol de creatinina)^(1,7,9). Los niveles séricos normales de T4 son de 80 µg/mL y T3 1,2 µg/mL⁽⁹⁾.

Las necesidades oscilan entre los 110 µg en el primer año de vida y 150 µg/día en la edad adulta. Estas cantidades se deben incrementar durante el embarazo y la lactancia y en regiones con bocio endémico. En los lactantes que son alimentados con leche materna ésta, en condiciones normales, aporta una cantidad suficiente de yodo^(1,4,7,8,9).

El yodo procedente de los alimentos se absorbe en el intestino delgado. Algunos alimentos contienen sustancias bociógenas (la mandioca, las crucíferas, las aliáceas y la soja). Los grelos, nabos y otras plantas del género *Brassica* son bociógenos, al igual que los flavonoides presentes en los cacahuetes^(4,9).

Prácticamente toda la patología por déficit de yodo es secundaria al déficit de hormonas tiroideas y provoca deficiencia mental, parálisis espástica, sordera, estrabismo, crecimiento intrauterino retardado, cretinismo neurológico y mixedematoso, cardiomegalia, bradicardia, estreñimiento, ictericia y bocio. La deficiencia de yodo en el período neonatal causa defectos mentales reconocidos. Una de las actua-

ciones sanitarias más importantes para la prevención del daño secundario al hipotiroidismo congénito es el cribaje metabólico realizado en el período neonatal a todos los niños con la determinación de TSH después de los dos primeros días de vida. Una vez que se ha instaurado el bocio, el empleo de sal yodada no lo disminuye, aunque sí se normalizan las cifras de las hormonas tiroideas^(1,2,4).

La toxicidad por yodo se produce cuando se superan las aportaciones recomendadas; uno de los mayores problemas es la utilización de desinfectantes yodados, que pueden afectar a la madre durante el parto y/o al recién nacido, debido a la inmadurez de la glándula tiroidea, provocando un hipotiroidismo. Otra causa de malfunción tiroidea es la utilización de contrastes yodados utilizados en las exploraciones radiológicas^(1,2).

Molibdeno

Se encuentra en tres enzimas: la xantina oxidasa deshidrogenada, aldehído oxidasa y la sulfito oxidasa. Su función es catalizar reacciones de óxido-reducción y formar parte de enzimas que intervienen en el metabolismo del ADN. Otra función está asociada a su capacidad de unirse a receptores de hormonas esteroides, actuando como estabilizador de las mismas^(5,8).

Las principales fuentes alimentarias son leguminosas, judías, guisantes, cereales, leche y derivados, verduras, hígado, riñón, nuez y coco.

Las necesidades oscilan entre 2 µg/día en el primer año y 45 µg/día en la adolescencia. La absorción se realiza fundamentalmente en el intestino delgado proximal y el estómago, siendo dificultada la absorción por el cobre y el tungsteno⁽²⁾.

El déficit congénito del cofactor molibdeno es una entidad autosómica recesiva que cursa con graves alteraciones del sistema nervioso central. El déficit adquirido ocasiona intolerancia a los aminoácidos, taquicardia, taquipnea, escotomas centrales, ceguera nocturna, irritabilidad y coma. Este déficit coexiste con el del selenio en la enfermedad de Keshan. En animales de experimentación su déficit ha producido trastornos del metabolismo del ácido úrico^(2,4,8).

Aluminio

Es uno de los elementos más abundantes en la tierra. En el cuerpo humano se encuentra ligado a la transferrina.

Las fuentes son vegetales, agua, tejidos animales, espina-cas, cacao, hojas de té, algunas especias, aditivos alimentarios, utensilios de cocina de aluminio y preparados alcalinos (soluciones de hidróxido de aluminio, que se utilizan como protectores gástricos en diversas enfermedades)^(1,2). La absorción se realiza en el intestino delgado proximal.

Debido a la gran abundancia de aluminio no se ha descrito patología asociada al déficit, pero sí al exceso.

Los niveles elevados de aluminio inhiben las enzimas protectoras de la peroxidación, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, o bien alteran las membranas celulares. Puede producir una encefalopatía en niños pequeños sometidos a diálisis o alimentación parenteral, y afectar también a la fun-

ción hepática. Tiene capacidad para desplazar el calcio produciendo unas lesiones similares al raquitismo, también puede producir anemia, hipertrofia cardíaca (sobre todo del ventrículo izquierdo) e inmunosupresión^(1,2).

Hierro

Es también uno de los elementos más abundantes en la corteza terrestre; forma parte de numerosos minerales y de muchos alimentos, así como de enzimas

En los alimentos se encuentra en dos formas diferentes tipo hem (que forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos y otras hemoproteínas) y tipo no hem (sales inorgánicas de este metal, alimentos de origen vegetal y medicamentos para tratar la deficiencia de hierro).

Como parte de la hemoglobina, es necesario para el transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos y, como parte de la mioglobina, es necesario para almacenar el oxígeno utilizado en la contracción muscular^(1,8).

El hierro en el cuerpo humano se encuentra en diferentes formas y con distintas funciones: proteínas hem (hemoglobina que transporta el oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, y mioglobina, que transporta y almacena el oxígeno en los músculos), enzimas hem (citocromo para el transporte de electrones, citocromo P-450 para la degradación oxidativa de medicamentos y la catalasa para la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno), enzimas no hem (metaloproteínas que actúan en el metabolismo oxidativo); enzimas hierro-dependientes (triptófano-pirolasa para la oxidación del triptófano) y proteínas de transporte y almacenamiento (transferrina para el transporte de hierro y otros minerales, ferritina y hemosiderina como almacenamiento)⁽¹¹⁾.

La anemia ferropénica es la enfermedad por déficit nutricional más frecuente⁽¹¹⁾.

En la absorción del hierro existen factores activadores que estimulan la absorción y factores inhibidores que la disminuyen. Entre los factores activadores están los ácidos ascórbico, cítrico, málico y tartárico, así como el ácido clorhídrico del estómago. Entre los factores inhibidores se encuentran los fitatos y los taninos, que se encuentran en los vegetales, la caseína, las proteínas del suero de la leche, la seroalbúmina bovina y las proteínas de la yema del huevo, una proteína derivada de la soja, los fosfatos y el calcio. En el caso del hierro hem la absorción no se ve dificultada. La absorción se produce en el intestino delgado proximal, mediante un transportador y una proteína fijadora de hierro⁽¹⁰⁾.

Al formar parte de múltiples elementos que se encuentran en el cuerpo humano, las patologías asociadas al mismo son variadas. Una de las manifestaciones más importantes desde el punto de vista nutricional es la anemia, pero en ocasiones se producen otras alteraciones debidas a la disminución del hierro en diferentes tejidos. Si bien, también puede darse una combinación de ambos problemas, de hecho, durante el embarazo se han observado partos prematuros y, en casos muy graves, muerte materna y fetal. Los niños que nacen con déficit de hierro poseen un menor desarrollo intelectual y psicomotor.

Otros

El cobalto es un catalizador de oxidaciones, se encuentra en la vitamina B₁₂ y toda la patología que produce depende de esta vitamina.

El litio es utilizado en trastornos mentales. Su déficit produce alteraciones enzimáticas y reproductivas (aumento de abortos y aumento de la mortalidad postparto).

El silicio tiene un papel estructural en mucopolisacáridos, elastina y colágeno. Se encuentra en la cerveza. Su déficit provoca alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo y del hueso. Su intoxicación se produce por vía inhalatoria ocasionando silicosis.

El vanadio interviene en la peroxidasa tiroidea. Su déficit provoca aumento de abortos, elevación de la creatinina y betalipoproteínas, disminución de la glucemia y deformidades esqueléticas. Es neurotóxico y puede presentar lengua verdosa, calambres y diarrea.

El níquel es también un catalizador de oxidaciones; su inhalación produce inflamación pulmonar crónica, también tiene acción carcinogénica. Su déficit ocasiona retraso del crecimiento y depresión de la hematopoyesis.

El flúor tiene su importancia como preventivo de caries. Su administración no debe ser excesiva para evitar una fluorosis (dientes moteados en los niños, y en los adultos alteraciones óseas, renales y nerviosas).

No se ha descrito en la literatura patología alguna en el niño referida al elemento boro.

VITAMINAS

Las vitaminas son sustancias necesarias para el buen funcionamiento del organismo y deben ser administradas de forma exógena, ya que el cuerpo no las puede producir o las produce en muy escasa cantidad.

Se clasifican en dos grupos: liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (B₁, B₂, B₅, B₆, B₁₂, C, biotina, ácido fólico y niacina).

Las liposolubles están ligadas a los lípidos de los alimentos; de ahí que su absorción esté íntimamente ligada a la absorción de los mismos. Pueden ser almacenadas en el organismo y, en caso de exceso, provocar toxicidad.

Las hidrosolubles no son acumulables, por lo que se precisa un aporte diario de las mismas. Son absorbidas las hidrosolubles por difusión simple pero últimamente se están identificando transportadores de las mismas.

Las vitaminas funcionan como catalizadoras y como grupos prostéticos de las enzimas. Como biocatalizadores, activan la oxidación de los alimentos liberando y utilizando la energía. Hoy, además, se le asignan otras funciones, (antioxidante, inmunológica, sobre el metabolismo lipídico, etc.)⁽²⁾.

Hay situaciones en las que el requerimiento de vitaminas está aumentado, como en las etapas de crecimiento rápido, situaciones de estrés, procesos infecciosos y niños sometidos a dietas restrictivas.

Al igual que con otro tipo de nutrientes, se producen estados de deficiencia por varios motivos: déficit de aporte, malabsorción, mala utilización, incremento de las necesida-

des, aumento de las pérdidas y administración de sustancias competitivas con las vitaminas.

Vitamina A

Puede encontrarse en tres estados de oxidación: alcohol, aldehído y ácido, que se corresponden con las formas retinol, retinal y ácido retinoico. Suelen denominarse retinoides todas las formas de la vitamina A.

Funciones: estructural como componente de los pigmentos visuales, humoral (actúa en el mantenimiento de las estructuras epiteliales normales), de crecimiento óseo (crecimiento y desarrollo del esqueleto y formación del esmalte dentario), inmunitaria (mantiene la integridad de las membranas mucosas, aumenta el número de linfocitos T, así como su respuesta a mitógenos), función antineoplásica y antioxidante^(12,13).

Fuentes: la vitamina A y los carotenos están muy extendidos por la naturaleza. El retinol se encuentra en los alimentos de origen animal (leche, hígado, aceite de pescado, huevo, etc.) y los carotenos en el reino vegetal (zanahoria y verduras verdes)^(12,16). Se absorbe en el intestino delgado⁽¹²⁾.

El déficit se produce cuando se altera la absorción de las grasas, en trastornos intestinales crónicos, enfermedad celíaca, fibrosis quística, colestasis crónica, atresia de las vías biliares intra y extrahepáticas, insuficiencia hepática terminal, linfangiectasia intestinal, infecciones crónicas, malnutrición y abetalipoproteinemia. La leche materna contiene cantidad suficiente de vitamina A excepto en casos de hipovitaminosis A en la madre. También se ha descrito un caso de giardiasis crónica con defecto de la absorción de esta vitamina^(8,12,13,14).

Las manifestaciones clínicas se inician con ceguera nocturna, seguida de fotofobia, xerosis conjuntival y corneal, queratomalacia y manchas de Bitot, piel seca y escamosa, hiperqueratosis folicular en la superficie de extensión de las extremidades, retraso en el crecimiento, apatía, anemia, hepatoesplenomegalia y tendencia a las infecciones crónicas⁽¹²⁾.

El aporte de dosis excesivas puede producir signos de intoxicación: hipertensión intracraneal con vómitos, cefalea, estupor, edema de papila, abombamiento de la fontanela y pseudotumor cerebral. En las intoxicaciones crónicas se puede observar anorexia, fallo de medro, lesiones cutáneas y hepatoesplenomegalia⁽¹²⁾.

Vitamina D

Puede definirse como vitamina o como hormona por su comportamiento. Es la precursora esencial de la 25OHD y de la dihidroxi vitamina D (1-25-OH₂D).

Para su papel en la nutrición la vitamina D se identifica de dos formas: la vitamina D₂ sintética (ergocalciferol) y la forma natural (colecalfiferol), que debe ser sometido a dos hidroxilaciones para obtener el metabolito activo 1-25 dihidroxicolecalciferol, que es una verdadera hormona por su composición química y por sus acciones^(12,15).

La función de la vitamina D es mantener la homeostasis del calcio interactuando con la parathormona y calcitonina, aumentando la absorción del calcio y del fósforo en

el intestino, la síntesis del colágeno, el sistema hematopoyético y la regulación del sistema inmune⁽¹²⁾.

Fuentes: La mayoría de los alimentos contienen cantidades pequeñas de vitamina D (aceites de pescados blancos, hígado de mamíferos, yema de huevo, alimentos enriquecidos con vitamina D). La leche materna contiene suficiente vitamina D para prevenir el raquitismo, no así la de vaca. La mayor parte de los requerimientos de vitamina D son aportados por la síntesis endógena de la piel, durante la exposición a la luz solar, siendo la ingesta dietética fundamental cuando la exposición al sol es insuficiente^(12,16).

La absorción se produce por difusión simple pasiva en el intestino delgado, aunque requiere la presencia de sales biliares⁽¹³⁾.

El déficit de vitamina D provoca raquitismo, que si se deja evolucionar produce deformidades óseas permanentes, osteoporosis y osteomalacia. En pacientes con síndromes malabsortivos (celíaca), dietas vegetarianas o ricas en fitatos puede aparecer raquitismo por la disminución de la absorción del calcio; asimismo en la colestasis hepática, atresia de vías biliares, síndrome de Alagille, déficit familiar de vitamina D, linfangiectasia intestinal, fibrosis quística, síndrome de Shwachman o en la enfermedad de Crohn^(8,12).

Hay varias causas que pueden explicar un estado deficiente de vitamina D: baja exposición solar, alteraciones en la excreción de sales biliares o hepatopatía crónicas producción insuficiente de 25 (OH)D₃ y 1-25 (OH)₂ D₃, medicamentos (anticoliciales) y resistencia de los órganos diana (raquitismo tipo II)⁽¹³⁾.

La intoxicación por vitamina D se produce por aportes elevados de la misma, produciendo hipercalcemia, que puede llegar a desarrollar nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal⁽¹³⁾.

Vitamina E

Agrupar al menos 8 compuestos naturales de tocoferol, siendo el alfa-tocoferol el más activo. Los tocoferoles son compuestos liposolubles, oleosos y resistentes a altas temperaturas^(12,13,16). Actúan como antioxidantes y protegen la vitamina A, carotenos, vitamina C y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la oxidación. Modulan la producción de prostaglandinas y su deficiencia produce anemia hemolítica en el prematuro, están también involucrados en la regulación genética y estabilización de las membranas biológicas y función cognitiva⁽¹²⁾.

Por su efecto antioxidante la vitamina E protege frente a metales pesados, las hepatotoxinas que generan los radicales libres y diversos fármacos que provocan lesiones por oxidación. Actualmente se está dando la información de un posible efecto protector frente a contaminantes ambientales como el ozono, contra la arterosclerosis y la cardiopatía isquémica⁽¹³⁾.

Tiene también una función beneficiosa sobre los linfocitos T y la carcinogénesis (pulmón y mama). Protege también al sistema nervioso, musculoesquelético y la retina⁽¹³⁾.

Las fuentes de vitamina E son los aceites vegetales y sus derivados, así como el germen de trigo y frutos secos^(12,13). Se absorbe en la porción media del intestino delgado, junto a

los ácidos grasos y triglicéridos, mediante un proceso pasivo y no saturable. Se produce malabsorción de la misma forma que en el resto de las vitaminas liposolubles (malabsorción de grasa, deficiencia de sales biliares) y la abetalipoproteinemia también es causa de malabsorción^(13,17).

Las necesidades oscilan entre los 3 mg al día en los lactantes y los 7 mg al día de los niños mayores. Pero éstas están influenciadas por la dieta, fundamentalmente por la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados (a mayor aporte de estos, se requiere mayor necesidad de vitamina E)⁽¹³⁾.

El déficit de vitamina E se produce por escasa ingesta, síndromes malabsortivos, acantosis, fibrosis quística, hepatopatía, malnutrición, aporte excesivo de hierro o por lo expuesto antes. Clínicamente se manifiesta por disminución del apetito, retardo en el crecimiento, miopatías, necrosis hepática, anomalías en la función plaquetaria (trombocitosis y aumento de agregación plaquetaria), degeneración renal, encefalomalacia, arreflexia, ataxia (debido a una mutación secundaria de la proteína transportadora de alfatocoferol). Se ha descrito también hipovitaminosis E en cirugía bariátrica, al reducir de forma drástica la grasa corporal, muerte fetal, degeneración testicular, cataratas, retinopatía, etc.^(12,13,18-20).

En casos de muy altas dosis la vitamina E puede antagonizar otras vitaminas liposolubles. Clínicamente presentan jaquecas, fatiga, náuseas, diplopía, creatinuria y dolores musculares.

Existe una nueva forma de vitamina E hidrosoluble, cuyo uso clínico se ha ensayado con éxito en pacientes con fibrosis quística⁽²⁰⁾.

Vitamina K

Se puede encontrar en tres formas diferentes, todas pertenecientes al grupo de las quinonas: fitoquinonas (K_1), menaquinonas (K_2) y también como menadiona sintética (K_3). La vitamina K_1 se encuentra en vegetales verdes y la K_2 es producida por las bacterias intestinales. La K_3 (sintética) es la más potente de ellas⁽¹³⁾.

La vitamina K actúa en el buen funcionamiento de la coagulación, mediante la carboxilación de los residuos de ácido glutámico y por la carboxilación de proteínas ajenas a la coagulación en el metabolismo óseo o en la función renal⁽¹³⁾.

La absorción de la vitamina K_1 se produce en el intestino delgado proximal por transporte activo, dependiendo también de la función pancreática de la y biliar normal; asimismo, hay otras enfermedades que alteran la normal absorción de vitamina K, como la enfermedad celíaca, fibrosis quística o ascaridiasis^(12,13,22).

Las fuentes de vitamina K_1 son el hígado de cerdo, soja, alfalfa, espinacas, tomates y cols. La vitamina K_2 , es sintetizada por las bacterias intestinales y depende de éstas, por eso, cuando se altera la flora intestinal, se puede producir un déficit de vitamina K_2 ; esta fuente es capaz de aportar prácticamente toda la vitamina K necesaria^(12,13).

El déficit de vitamina K produce en el recién nacido la enfermedad hemorrágica del recién nacido por déficit de protrombina. Hay varios factores que condicionan niveles bajos de vitamina K en el neonato: un pobre transporte pla-

centario, la relativa “esterilidad del intestino” en los primeros días de vida, la biosíntesis hepática insuficiente de factores de coagulación y el bajo contenido de esta vitamina en la leche materna. El síndrome de deficiencia idiopática adquirida del complejo protrombínico (niños lactantes alimentados al pecho) se caracteriza por hemorragia intracraneal, palidez y hepatomegalia. Algunos medicamentos, como el dicumarol, impiden al hígado utilizar la vitamina K. El ácido acetilsalicílico actúa de manera similar⁽¹²⁾.

Como marcador más sensible que el tiempo de protrombina, para detectar un defecto en los niveles de esta vitamina en pacientes con enfermedad hepática, se ha descrito la determinación en suero de PIVKA-II (*protein induced in vitamin K absence*), encontrándose también en este estudio que cuando la enfermedad hepática es leve o moderada, y no existe colestasis, es mucho menos frecuente la alteración de este marcador⁽²³⁾.

Los efectos tóxicos producen anemia fetal e hiperbilirrubinemia grave⁽¹³⁾.

Vitamina B

Hoy se sabe que es un grupo de vitaminas, diferenciándose del resto en que tienen átomos de nitrógeno. Se han identificado 15 elementos dentro del grupo B, de los cuales la B_4 , B_7 , B_{10} , B_{11} y B_{13} , no se consideran vitaminas. Una característica de este grupo es su interrelación, por lo que la ingesta inadecuada de una de ellas puede alterar la utilización de las demás^(24,25).

Vitamina B_1

Se denomina también tiamina y aneurina; su forma activa es la pirofosfato de tiamina. Es catalizadora en las reacciones de descarboxilación en el metabolismo de los hidratos de carbono y co-factor de la piruvato deshidrogenasa, la alfaetoglutarato deshidrogenada, la deshidrogenada de aminoácidos de cadena ramificada y de la reacción de la transacetolasa. Interviene en la formación de la ribosa, azúcar que está contenido en los ácidos nucleicos.

Las fuentes de vitamina B_1 son los cereales, vegetales verdes, huevos, carne, pescado, nueces, frutas y leche. El pescado crudo contiene tiaminasa, capaz de destruir la actividad de la vitamina en un 50%^(16,25).

Las necesidades de vitamina B_1 oscilan entre 0,2-0,3 mg/día en el primer año y los 1,1-1,2 mg/día en el adolescente⁽²⁴⁾.

El déficit de vitamina B_1 afecta fundamentalmente al sistema nervioso y al corazón. Se produce fundamentalmente en niños con intestino corto grave que reciben alimentación parenteral rica en hidratos de carbono pero sin suplementos de esta vitamina. La enfermedad de beri-beri se produce por un defecto de esta vitamina; se ha descrito en niños asiáticos con dietas a base de arroz descascarillado y con un aporte dietético insuficiente.

La absorción se produce de forma pasiva y también posee un mecanismo de transporte activo dependiente del sodio⁽¹⁵⁾.

Las mutaciones del gen que codifica el transportador de tiamina han sido asociadas a anemia megaloblástica, diabetes mellitus y sordera neurosensorial^(24,26).

La patología producida por el déficit de vitamina B₁ se soluciona con el aporte de la misma.

Vitamina B₂

También denominada riboflavina. El papel fundamental es su conversión en dos coenzimas, el flavin-mononucleótido (FMN) y el flavin-dinucleótido (FAD). Pero este proceso puede ser bloqueado por un déficit de hormonas tiroideas, también por los contraceptivos orales, el probenecid, isoniacidas, la clorpromacina y derivados tricíclicos. Tiene función antioxidante^(8,24).

Las principales fuentes de vitamina B₂ son la leche, huevos, hortalizas verdes y la levadura seca^(8,16,23,24).

El déficit de esta vitamina es raro y se produce después de una ingesta exenta de riboflavina durante largo tiempo. Algunas enfermedades se asocian con déficit de vitamina B₂, como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal^(8,24).

Clínicamente presenta: glositis, estomatitis, dermatitis seborreica en el surco nasolabial y pabellones auriculares, conjuntivitis, atrofia de la piel, anemia normocrómica e hipoplasia medular. El déficit durante el embarazo lleva a malformaciones en esqueleto, corazón, ojos y riñones del feto⁽²⁴⁾.

Las necesidades oscilan desde los 0,4 mg/día en el primer año a los 1,3 mg/día en el adolescente. Éstas varían con el tamaño corporal, metabolismo y velocidad de crecimiento, embarazo y lactancia^(24,25).

Vitamina B₃

Recibe varios nombres: niacina, vitamina PP, ác. nicotínico o nicotinamida. Actúa en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas.

Su déficit es poco frecuente, apareciendo fundamentalmente en países en que el maíz o el sorgo forman parte principal de la alimentación, pudiendo aparecer la pelagra, enfermedad caracterizada por una lesión rojiza de la piel que evoluciona a color negro y rugosa, glositis, diarrea (debida a atrofia de mucosa intestinal) y demencia (alteraciones del sueño, depresión, ansiedad)^(24,25).

Los alimentos ricos en vitamina B₃ son la levadura de cerveza, el salvado de trigo, el hígado de ternera, el germen de trigo, frutos secos, harina y pan de trigos integrales, arroz integral y las setas^(24,25).

El déficit de niacina se produce por alteración de la absorción en las enfermedades intestinales crónicas y la escasez de triptófano, por el tipo de dieta (aporte de proteínas procedentes del maíz y del sorgo) o una deficiente absorción del mismo (enfermedad de Hartnup). Los enfermos diabéticos precisan de un aumento de aporte de triptófano^(24,26).

Las necesidades de niacina varían entre los 2-4 mg/día en el primer año y los 16 del adolescente⁽²⁴⁾. El exceso de aporte de vitamina B₃ es eliminado por la orina sin problemas.

Vitamina B₅

Se denomina también ácido pantoténico. Es un componente esencial de la coenzima A.

Al igual que la anterior, interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas.

Su déficit es poco frecuente, debido a la alta frecuencia en la naturaleza. Se encuentra en una gran cantidad y variedad de alimentos, aunque los más ricos en este ácido son el hígado, la levadura de cerveza, la yema de huevo, los cereales integrales, los cacahuets y los guisantes^(25,26).

Su déficit provoca despistes, apatía, alergias, cansancio, cefalea, alteraciones de la personalidad y del sueño, hipotensión postural, anorexia, vómitos, calambres musculares y náuseas^(25,26).

Las necesidades están entre los 5 y los 19 mg/día⁽²⁵⁾.

Vitamina B₆

Se encuentra en tres formas: piridoxal, piridoxina y piridoxamina. La vitamina B₆ es la coenzima de las reacciones de descarboxilación y de transaminación en el metabolismo de los aminoácidos y participa en más de 60 sistemas enzimáticos. Participa en la estabilidad del tejido conectivo. Interviene en el metabolismo de los neurotransmisores, de ahí que su carencia pueda provocar crisis cerebrales y neuropatías periféricas^(24,25).

El déficit de vitamina B₆ se debe, habitualmente, a una enfermedad que cause malabsorción intestinal como la enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunas enfermedades hereditarias dependen o mejoran con la administración de vitamina B₆ (crisis cerebrales, anemias, xantineria y homocistinuria)⁽²⁴⁾.

Pacientes que reciben tratamiento con isoniacida, hidralazina, penicilamina y cicloserina deben recibir suplementos de vitamina B₆⁽²⁴⁾. Una malabsorción parece tener relación con diferentes transportadores dependientes de pH⁽²⁶⁾.

Los síntomas clínicos, dependientes del déficit de vitamina B₆ son: crisis cerebrales, neuritis periférica (temblores), dermatitis seborreica (alrededor de los ojos, nariz y boca) y anemia (hipersiderémica)^(23,24).

Las fuentes ricas en vitamina B₆ son las carnes, hígado, pescados, gérmenes de salvado de trigo, patatas y los productos integrales^(24,25).

Las necesidades varían de los 0,3 mg/día durante el primer año a los 1,3 mg/día en adolescentes⁽²⁴⁾.

Vitamina B₈

Conocida también con el nombre de vitamina H o biotina. Ayuda en la síntesis de los ácidos grasos, ácidos nucleicos, glucógeno y de varios aminoácidos.

En el intestino se puede sintetizar biotina por medio de las bacterias⁽²⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas del déficit de biotina se manifiestan en el aparato digestivo (náuseas, vómitos y anorexia), en la piel (dermatitis seborreica, micosis, dermatitis periorificiales), el pelo (alopecia) y en los sistemas nerviosos central y el periférico (depresión, mialgias, hiperestésias, parestesias), quizás secundarios a una alteración en la síntesis de los ácidos grasos (enzima acetil.CoA carboxilasa).

La biotina se encuentra en las vísceras y yema de huevo. Las necesidades diarias se estiman en 0,1 mg⁽²⁵⁾.

El déficit se puede producir durante la alimentación parenteral total sin suplementación, por el uso de antibióticos durante largos períodos de tiempo. Algunos anticonvulsivantes inhiben su transporte a través de la mucosa intestinal (fenitoína, carbamacepina) por el contrario, el valproato sódico no lo altera.

Vitamina B₁₂

También denominada cianocobalamina. Al ser absorbida se transforma en una coenzima, fundamental para el buen funcionamiento de todas las células y en particular de la médula espinal, del sistema nervioso y del intestino.

Las fuentes de vitamina B₁₂ están en el hígado, carnes, huevos y leche⁽²⁵⁾.

El déficit es secundario a un aporte deficiente (vegetarianos estrictos, ya que no se sintetiza en las plantas superiores) o a una alteración en la absorción (ocurre en la anemia perniciosa)^(15,25). La aclorhidria, sobrecrecimiento bacteriano y la giardiasis, también se relacionan con una malabsorción de vitamina B₁₂. El lugar donde se produce la mayor absorción es el íleon terminal, por lo cual la resección del mismo o enfermedades que afectan esta zona (enfermedad de Crohn, tuberculosis y linfomas) pueden producir déficit de esta vitamina^(15,26).

Clínicamente, el déficit se manifiesta con una lengua dolorosa, debilidad, pérdida de peso, trastornos mentales y nerviosos, anemia perniciosa (anemia megaloblástica) e hiperhomocistinemia⁽²⁵⁾.

Vitamina C

Llamada ácido ascórbico. Entre las funciones en que participa se encuentran: formación del colágeno (ayuda a la cicatrización de las heridas) y ayuda a la fijación de calcio y fósforo (propensión a la caries). La falta de vitamina C aumenta la fragilidad capilar, con aparición de petequias. Asimismo, es primordial para la absorción del hierro, es un potente antioxidante por lo que protege del desarrollo de patología crónica (cáncer, enfermedades del corazón e hipercolesterolemia) y participa en el sistema inmune^(24,25).

Se encuentra en las frutas (cítricos), verduras y patatas. La vitamina C se absorbe en el intestino delgado mediante un transportador o por difusión pasiva^(15,25,26).

La ingesta diaria mínima recomendada es de 10 mg⁽²⁵⁾.

La falta de vitamina C produce el escorbuto, caracterizado por coloración lívida, encías inflamadas y sangrantes, petequias, retraso del crecimiento y artralgias⁽²⁴⁾.

Ácido fólico

Se conoce también con el nombre de vitamina Bc, folacina y ácido pteroilglutámico. Una vez absorbida se transforma en varias coenzimas. Tienen un papel importante en la división celular y en la reproducción, también son responsables de la síntesis de algunos aminoácidos, principalmente, glicina y serina⁽²⁵⁾.

El 50% de las mujeres embarazadas presentan deficiencia de ácido fólico, que puede producir teratogenicidad, como la anencefalia, encefalocele y la espina bífida^(24,25).

El ácido fólico se encuentra en el hígado, las levaduras y las verduras, que tienen hojas, en las nueces y en las avellanas.

Su deficiencia puede aparecer en algunos errores innatos del metabolismo, siendo el más importante el déficit de N5, N10-metien-THF-reductasa. La mutación más frecuente es la C 677 T⁽²⁴⁾. Provoca lesiones en la lengua (lengua roja), anorexia, náuseas, caída del pelo, trastornos del crecimiento, diarrea, alteraciones psíquicas y una anemia macrocítica^(24,25).

Algunos medicamentos son antagonistas del ácido fólico (difenilhidantoína, primidona, barbitúricos, trimetropin, pirimetamina, metotrexato, pentamidina)⁽²⁴⁾.

Las necesidades de ácido fólico se encuentran entre los 65-80 µg/día durante el primer año y los 400 µg/día en el adolescente⁽²⁵⁾.

RESUMEN

Los niños sanos que viven en países desarrollados, con una dieta variada y equilibrada (de la que no disponen los niños de países subdesarrollados) no tendrán déficit de ningún elemento traza y/o vitaminas. Los déficit, en su mayoría, van unidos a alteraciones en la absorción intestinal, fundamentalmente en los tramos altos del aparato digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballabriga A, Carrascosa A. Elementos traza en la nutrición de la infancia y adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A eds. Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 1005-1037.
- Olivares JL, Bueno O. Elementos traza en la nutrición infantil. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. Nutrición en pediatría. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 109-120.
- Navarro Blasco I, Sola Larrañaga C, Álvarez Galindo JI, Villa Elizaga I. Conocimientos actuales de investigación de elementos traza en la nutrición infantil (I). Situación actual de la alimentación infantil. *Acta Pediatr Esp* 2004;62:62-68.
- Gil A, Gil F. Oligoelementos: yodo, cinc, cobre, selenio, manganeso, molibdeno, cromo y cobalto. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001. p. 229-243.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). Iron, minerals and trace elements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl. 2):S39-S46.
- Berger MM, Shenkin A, Path FRC. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006;22:952-955.
- Olivares Grohnert M, Castillo Durán C, Arredondo Olguín M, Uauy Dagach-Imbarack R. Cobre y zinc en nutrición humana. En: Gil Hernández Ángel, ed. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica Grupo; 2005. p. 974-996.
- Solar Boga A, García Alonso L. Defectos selectivos de absorción intestinal: minerales, elementos traza y vitaminas. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutri-

- ción Pediátrica, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1ª Ed. Madrid: Ergon; 2004., 149-161.
9. Navarro Alarcón M, Gil Hernández F, Gil Hernández A; Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En: Gil Hernández Ángel, ed. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica Grupo; 2005. p. 998-1034.
 10. Capítulo 35: Digestión y absorción. En: Matthew NL, Koeppen BM, Stanton BA, eds. Berne y Levy Fisiología 4ª ed. Madrid: Elsevier España; 2006. p.473-493.
 11. John JB, Anderson PhD. Minerals. En: Krause's, ed. Food, Nutrition, & Diet Therapy. EE.UU.: Elsevier; 2004. p. 120-163.
 12. Olivares JL, Fleta J. Vitaminas liposolubles en la nutrición infantil. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. Nutrición en pediatría. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 83-89.
 13. Villa I. Vitaminas liposolubles. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: ediciones Doyma; 2001. p.177-200.
 14. Girard C, Dereure O, Blatière V, Guillot B, Bessis D. Vitamin deficiency phrynoderma associate with chronic giardiasis. *Pediatr Dermatol* 2006;23(4):346-349.
 15. García-Naveiro R, Udall JN. Maldigestion and malabsortion. En: Wyllie R, Hyams JS, ed. Pediatric gastrointestinal and liver disease. Third edition. Netherlands: Saunders Elsevier; 2006. p. 475-490.
 16. Farrel JJ. Digestión y absorción de nutrientes y vitaminas. En: Feldman, Friedman, Sleisenger. Sleisenger & Fordtran, Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7ª Ed. Buenos Aires. Panamericana 2004. p. 1824-1862.
 17. Triantafyllidis JK, Kottaras C, Sgouros S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and followup of three members of a greek family. *J Clin Gastroenterol* 1998;26(3):207-211.
 18. Shorer Z, Parvari R, Bril G, Sela BA, Moses S. Ataxia with isolated vitamin E deficiency in four siblings. *Pediatr Neurol* 1996;15(4):340-343.
 19. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8(1):48-55.
 20. Martin MG, Wright EM. Congenital intestinal transport defects. En: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management; 4ª ed. Ontario: BC Decker; 2004. p.898-921.
 21. Papas K, Kalbfleisch J, Mohon R, Bioavailability of a novel, water-soluble vitamin E formulation in malabsorbing patients. *Dig Dis Sci* 2007;52(2):347-352.
 22. Barron MA, Doyle J, Zlotkin S. Vitamin K deficiency in children pre-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(2):151-154.
 23. Mager DR, McGee PL, Furuya KN, Roberts EA. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):71-76.
 24. Bolees HJ, Gascón M. En: Tojo, ed. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001. p.201-213.
 25. Fleta J, Olivares JL. Vitaminas hidrosolubles en la nutrición infantil. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. Nutrición en pediatría. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p.91-101.
 26. Berger MM, Shenkin A, Path FRC. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006;22:952-955.

3.2.3 Trastornos de la motilidad: síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica

G. Prieto Bozano

INTRODUCCIÓN

La motilidad intestinal depende de la musculatura lisa intestinal, controlada por el sistema nervioso entérico y las células intersticiales de Cajal y modulada por los sistemas nerviosos autónomo y central, las hormonas gastrointestinales y el sistema inmune. Los trastornos de este complejo neuromuscular pueden producir dismotilidad intestinal segmentaria o completa, que puede incluir el esófago y el estómago. El espectro de los trastornos de motilidad es muy amplio y la pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC) representa el trastorno motor más grave, siendo responsable de un 15% de los casos de fracaso intestinal en niños⁽¹⁾. La POIC es un trastorno raro de la motilidad intestinal que se caracteriza por signos y síntomas de obstrucción intestinal en ausencia de lesión mecánica obstructiva y puede ser el resultado de una gran variedad de alteraciones del sistema neuromuscular entérico⁽²⁾. La POIC puede ser congénita o adquirida y, de acuerdo a los hallazgos histológicos y a las alteraciones de los patrones de motilidad, se clasifica en formas miopáticas y formas neuropáticas.

El diagnóstico de POIC ha sido motivo de controversia, por lo que se ha elaborado un documento de consenso que la define como un síndrome clínico caracterizado por episodios repetidos o continuos de síntomas y signos de obstrucción intestinal, incluyendo documentación radiográfica de dilatación intestinal y niveles hidroaéreos (excepto, en algunos casos, neonatales), en ausencia de una lesión luminal obstructiva fija⁽³⁾. Se considera crónica si es congénita y persiste durante más de 2 meses o si es adquirida y se prolonga más de 6 meses.

CLASIFICACIÓN

Como ya se ha indicado, la POIC se clasifica en trastornos neuropáticos y miopáticos (Tabla I). Para un correcto estudio histopatológico no es suficiente la biopsia por succión, sino que es necesaria una muestra de pared intestinal completa y el empleo de diversas técnicas de fijación, corte y tinción del tejido, microscopio óptico y electrónico y métodos inmunohistoquímicos y enzimáticos. La clasificación puede precisarse mediante el análisis de datos clínicos (edad de comienzo, afectación intestinal y de la vía urinaria) y del tipo de herencia.

NEUROPATÍAS VISCERALES PRIMARIAS

El sistema nervioso entérico, constituido por los plexos mientéricos de Auerbach y submucosos de Meissner, contro-

la la actividad peristáltica intestinal y la alteración cuanti o cualitativa de los plexos; es la causa más frecuente de POIC en niños. El trastorno puede ser difuso, cuando afecta a todo el intestino delgado y colon, o segmentario, cuando solo se afectan algunas porciones intestinales. La displasia neuronal intestinal (DNI) es un término confuso y controvertido que describe variadas anomalías cuantitativas (hipo, hiper o aganglionesis) o cualitativas de los plexos mientéricos o submucosos⁽⁴⁾. Se ha observado en las zonas proximales a segmentos agangliónicos, estreñimiento crónico, situaciones de obstrucción mecánica y asociada a otras anomalías intra y extraintestinales⁽⁵⁾. No se asocia a mutaciones de los genes *RET*, *GDNF*, *EDNRB* ni *EDN3*. El término DNI describe una alteración histológica, no una entidad clínica, por ello debe usarse con precaución o no utilizarse hasta no ser mejor definido.

Neuropatías viscerales familiares

Neuropatía visceral familiar sin manifestaciones extraintestinales

Es un trastorno autosómico dominante que afecta al colon y al intestino delgado distal. La edad de comienzo es variable, pero habitualmente después de la infancia, en forma de estreñimiento, distensión abdominal y episodios pseudo-obstructivos. Los pacientes presentan disminución y degeneración de las neuronas argirófilas y de las fibras nerviosas de los plexos mientéricos, con hipertrofia de la musculatura lisa.

Neuropatía visceral familiar con inclusiones intranucleares neuronales

Neuropatía de probable carácter autosómico dominante que se manifiesta durante la infancia con disfagia, diarrea, estreñimiento y pseudoobstrucción junto a ataxia, disartria y retraso mental. Son características las inclusiones eosinófilas intranucleares en las neuronas de los plexos mientéricos.

Neuropatía visceral familiar con afectación neurológica

El tipo de herencia es desconocido. Es probable que se trate de un trastorno mitocondrial. Los síntomas aparecen en la primera infancia asociando dismotilidad intestinal con afectación del sistema nervioso central y del periférico (oftalmoplejía, sordera, retraso mental, neuropatía periférica sensitiva y motora). La tinción de plata demuestra una degeneración de las células argiróforas de los plexos.

TABLA I. Clasificación de la pseudoobstrucción intestinal crónica en el niño.**Formas neuropáticas****Neuropatías viscerales primarias**

- Neuropatías viscerales familiares
 - NVF sin manifestaciones extraintestinales
 - NVF con inclusiones intranucleares neuronales
 - NVF con afectación neurológica
 - NVF con intestino corto, malrotación e hipertrofia pilórica
 - NVF asociada con MEN IIB
- Neuropatías viscerales esporádicas
 - Hiperganglioneosis
 - Hipoganglioneosis

Neuropatías viscerales secundarias o adquiridas

- Infecciones, tóxicos y drogas
- Radiación
- Enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neuropatías autosómicas
- Enfermedades endocrinas
- Síndrome de Ogilvie

Formas miopáticas**Miopatías viscerales primarias**

- Miopatías viscerales familiares
 - MVF tipo 1 o megaduodeno
 - MVF tipo 2 o encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal
 - MVF tipo 3
 - MVF tipo 4
- Miopatías viscerales esporádicas
 - Miopatía visceral infantil esporádica
 - Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal

Miopatías viscerales secundarias

- Colagenosis
- Distrofia muscular

Trastornos de las células intersticiales de Cajal

NVF = neuropatía visceral familiar; MVF = miopatía visceral familiar.

Neuropatía visceral familiar con intestino corto, malrotación e hipertrofia pilórica

Probable herencia autosómica recesiva⁽⁶⁾. Los síntomas obstructivos aparecen en el periodo neonatal y la mayor parte de los pacientes fallecen durante el primer año de vida. El estudio morfológico muestra anomalías de los plexos mientéricos con degeneración neuronal y pérdida de células argirófilas.

Neuropatía visceral familiar asociada con MEN IIB

Es un trastorno autosómico dominante con mutaciones del gen *RET* localizado en el cromosoma 10. La dismotilidad intestinal es la primera manifestación de la enfermedad (disfagia, vómitos, distensión abdominal, estreñimiento, episodios pseudoobstructivos) y precede en años a otras manifestaciones del síndrome (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea)⁽⁷⁾. El hallazgo patológico caracterís-

tico es un incremento de la densidad de las células ganglionares de los plexos mientéricos y submucosos con penetración de nervios hiperplásicos hacia la mucosa, que afecta a todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano.

Neuropatías viscerales esporádicas**Hipoganglioneosis**

La hipoganglioneosis se caracteriza por una disminución del número de células ganglionares en los plexos mientéricos y, con menor frecuencia, en los plexos submucosos. Para un estudio adecuado se precisa una muestra de pared intestinal completa de una longitud mayor de un centímetro y el empleo de tinciones de plata. La densidad neuronal varía con la edad, el segmento intestinal estudiado, la dilatación intestinal y el tipo de corte, por lo que la interpretación tiene un importante componente subjetivo. La hipoganglioneosis supone el 50% de los casos de neuropatías viscerales en algunas series⁽⁸⁾. El curso clínico de los pacientes con hipoganglioneosis es muy variable. Muchos casos simulan una enfermedad de Hirschsprung de comienzo neonatal, mientras que en otros los síntomas no aparecen hasta después de los 4 años.

Hiperganglioneosis

Se caracteriza por un exceso de neuronas intestinales de los plexos mientéricos, con o sin afectación de los plexos submucosos. Algunos niños diagnosticados de hiperganglioneosis intensa desarrollan posteriormente un síndrome MEN IIB. Por ello, en los niños con hiperganglioneosis intensa, especialmente cuando afecta a los plexos submucosos, deben investigarse mutaciones del gen *RET*. Puede observarse hiper o hipoganglioneosis en las zonas de transición de pacientes con enfermedad de Hirschsprung y ser causa de problemas de motilidad tras la corrección quirúrgica del trastorno.

Neuropatías viscerales secundarias o adquiridas

En estos trastornos, el daño del sistema nervioso entérico puede ser debido a agentes conocidos (tóxicos o infecciosos) o a una enfermedad sistémica. Pueden manifestarse a cualquier edad y son menos frecuentes en el niño que en el adulto.

Infecciones, tóxicos y drogas

El caso más típico es la enfermedad de Chagas, causada por una infección por *Trypanosoma cruzi*, en la que la manifestación más frecuente es la acalasia, pero puede producir también episodios de pseudoobstrucción intestinal. También se han implicado virus neurotrópicos (citomegalovirus, varicela-zoster, Epstein-Barr, herpes simple tipo 1). Se han referido cuadros de dismotilidad intestinal de gravedad variable en niños con síndrome de alcohol fetal. El uso de loperamida, opiáceos, antidepresivos, clonidina, antiparkinsonianos, macrólidos, anticomiciales, vincristina y zidovudina, entre otros fármacos, puede producir trastornos motores intestinales transitorios y reversibles.

Radiación

La radiación daña todas las estructuras intestinales (mucosa, tejido conectivo, nervios y músculo liso), produciendo

manifestaciones precoces o tardías. La lesión tardía se caracteriza por degeneración vascular y fibrosis que afecta a la estructura neuronal y muscular intestinal y que causa trastornos motores con dilatación de asas, hipoperistalsis y engrosamiento parietal.

Enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neuropatías autosómicas

Puede producirse dismotilidad intestinal en trastornos muy variados, como enfermedad de Crohn, enterocolitis necrotizante, enfermedad celíaca, neuropatía visceral autoinmune (ganglionitis), disautonomía familiar, síndrome triple A y otras neuropatías autosómicas⁽⁹⁾.

Enfermedades endocrinas

El hipotiroidismo e hipoparatiroidismo producen dismotilidad intestinal y episodios pseudoobstructivos. Los apudomas (neuroblastoma, VIPoma, ganglioneuroblastoma) pueden producir dilatación de asas intestinales y dismotilidad junto a la manifestación típica de diarrea acuosa.

Síndrome de Ogilvie

Es una forma grave de íleo adinámico con dilatación masiva del colon que se produce en pacientes hospitalizados por patologías médicas o quirúrgicas variadas.

MIOPATÍAS VISCERALES PRIMARIAS

Las miopatías viscerales son menos frecuentes, pero, en general, más graves que las neuropatías. Se caracterizan por alteraciones en las capas musculares intestinales (capas adicionales o ausencia de una capa) o defectos musculares intrínsecos (fibrosis, atrofia, vacuolización o alteración de las proteínas contráctiles). Pueden tener un carácter familiar o esporádico y habitualmente se manifiestan en la segunda década de la vida.

Miopatías viscerales familiares

Miopatía visceral familiar tipo 1

Trastorno de herencia autosómica dominante, con predominio femenino, que se caracteriza por dilatación esofágica, megaduodeno y colon dilatado y redundante. En la mitad de los casos existe megavejiga y es frecuente la midriasis. El cuadro se manifiesta hacia la pubertad y se caracteriza por degeneración y vacuolización del músculo liso, que es sustituido por tejido fibroso.

Miopatía visceral familiar tipo 2

Se denomina también encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal y se hereda con carácter autosómico recesivo. Los síntomas se desarrollan en la adolescencia, con dilatación de todo el tracto gastrointestinal junto a atrofia muscular y oftalmoplejía. La biopsia de músculo estriado muestra las fibras rojas rasgadas típicas de las miopatías mitocondriales y el músculo liso, lesiones similares al tipo 1.

Miopatía visceral familiar tipo 3

Raro trastorno autosómico recesivo con dilatación de todo el tracto gastrointestinal sin manifestaciones extraintestinales.

Miopatía visceral familiar tipo 4

Trastorno de comienzo precoz (primeros dos años) y probable herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por gastroparesia y estrechamiento del intestino delgado por hipertrofia de la capa muscular circular.

Miopatías viscerales esporádicas

Miopatía visceral infantil esporádica

La mayor parte de los casos de miopatía visceral son esporádicos y se manifiestan al nacimiento o en el primer año de vida, progresando hacia la POIC. En casi todos los pacientes se afecta el tracto urinario (megauréter y megavejiga). El estudio microscópico muestra fibrosis y atrofia del tejido muscular intestinal. Puede observarse deficiencia de actina α 2 en algunos casos esporádicos⁽¹⁰⁾.

Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal (MMHI)

También denominado síndrome de Berdon. Es una forma grave de POIC miopática, que afecta con más frecuencia a mujeres, caracterizado por agrandamiento vesical no obstructivo, dilatación y aperistalsis de intestino delgado y colon malrotado de pequeño calibre localizado en el flanco izquierdo del abdomen. Es frecuente la existencia de megauréter e hidronefrosis y el acortamiento del intestino delgado y, de forma esporádica, se observa megaesófago⁽¹¹⁾. El carácter miopático del trastorno se demuestra por la existencia de vacuolización de las células musculares con proliferación fibrosa colágena⁽¹²⁾, aunque también se ha observado una disminución de las fibras intersticiales de Cajal⁽¹³⁾. Se ha sugerido una herencia autosómica recesiva en algunas familias⁽¹¹⁾, aunque la mayor parte de los casos son esporádicos.

Miopatías secundarias

Son más frecuentes en adultos con enfermedades de tejido conectivo de larga evolución, pero también pueden observarse en niños.

Colagenosis

La esclerodermia es una enfermedad sistémica caracterizada por depósito de colágeno en la piel y otros órganos. Existe afectación gastrointestinal en la mitad de los pacientes. El segmento más frecuentemente afectado es el esófago, seguido de colon e intestino delgado. Las lesiones intestinales se caracterizan por atrofia muscular, infiltración colágena y fibrosis que afectan fundamentalmente a la capa muscular circular. Puede observarse dismotilidad en otras enfermedades del tejido conectivo como dermatomiositis, polimiositis y lupus eritematoso sistémico.

Distrofia muscular

La distrofia muscular miotónica es una enfermedad sistémica progresiva caracterizada por miotonía y debilidad musculoesquelética en la que puede producirse afectación del músculo liso gastrointestinal y urinario. El trastorno motor intestinal puede afectar desde el esófago hasta el ano y el estudio histológico muestra destrucción de las células

musculares lisas, que son reemplazadas progresivamente por grasa. En la distrofia muscular de Duchenne se produce también disfunción motora gastrointestinal, aunque la POIC es una complicación rara de la enfermedad.

Trastornos de las células intersticiales de Cajal

Las células intersticiales de Cajal (CIC) son células marcapasos derivadas de precursores mesenquimales y localizadas a nivel de los plexos mientéricos. Las CIC son moduladores muy importantes de la comunicación entre los nervios y los músculos, facilitando la propagación eléctrica y la neurotransmisión a lo largo del tubo digestivo. Las CIC pueden identificarse en el tejido normal mediante técnicas inmunohistoquímicas (c-Kit). Recientemente se ha referido que la pérdida, defecto o inmadurez de las CIC puede asociarse a cuadros clínicos de POIC⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La prevalencia de POIC es desconocida. La enfermedad es más rara en niños que en adultos. Las formas primarias esporádicas son más frecuentes en el niño y las formas secundarias en el adulto. Los casos familiares suponen menos del 5% de los casos pediátricos^(17,18). No existe predominio de sexo, excepto en las formas neonatales y en el síndrome de MMHI, que son más frecuentes en mujeres^(11,18,19).

No existen síntomas ni signos patognomónicos de POIC. La presentación clínica puede simular otros muchos trastornos gastrointestinales. En el pasado la POIC era raramente diagnosticada, mientras que actualmente, por el contrario, tiende a sobrediagnosticarse⁽²⁰⁾. En el 20% de los casos se detectan signos durante el embarazo, siendo la megavejiga el más habitual, muy por encima de la dilatación intestinal^(18,19). Las alteraciones ecográficas prenatales (megavejiga, ureterohidronefrosis, hidramnios) son especialmente frecuentes en el síndrome MMHI. La presentación de POIC en el niño es habitualmente muy precoz, más del 60% de los casos se manifiestan durante el primer mes de vida y un 80%, en el primer año.

La gravedad clínica es extraordinariamente variable. Las formas neonatales suelen presentarse como distensión abdominal llamativa y vómitos biliosos y el estudio radiológico muestra dilatación de asas con niveles hidroaéreos sugestivos de obstrucción intestinal mecánica. La existencia asociada de megavejiga puede orientar el diagnóstico. En otros pacientes el inicio es más tardío en forma aguda o insidiosa y crónica y con una evolución continua o, más frecuentemente, intermitente. Los episodios obstructivos pueden ser desencadenados por causas muy variadas como infecciones, fiebre, anestesia general, vacunas y estrés. Los síntomas más frecuentes en el niño son náuseas, vómitos, distensión abdominal y estreñimiento que puede alternar con diarrea por sobredesarrollo bacteriano intestinal. El dolor abdominal no es frecuente, pero puede ser muy intenso. La disfagia es rara, pese a que la afectación esofágica es muy frecuente. Existe malrotación intestinal en el 25-40% de los casos primarios, tanto neuropáticos como miopáticos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. El diagnóstico diferencial de los episodios obstructivos, entre mecánico y

funcional, puede resultar difícil si el paciente ha sido sometido previamente a laparotomía por el posible desarrollo de bridas y adherencias. En muchos casos la POIC se manifiesta en forma de estreñimiento intenso con distensión abdominal y fracaso del desarrollo, sugestivos de una enfermedad de Hirschsprung.

Existe afectación de la vía urinaria en el 30-90% de los casos. La megavejiga con adinamia vesical es la anomalía urológica más frecuente y se observa en el 85% de los pacientes con formas miopáticas y en el 10% de las neuropáticas⁽²⁰⁾. La ureterohidronefrosis es igualmente frecuente, sin embargo el reflujo vesicoureteral es raro⁽²¹⁾. La infección urinaria constituye un problema frecuente, especialmente en las formas miopáticas. La biopsia de pared vesical es inespecífica y no tiene utilidad en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de POIC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de POIC puede resultar difícil por la gran variabilidad de la presentación clínica y la ausencia de una prueba diagnóstica específica. Debe sospecharse la existencia de POIC en pacientes con síntomas y signos de obstrucción intestinal sin aparente causa mecánica, en niños con vómitos persistentes tras procedimiento de Ladd por malrotación intestinal, cuando existan anomalías urinarias asociadas y en neonatos a término con síntomas obstructivos tras descartar causa mecánica, enfermedad de Hirschsprung e hipotiroidismo. El primer paso diagnóstico es descartar la existencia de una causa mecánica que justifique el cuadro obstructivo.

Radiología

La radiografía simple de abdomen muestra signos típicos de obstrucción intestinal con dilatación de estómago, asas de intestino delgado y colon (Fig. 1) con niveles hidroaéreos (Fig. 2), excepto en pacientes en ayunas y con enterostomía de descarga⁽²²⁾ y en recién nacidos por falta de uso. La existencia de megavejiga produce un desplazamiento de las asas intestinales de la mitad inferior del abdomen.

El estudio radiológico con contraste debe realizarse con material hidrosoluble para evitar depósitos sólidos de bario en el colon. Permite descartar la existencia de obstrucción mecánica y pone de manifiesto un tiempo de tránsito muy lento con dilatación generalizada o segmentaria de las asas intestinales (Fig. 3). El enema de contraste puede ser normal en casos de afectación exclusiva de intestino delgado, mostrar un colon dilatado en los casos de afectación colónica o poner de manifiesto un microcolon en neonatos con síndrome MMHI. Los estudios con contraste también tienen utilidad para descartar la existencia de una malrotación intestinal aislada o en el contexto de una neuropatía visceral familiar con intestino corto e hipertrofia pilórica.

Los estudios ecográficos y urocistográficos están indicados para descartar anomalías y dilataciones de la vía urinaria como megavejiga, ureterohidronefrosis y reflujo vesicoureteral.



FIGURA 1. Pseudoobstrucción intestinal miopática. Dilatación generalizada de asas de intestino delgado y colon.



FIGURA 2. Pseudoobstrucción intestinal miopática. Dilatación de asas intestinales con niveles hidroaéreos.



FIGURA 3. Pseudoobstrucción intestinal neuropática primaria no familiar. Dilatación segmentaria de asas intestinales (megaduodeno y dilatación segmentaria ileal).

Estudios de velocidad de tránsito

Los estudios con marcadores radio ópacos pueden ser útiles para documentar el enlentecimiento del tiempo de tránsito intestinal y, en algunos casos, para identificar el sitio de obstrucción funcional⁽²³⁾. La escintigrafía con tecnecio 99m muestra, en los niños afectados de POIC, un retraso en el vaciamiento gástrico de líquidos y sólidos. No están establecidos los valores escintigráficos normales de tiempo de tránsito por intestino delgado y colon en niños.

Electrogastrografía

Es un método diagnóstico no invasivo que puede ser utilizado en el estudio de los trastornos motores digestivos del

niño. Desgraciadamente los resultados son inespecíficos, se correlacionan pobremente con los síntomas y no permiten diferenciar entre POIC y otros tipos de dismotilidad intestinal e, incluso, existe una notable superposición de resultados con los controles⁽²⁴⁾.

Cirugía

La laparotomía exploradora es innecesaria e incluso está contraindicada en el diagnóstico de POIC del niño por el riesgo de desarrollo de adherencias y bridas que dificulten la interpretación de posteriores episodios obstructivos. No obstante, la mitad de los niños con POIC son sometidos a cirugía en el momento del diagnóstico^(3,18,19). La laparotomía debe reservarse para los casos en que sea necesario descartar una obstrucción orgánica porque los datos clínicos y los estudios radiológicos y manométricos no sean concluyentes.

Manometría

Los estudios manométricos son las herramientas más sensibles para valorar la actividad contráctil del músculo liso y su capacidad funcional. El estudio debe realizarse, si es posible, en segmentos intestinales no dilatados porque los trazados en el intestino dilatado son de mala calidad y, a menudo, no interpretables. Es también conveniente que el estudio se realice en un paciente colaborador y en situación clínica estable.

En general, las formas neuropáticas muestran unas contracciones de amplitud y duración normales con anomalías en la propagación y organización de las secuencias contráctiles (Fig. 4). Por el contrario, en las formas miopáticas, la amplitud de las contracciones está muy disminuida con correcta organización y propagación de las secuencias motoras (Fig. 5).

La manometría antroduodenal se utiliza para determinar la fisiopatología de la POIC, mediante el análisis de la

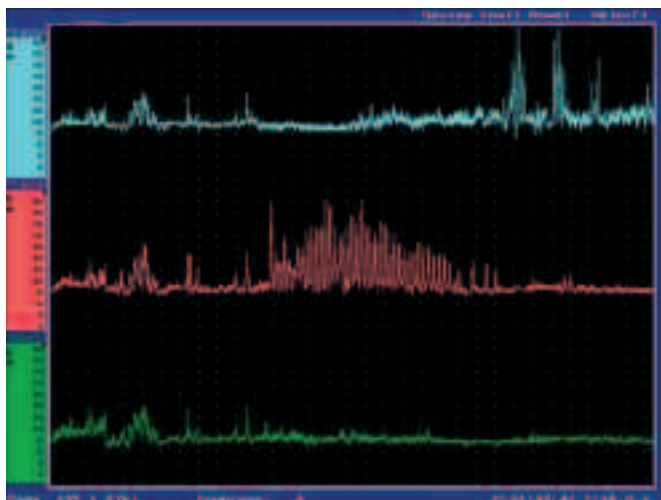


FIGURA 4. Manometría antroduodenal ambulatoria con patrón neuropático. Fase III del complejo motor migratorio de amplitud y duración normales, pero no propagada.

amplitud de las contracciones y la organización y propagación espacial y temporal de las contracciones fásicas. La existencia de patrones motores normales, como la presencia de complejo motor migratorio en ayunas y la conversión a patrón motor postprandial tras la comida de prueba, indican una función entérica neuromuscular intacta. La manometría antroduodenal proporciona una importante información para confirmar la dismotilidad intestinal y establecer el diagnóstico diferencial entre formas neuropáticas y miopáticas. La exploración se realiza con el paciente en ayunas y tras comida de prueba y, como ya se ha indicado, puede ser difícil o imposible de interpretar en los cuadros de larga evolución con intestino muy dilatado. Las anomalías manométricas más frecuentes en las formas neuropáticas son ausencia de la fase III del complejo motor migratorio, configuración y propagación anormales de la fase III, actividad fásica incoordinada con periodos prolongados de actividad fásica durante el ayuno y ausencia de conversión a patrón motor postprandial tras la ingesta^(25,26). En las formas miopáticas la amplitud de la contracción está muy disminuida. Las contracciones prolongadas no propagadas después de la ingesta sugieren una obstrucción mecánica parcial. El estímulo con eritromicina y octreótido induce contracciones motoras de fase III. La ausencia de respuesta a estos agentes procinéticos indica una grave alteración del sistema neuromuscular entérico. Un estudio manométrico antroduodenal normal descarta con razonable seguridad la existencia de una POIC. La manometría antroduodenal también tiene valor como predictor pronóstico⁽²⁶⁾ y de respuesta al tratamiento. Si existe complejo motor migratorio es muy probable la tolerancia a la alimentación enteral⁽²⁷⁾ y la presencia de fase III se asocia a buena respuesta al tratamiento con cisaprida.

Se observan alteraciones manométricas esofágicas en el 50-80% de los pacientes con POIC, en independencia de la existencia de síntomas esofágicos. La presión y relajación del esfínter esofágico inferior son normales, excepto en algunos

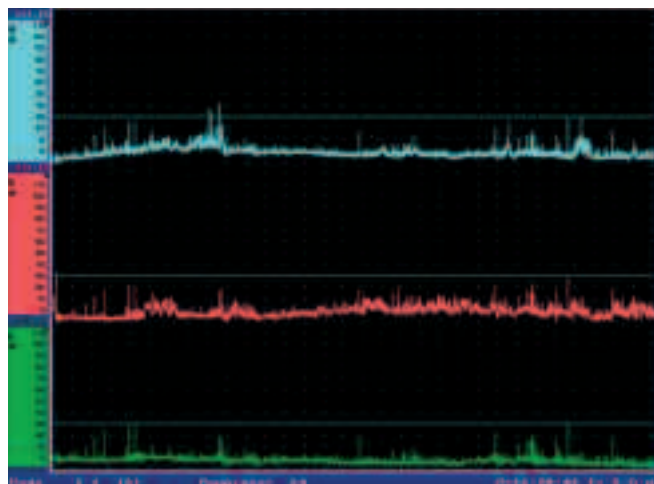


FIGURA 5. Manometría antroduodenal ambulatoria con patrón miopático. Contracción de amplitud muy disminuida.

casos de neuropatía visceral. El reflejo inhibitorio anal está presente en todos los casos de POIC. Su ausencia es sugestiva de una enfermedad de Hirschsprung o de falso resultado por la dilatación rectal.

Histología

El estudio histológico puede confirmar las anomalías del sistema neuromuscular entérico. El estudio debe realizarse en muestras de pared intestinal completa de más de 1 cm, obtenidas durante una cirugía para realizar ostomías o cuando existan dudas de obstrucción mecánica. La laparotomía diagnóstica está contraindicada. La muestra debe ser preparada para el estudio con microscopio óptico y electrónico e inmunohistoquímica⁽¹⁹⁾. El marcador c-Kit permite el estudio de las células intersticiales de Cajal. El hallazgo de megamitocondrias en las células ganglionares mientéricas es sugestivo de enfermedad mitocondrial que debe confirmarse mediante el estudio de mutaciones en el DNA mitocondrial del músculo estriado esquelético. Las distintas alteraciones histológicas de las células ganglionares de los plexos mientéricos y submucosos y de la musculatura lisa intestinal (Fig. 6) ya se han descrito en el epígrafe de clasificación.

Estudio de enfermedades asociadas

Las formas secundarias de POIC son mucho menos frecuentes en niños que en adultos, pero deben descartarse porque algunas de ellas tienen tratamiento específico. Debe investigarse la historia familiar de enfermedades neurológicas y autoinmunes, la ingesta de fármacos (opiáceos, antidepresivos, anticolinérgicos, anticomiciales, etc.) y la existencia de infecciones activas o pasadas (rotavirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, etc.). Debe realizarse un examen físico cuidadoso de la piel y del sistema nervioso central del autónomo, motilidad ocular, audición y exámenes de laboratorio orientados a descartar posibles patologías asociadas (electrolitos, hormonas tiroideas, ácidos láctico y pirúvico, anticuerpos antinucleares, catecolaminas, etc.).

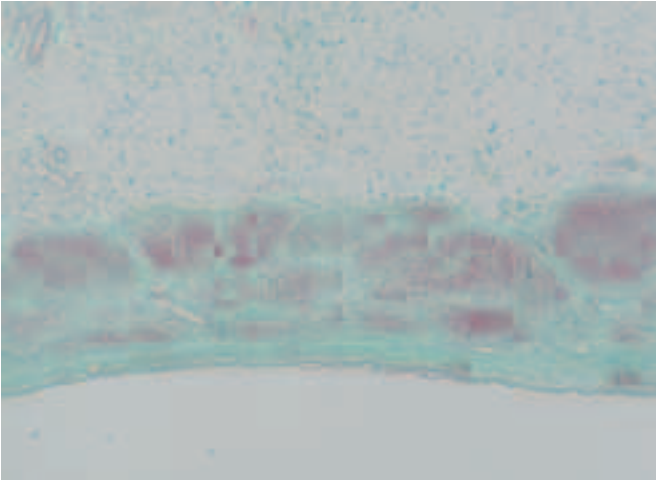


FIGURA 6. Miopatía visceral infantil esporádica. Capa muscular muy adelgazada y fragmentada con vacuolización y abundante tejido fibroso.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la POIC es multidisciplinario y, con frecuencia, de soporte y no curativo^(22,28). Los objetivos del tratamiento, cuando no es posible la curación, son mantener un adecuado estado nutricional con capacidad de crecimiento y desarrollo, prevenir y curar las complicaciones (fundamentalmente, infecciosas) y proporcionar una aceptable calidad de vida⁽²⁹⁾.

Medidas generales

El niño con POIC presenta con frecuencia graves trastornos hidroelectrolíticos, habitualmente hipoelectrolitemia con alcalosis metabólica que deben ser corregidos con fluidoterapia parenteral más o menos prolongada. Durante los episodios obstructivos es necesaria la descompresión intestinal con sonda nasogástrica, gastrostomía o enterostomía de descarga. Son también frecuentes los episodios infecciosos (urinarios, translocación bacteriana, sepsis por catéter) que precisan antibioterapia parenteral enérgica.

Soporte nutricional

Más de la mitad de los pacientes con POIC presentan malnutrición y fracaso del desarrollo por ingesta insuficiente de nutrientes y malabsorción^(18,30), por lo que el soporte nutricional es una medida terapéutica habitual que puede contribuir, además, a la mejoría de la dismotilidad intestinal. La nutrición enteral es preferible a la parenteral siempre que sea posible y la vía nasogástrica es más cómoda, sencilla y segura que la nasoyeyunal. La vía nasoyeyunal o la yeyunostomía quirúrgica deben utilizarse en caso de gastroparesia intensa con fracaso del vaciamiento gástrico y vómitos incoercibles. La nutrición parenteral debe reservarse para los casos con malnutrición grave y fracaso de la alimentación enteral. Por desgracia, una elevada proporción de niños con POIC precisan nutrición parenteral más o menos prolongada en algún momento de la evolución. El empleo de esta técnica terapéutica tiene una elevada morbimortalidad (infecciones, trombosis, enfermedad hepática).

Tratamiento farmacológico

El objetivo primario del tratamiento farmacológico es mejorar la motilidad intestinal para permitir la alimentación por vía enteral. Se han utilizado, en casos aislados, una gran variedad de fármacos como indometacina, noradrenalina, meperidina, metoclopramida, domperidona, trimebutina, cisaprida, eritromicina, prostaglandinas, somatostatina, serotonina y octreótido con resultados más o menos efectivos, pero no concluyentes⁽³⁰⁾. La cisaprida incrementa la motilidad antroduodenal y puede mejorar la tolerancia a la alimentación enteral, desgraciadamente su uso está limitado por su toxicidad cardíaca. La eritromicina tiene un efecto similar a la hormona procinética motilina y puede inducir la fase III del complejo motor migratorio. Por esta propiedad, se utiliza a dosis subantibióticas en pacientes con POIC⁽³¹⁾; en los casos de gastroparesia grave puede ser necesario emplearla a dosis muy altas. El octreótido es la medicación entero-cinética más potente; estimula la motilidad del intestino delgado, inhibe el vaciamiento gástrico y la contractilidad de la vesícula biliar. La inhibición del vaciamiento gástrico puede ser atenuada por el tratamiento asociado con eritromicina; esta asociación ha sido utilizada con éxito en adultos con esclerodermia. El cloruro de betanecol es un agonista muscarínico con acción sobre la musculatura lisa intestinal y de la vía urinaria, por lo que puede ser útil en algunos pacientes con megavejiga. La neostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que también ha sido utilizada ocasionalmente por vía intravenosa en el tratamiento de la pseudoobstrucción colónica aguda y de la POIC, aunque no existen estudios clínicos controlados que demuestren su seguridad⁽²⁸⁾. El tegaserod es un agonista de los receptores 5HT₄ con efectos procinéticos y mecanismo de acción similares a la cisaprida, pero sin toxicidad cardíaca. Su uso ha sido aprobado para el tratamiento del estreñimiento crónico y del colon irritable y puede ser especialmente útil en la POIC con afectación colónica. Con frecuencia, es necesario utilizar asociaciones de procinéticos para disminuir el riesgo de taquiflaxia y combinarlos con otros fármacos (antieméticos, antiseoretos, laxantes, espasmolíticos, etc.) para un adecuado control de los síntomas.

La dismotilidad intestinal favorece el sobredesarrollo bacteriano que puede producir inflamación mucosa y empeoramiento de la motilidad, cerrándose el círculo vicioso. El tratamiento antibiótico por vía oral es habitual en el manejo de la POIC. Se pueden utilizar antibióticos no absorbibles (paromomicina, rifaximina), que previenen la translocación bacteriana y las complicaciones hepáticas de la nutrición parenteral, absorbibles (amoxicilina, cotrimoxazol, metronidazol) o antifúngicos (nistatina, fluconazol) en ciclos de 1-2 semanas con periodos libres de antibióticos.

El dolor abdominal crónico puede constituir un problema grave en los niños con POIC. La dilatación intestinal, los procedimientos invasivos, la inflamación mucosa y el estrés de la enfermedad crónica pueden contribuir al desarrollo de hiperalgesia visceral con dolor intenso y alteración de la dinámica familiar y la social. El niño con dolor visceral debe ser tratado con analgésicos potentes y apoyo psico-

lógico. También pueden ensayarse drogas de acción central, como la gabapentina y los antidepresivos tricíclicos⁽³²⁾. Los opiáceos deben ser utilizados con cautela porque pueden empeorar las funciones motoras digestivas.

En casos seleccionados de POIC relacionados con neuropatías inflamatorias (ganglionitis) con anticuerpos anti-neuronales circulantes (anti-Hu) se han administrado corticoides a dosis diversas y con resultados variables, aunque, en general, favorables⁽³⁰⁾.

Cirugía

Las ostomías de descarga (gastrostomía, yeyunostomía, ileostomía, colostomía) pueden ser necesarias para aliviar los síntomas y facilitar el tránsito del contenido luminal. Estas intervenciones reducen la dilatación luminal, disminuyen los vómitos, mejoran la calidad de vida, aumentan la tolerancia a los aportes enterales y disminuyen la frecuencia de ingresos hospitalarios en una notable proporción de pacientes^(18,19). La disminución de la dilatación luminal puede mejorar la motilidad intestinal. La resección de los segmentos intestinales más afectados puede mejorar los síntomas y disminuir la necesidad de nutrición parenteral^(33,34).

Trasplante intestinal

Es el único tratamiento curativo de la POIC. El trasplante de intestino delgado aislado está indicado en los pacientes dependientes de nutrición parenteral con complicaciones que comprometen la vida (sepsis recurrente, enfermedad tromboembólica) o con pérdida de accesos venosos profundos^(35,36). La enfermedad hepática grave asociada a fracaso intestinal es indicación de trasplante hepatointestinal. En caso de afectación gástrica y/o urológica importantes está indicado el trasplante multivisceral⁽³⁷⁾. El paciente estable con nutrición parenteral y sin complicaciones de la misma debe ser manejado sin trasplante.

Miscelánea

Los estudios preliminares sobre la eficacia de la estimulación eléctrica del estómago para mejorar los vómitos en pacientes con POIC ofrecen resultados prometedores⁽³⁸⁾. La inyección de toxina botulínica en el píloro y en el ano ha sido utilizada para mejorar el tránsito a través de estos esfínteres⁽³⁹⁾. Se ha comunicado que la oxigenación hiperbárica es beneficiosa en niños afectados de POIC miopática con distensión abdominal grave y síntomas obstructivos. Se han utilizado infusiones de plaquetas para reducir los niveles de timidina en pacientes con encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal⁽⁴⁰⁾.

PRONÓSTICO

La POIC continúa siendo una entidad con una elevada morbimortalidad, pese a la mejoría de los tratamientos nutricionales, farmacológico y quirúrgico. La calidad de vida de los niños con POIC y sus familias está significativamente más comprometida que la de niños con otras enfermedades crónicas. El pronóstico de las formas secundarias depende de la enfermedad asociada; con frecuencia, las infecciones virales

se resuelven espontáneamente. En general, el pronóstico es peor en las formas primarias, que son las más frecuentes en niños. Una elevada proporción de pacientes depende de la nutrición parenteral de forma prolongada y más de la mitad precisan cirugía^(18,19). El comienzo neonatal, la necesidad de cirugía, la afectación urinaria y la forma miopática son factores de mal pronóstico. La mortalidad ha disminuido significativamente con respecto a la observada en series históricas, aunque continúa siendo elevada (10-25%)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones de la nutrición parenteral (sepsis por catéter y fallo hepático) y la patología postrasplante (rechazo, sepsis, síndrome lifoproliferativo, enfermedad de injerto contra huésped, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Guarino A, De Marco G. Italian National Network for pediatric intestinal failure. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 136-141.
2. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advance in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004; 53: 1549-1552.
3. Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, Christensen J, Colletti RB, Cucchiara S et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: Report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 102-112.
4. Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebetaler T, Briner J, Meier-Ruge W, Muntefering H et al. Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children: a prospective multicentre study on interobserver variation and clinical outcome. *Gut* 1999; 44: 853-861.
5. Martucciello G, Torre M, Pini-Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S et al. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 219-223.
6. Erez I, Reish O, Kovalivker M, Lazar L, Raz A, Katz S. Congenital short-bowel and malrotation: clinical presentation and outcome of six affected offspring in three related families. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 331-334.
7. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 1999; 45: 143-146.
8. Navarro J, Sonsino E, Boige N, Nabarra B, Ferkadji L, Mashako LM et al. Visceral neuropathies responsible for chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric practice: analysis of 26 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 179-195.
9. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Stanghellini V, De Ponti F, Corinaldesi R et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004; 126: 1872-1883.
10. Moore SW, Schneider JW, Kaschula RO. Unusual variations of gastrointestinal smooth muscle abnormalities associated with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 13-20.
11. Granata C, Puri P. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 12-19.
12. Rolle U, O'Briain S, Pearl RH, Puri P. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: evidence of intestinal myopathy. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 2-5.

13. Piotrowska P, Rolle U, Chertin B, De Caluwé D, Bianchi A, Puri P. Alterations in smooth muscle contractile and cytoskeleton proteins and interstitial cells of Cajal in megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 749-755.
14. Jain D, Moussa K, Tandon M, Culpepper-Morgan J, Proctor DD. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel. *Am J Gastroenterol* 2003; 27: 228-235.
15. Kenny SE, Vanderwinden JM, Rintala RJ, Connell MG, Lloyd DA, Vanderhaegen JJ et al. Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: a new diagnosis for transient neonatal pseudoobstruction. Report of two cases. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 94-98
16. Feldstein AE, Miller SM, El-Youssef M, Rodeberg D, Lindor MN, Burgart LJ et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with altered interstitial cells of Cajal networks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 492-497.
17. Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, Flores AF, Di Lorenzo C. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2298-2305.
18. Faure C, Goulet O, Ategbro S, Breton A, Tounian P, Ginies JL et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: Clinical analysis, outcome and prognosis in 105 children. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 953-959
19. Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999; 81: 21-27.
20. Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: Current approaches. *Gastroenterology* 1999; 116: 980-987.
21. Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, Fékété CN, Lortat-Jacob S. Urological manifestations associated with chronic intestinal pseudo-obstruction in children. *J Urol* 2002; 168: 1768-1770.
22. Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Assessment and management. *Gastroenterology* 2006; 130: S29-S36.
23. Hase T, Kodama M, Kishida A, Naka N, Shimadera S, Egawa T et al. The application of radio-opaque markers prior to ileostomy in an infant with chronic intestinal pseudo-obstruction: report of a case. *Surg Today* 1998; 28: 83-86.
24. Di Lorenzo C, Reddy SN, Flores AF, Hyman PE. Is electrogastrography a substitute for manometric studies in children with functional gastrointestinal disorders? *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2310-2316.
25. Cucchiara S, Annese V, Minella R, Franco MT, Iervolino C, Emiliano M et al. Antroduodenjejunal manometry in the diagnosis of chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 294-305.
26. Fell JM, Smith VV, Milla PJ. Infantile chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: the role of small intestinal manometry as a diagnostic tool and prognostic indicator. *Gut* 1996; 39: 306-311.
27. Di Lorenzo C, Flores AF, Bule T, Hyman PE. Intestinal motility and jejunal feeding in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1995; 108: 1379-1385.
28. Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 317-325.
29. Schwankovsky L, Mousa H, Rowhani A, Dil C, Hyman PE. Quality of life outcomes in congenital chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1965-1968.
30. Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Cogliandro L, Concordia A, Corinaldesi R et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 657-669.
31. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 687-694.
32. Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, Lai R, Chizh BA, Brown J et al. Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1400-1408.
33. Kim HY, Kim JH, Jung SE, Lee SC, Park KW, Kim WK. Surgical treatment and prognosis of chronic intestinal pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1753-1759.
34. Nayci A, Avlan D, Polat A, Aksoyek S. Treatment of intestinal pseudo-obstruction by segmental resection. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 44-46.
35. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM, Bueno J et al. Intestinal transplantation in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 1999; 45: 570-574.
36. Iyer K, Kaufman S, Sudan D, Horslen S, Shaw B, Fox I et al. Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 174-177.
37. Loinaz C, Rodríguez MM, Kato T, Mittal N, Romaguera RL, Bruce JH et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children with severe gastrointestinal dysmotility. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1598-1604.
38. Andersson S, Lonroth H, Simren M, Ringström G, Elfvin A, Abrahamsson H. Gastric electrical stimulation for intractable vomiting in patients with chronic intestinal pseudoobstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 823-830.
39. Friedenberf F, Gollamudi S, Parkman HP. The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 165-175.
40. Lara MC, Weiss B, Illa I, Madoz P, Massuet L, Andreu AL et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006; 67: 1461-1463.

3.2.4 Enfermedad de Hirschsprung y displasias intestinales

A. Fernández Sánchez, S. Barrena Delfa, L. Salamanca Fresno, P. Olivares Arnal

INTRODUCCIÓN

Se define la enfermedad de Hirschsprung (EH) como la ausencia de células ganglionares (neuronas) en zonas más o menos extensas de la pared del intestino grueso, a veces afectando a todo el colon y, en raras ocasiones, al intestino delgado o todo el intestino. Se localiza en región recto-sigmoide en el 75% de los casos, en colon izquierdo y transversal en el 15%; afecta a todo el colon en el 5% de los pacientes, al intestino delgado en el 3% y, por último, hay un número definido como de “segmento ultracorto” que se limita a los centímetros distales del canal anal y que afecta al 2% de los pacientes.

La incidencia de la EH oscila en las distintas series publicadas, pero está en torno al 1:5.000 nacidos vivos y la relación hombre/mujer es 4:1. La incidencia de transmisión a la descendencia que se ha conseguido analizar es del 3-5%, siendo mayor en los casos de aganglionismo extenso.

Debe sospecharse EH ya desde la edad de recién nacido, cuando existe un retraso en la expulsión de meconio de más de 48 horas en nacidos a término y peso adecuado para la edad gestacional. En ocasiones se manifiesta por un cuadro de obstrucción intestinal precoz en la primera semana de vida, con distensión abdominal grave, vómitos y en la radiografía de abdomen distensión de asas intestinales, incluido el colon. Un tacto rectal o una sonda rectal pueden permitir la salida explosiva de gas y/o meconio.

En el lactante o niño mayor, la presencia de estreñimiento o cuadro de suboclusión intestinal pueden ser desencadenantes de enterocolitis séptica por megacolon con aganglionismo distal. Un tratamiento adecuado del episodio inicial de la enterocolitis con los antibióticos precisos, rehidratación y vaciamiento del colon mediante enemas de suero salino, sonda rectal y tactos rectales, puede resolver el cuadro clínico. En episodios graves de sepsis con gran distensión abdominal, puede ser necesaria la realización de una colostomía de urgencia o una ileostomía en la zona gangliónica para descomprimir el intestino.

Las anomalías asociadas ocurren en el 15-20% de los casos, siendo las más frecuentes las anomalías cardíacas (8%), trisomía 21 (7%), retraso mental (1,5%), atresia de ano (1%), síndrome de hipoventilación central congénita (1%), atresia intestinal (0,5%), divertículo de Meckel (0,5%) o síndromes como la tríada de Currarino, neuroblastoma familiar con EH y síndrome de Waardenburg con EH.

Es de gran interés el estudio de las bases genéticas de la EH, relacionadas con el proto-oncogén RET localizado en el

cromosoma 10, así como las distintas mutaciones genéticas asociadas a la EH y el mejor conocimiento de su relación con la familia de las neurocristopatías, muchas de las cuales tienen patrones genéticos similares.

El conocimiento de la biología molecular y de la genética puede establecer un excelente campo en la aplicación del diagnóstico intraútero, la corrección genética y/o prevención de algunas enfermedades, entre ellas la EH.

DIAGNÓSTICO

Fisiopatología y clínica

El intestino contiene tres plexos neuronales: el submucoso de Meissner, el mientérico de Auerbach y un plexo mucoso mucho más pequeño. Cada uno tiene una red nerviosa que controla funciones determinadas del intestino, entre las que están la absorción, secreción, flujo sanguíneo, motilidad, etc., con casi nula participación del sistema nervioso central. La motilidad intestinal es controlada por neuronas intrínsecas de cada ganglio, las cuales causan contracción y relajación del músculo liso; sin embargo, la relajación predomina en circunstancias normales. El control extrínseco del intestino es a través de fibras colinérgicas preganglionares y fibras adrenérgicas postganglionares. Las fibras colinérgicas ocasionan la contracción mediante el neurotransmisor acetilcolina y las fibras adrenérgicas son predominantes inhibitorias y utilizan la norepinefrina como neurotransmisor. Existen otras fibras no colinérgicas ni adrenérgicas, también de naturaleza inhibitoria predominantemente y cuyo neurotransmisor, el óxido nítrico, fue descubierto en 1990 por Bult y cols.^(1,2)

Además de la migración anormal de células ganglionares desde la cresta neural, se ha hipotetizado que las células intersticiales de Cajal están también disminuidas en las zonas de EH, siendo de interés que estas células utilizan el monóxido de carbono como neurotransmisor.

Hay un reflejo de motilidad normal presente en el recto distal. El bolo fecal distiende el recto y provoca una contracción proximal con una relajación distal. Tal reflejo es intrínseco al intestino y su ausencia (observada en la manometría rectal) denota anomalía o ausencia de células ganglionares. El sistema nervioso extrínseco desarrolla un marcado aumento e hipertrofia de la inervación, predominando las fibras adrenérgicas excitatorias. Por el contrario, en el intestino agangliónico las fibras colinérgicas están marcadamente aumentadas y son predominantemente excitatorias, lo que explica su contractura, además de una pérdida de óxido nítrico sintetasa⁽¹⁾.



FIGURA 1. Rx. de abdomen: obstrucción intestinal funcional del recién nacido con gran dilatación de asas de I. delgado y colon, escasez de aire en recto con signo de balón pélvico por sigma dilatado y lleno de heces.



FIGURA 2. Enema opaco con segmento rectal aparentemente estrecho y enorme dilatación proximal del rectosigma.

Grandes series publicadas de EH han señalado que la enfermedad se diagnostica en el periodo neonatal en más del 90% de los casos. Un retraso en la expulsión de meconio mayor de 48 horas en el recién nacido debe ser sospechoso de EH (el 95% de los nacidos a término expulsan meconio en las primeras 24 horas). Sin embargo, en un 6 - 40% de los niños con retraso en la evacuación puede no implicar patología.

En el recién nacido es importante la inspección del periné para descartar la ausencia de ano, la presencia de una fístula perineal o un ano anterior estenótico.

En esta edad el estreñimiento, la distensión abdominal, los vómitos biliosos, los episodios de enterocolitis y la pobre alimentación conducen habitualmente a un déficit del crecimiento en peso y talla.

En el examen físico del lactante mayor, a menudo se aprecia distensión abdominal, timpanismo a la percusión abdominal por la dilatación de asas intestinales y discreta desnutrición. En el tacto rectal puede apreciarse la sensación de un canal anal adherente con salida ocasional de heces líquidas y muy malolientes.

Una perforación intestinal aislada de ciego o íleon terminal en el recién nacido o una apendicitis perforada en los primeros días de vida, han de hacer sospechar un aganglionismo cólico.

El aganglionismo cólico total o el aganglionismo extenso hasta colon ascendente suele ser difícil de diagnosticar, por cuanto se manifiesta con diversas formas clínicas: obstrucción intestinal el primer día de vida, en la primera semana o el primer mes; o bien con enterocolitis o con perforación cecal o ileal en los primeros días. En muchas ocasiones, el diagnóstico de aganglionismo cólico total se hace de forma tardía y a veces después de varias intervenciones previas, con colostomías o ileostomías inadecuadas.

Estudio radiológico de abdomen

La radiografía de abdomen (Fig. 1) se hará en decúbito supino y posición vertical. Estas imágenes revelan asas de intestino dilatadas que pueden mostrar escasez de aire en recto y pueden ser similares a las imágenes de obstrucción intestinal distal en un recién nacido. Aunque es extremadamente raro, puede verse neumoperitoneo en un neonato con EH por perforación de intestino grueso proximal. Por ello, ante una perforación intestinal aislada en un recién nacido hay que sospechar una EH (un apéndice perforado en un neonato ha sido con frecuencia signo premonitorio de enfermedad de Hirschsprung)⁽¹⁾.

Enema opaco

Un enema con contraste frecuentemente facilita el diagnóstico de EH por la existencia de una zona espástica estrecha del canal ano-rectal o ano-recto-sigmoide, con dilatación del colon proximal (Fig. 2).

En ocasiones no aparece tan clara esta imagen por lo que, para obtener una mayor eficacia y que el enema opaco sea más demostrativo, es importante tener en cuenta varios puntos:

- 1º No poner sonda rectal, no realizar tacto rectal ni poner enema salino previo al enema opaco porque puede distorsionar la zona de transición.
- 2º Utilizar contraste soluble en agua (gastrografín), no bario, para facilitar su expulsión en caso de un tapón meconial y para evitar peritonitis en caso de perforación.
- 3º Deben evitarse soluciones hiperosmolares.
- 4º En el lactante mayor puede ser preferido el bario por su mayor definición en el diagnóstico de EH.
- 5º No es recomendable un enema de contraste en caso de enterocolitis.
- 6º El balón del cateéter para el enema no debe inflarse inicialmente y es necesario prestar una cuidadosa atención

en el relleno precoz, instilando lentamente el contraste con el paciente en decúbito para ver el bolo de contraste en proyección lateral.

En alguna ocasión, la zona de transición se ve solamente en las imágenes de relleno precoces. El contraste se instila hasta que se vea una zona de transición o se opacifique todo el colon.

Los hallazgos radiográficos clásicos en el enema opaco de la EH son: un segmento de recto-sigma o colon distal estrecho y espástico con el colon proximal muy dilatado (Fig. 2). La zona de cambio de calibre o *zona de transición* (Fig. 8) es la clave del hallazgo radiográfico para el diagnóstico de EH. La zona de transición vista más frecuentemente está en la región recto-sigmoide en el 80-85% de los casos y ha de tenerse en cuenta que la zona de transición radiográfica no concuerda con la zona anatómica en un 25-65% de los pacientes. La escasa evacuación del contraste en las veinticuatro horas siguientes al enema corrobora posiblemente el diagnóstico de EH, aun sin haber observado zona de transición.

Swenson consideraba que el retraso de la eliminación del bario del colon después del enema, era una prueba adicional que sugería el diagnóstico de EH; pero pronto se hizo evidente que este examen era menos sensible para detectar aganglionismos cortos, aganglionismos totales o aganglionismos del recién nacido⁽³⁾, y estudiando el segmento de colon extirpado se vio por primera vez que estaba desprovisto del plexo de Auerbach, lo cual dio lugar a que en 1957 se recomendase la biopsia rectal como examen más fidedigno para establecer el diagnóstico, incluso en grupos con un enema opaco dudoso. La biopsia rectal de espesor completo, descrita por Swenson en 1959, requería una anestesia general y era probable que dejase cicatrices que complicasen la intervención definitiva; pero, dos años después, con la biopsia mucosa por succión y la aplicación de una tinción histoquímica se obviaron los problemas quirúrgicos, no precisando anestesia general y pudiendo hacerse a la cabecera del niño.

Algunos autores han aportado con el enema opaco una certeza diagnóstica de EH en el 76-92% de los pacientes y otros observan entre un 20-30% de falsos negativos y falsos positivos⁽³⁾.

Manometría rectal

La ausencia de reflejo anal inhibitorio (RAI) o reflejo de relajación es diagnóstica de EH si está hecha en condiciones adecuadas de edad, peso, experiencia, técnica, etc.

Autores como Holschneider y cols.⁽¹⁾ sugieren que el reflejo anorrectal no está completamente desarrollado en el prematuro ni en el neonato nacido a término y menor de 12 días. Otros autores refieren que la manometría anorrectal (MAR) en el recién nacido es un test muy útil para el estudio de la función anorrectal en la EH.

La manometría anorrectal (MAR) es un método diagnóstico de EH, que para algunos autores es absolutamente diagnóstica^(4,5).

La MAR registra las presiones en reposo y reflejas en el canal anal y ampolla rectal. Cuando el canal anorrectal es distendido transitoriamente, ocurre un reflejo de contrac-

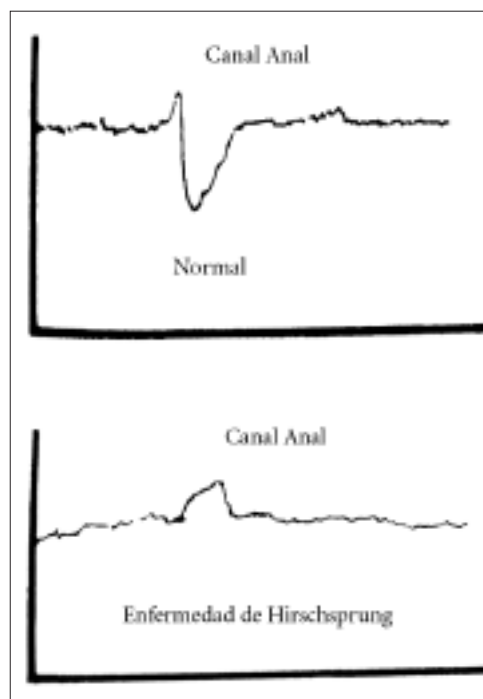


FIGURA 3. Manometría rectal después de inflar un balón con una presión de 20 mm de Hg. En canal anal normal vemos un reflejo de contracción seguido de una relajación o reflejo recto-anal inhibitorio (RAI). En caso de E. Hirschsprung no existe este reflejo RAI.

ción seguido por una relajación (RAI) del esfínter interno registrado en el canal anal superior; simultáneamente hay una contracción refleja del esfínter externo en el canal anal inferior (Fig. 3).

El RAI está ausente de forma consistente en la EH. Este reflejo también está ausente después de una miotomía anorrectal, en la esclerosis sistémica y otras enfermedades⁽¹⁾.

Biopsia rectal

Es la prueba diagnóstica más importante de la EH. Descrita por Swenson en 1959, necesita anestesia general para extraer una cuña de espesor completo de pared rectal posterior, por encima de las criptas.

Shandling, en 1961, describe la técnica de biopsia rectal por succión, sin necesidad de anestesia, después de que Gherardi, en 1960, demostrara que el nivel de aganglioneosis en la EH era idéntico en la submucosa y en el plexo mientérico de Auerbach. Años después Campbell, anatomopatólogo del hospital de niños de Melbourne, demuestra que el nivel de hipoganglioneosis es generalmente mayor a nivel del plexo submucoso que en el plexo mientérico del canal anal, observando similar longitud de hipoganglioneosis en todos los grupos de edad (entre 0,5-1,5 cm por encima de la línea dentada), lo que condujo a aceptar la práctica de obtener la biopsia por succión a 2 cm por encima de la línea dentada en el recién nacido y 3,5 cm en el niño mayor.

Helen R. Noblett, del hospital de niños de Melbourne, describe en 1971 que la biopsia rectal por succión, cuya pinza lleva su nombre (Fig. 4), debe reunir los siguientes criterios^(6,7): ser sencilla, inofensiva, exacta, aplicable a cualquier paciente independientemente de la edad y, más concretamente, en el periodo neonatal. La biopsia será eficaz si se toma a la distancia mencionada anteriormente, sin necesi-



FIGURA 4. Pinza de Hellen-Noblett para biopsia rectal por succión. Mediante una jeringa de 50 ml se logra obtener una presión negativa de 15-20 mm de Hg en el manómetro. Tiene una escala en cm para medir la distancia del ano.

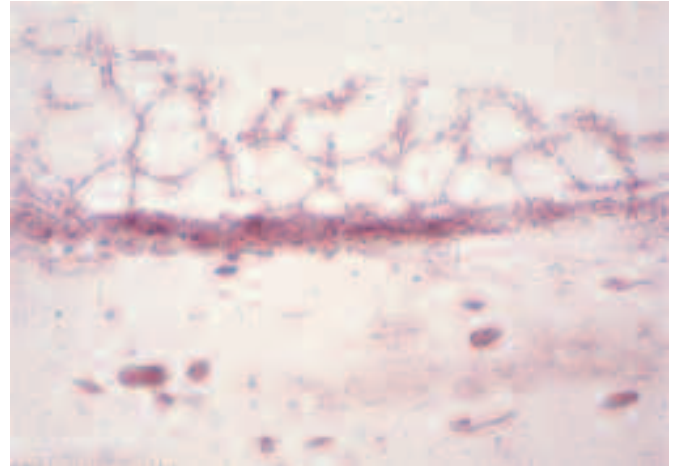


FIGURA 5. Tinción histoquímica de actividad de acetilcolinesterasa, observando proliferación de fibras nerviosas en la muscular de la mucosa y submucosa con ausencia de neuronas.

dad de preparación rectal ni enemas que edematizan la pared (los niños mayores de 6 meses precisan defecar). Las muestras deben ser de al menos de 5 mm, tomarse con una succión brusca de 15-20 mm de Hg y ser cuidadosamente retiradas de la cápsula.

Los aspectos básicos de la biopsia rectal son⁽⁶⁻⁸⁾: la 1ª biopsia debería tomarse en la línea dentada (unión de la mucosa anal con la rectal). Los estudios sistemáticos del esfínter anal han demostrado que en la EH la actividad de acetilcolinesterasa (AChE) de las fibras nerviosas parasimpáticas del músculo del esfínter está aumentada, como es característico en el recto. La 2ª biopsia debería tomarse 2 cm. por encima de la línea dentada, lo cual hace posible el reconocimiento de una EH de segmento ultracorto. La 3ª y 4ª biopsias deberían tomarse a 4 y 8 cm del margen anal, pudiendo hacerse de forma ambulatoria y con ligera sedación. La muestra óptima de biopsia rectal para el diagnóstico de EH debe ser de 3,5 - 5 mm de tamaño y contener mucosa y submucosa.

El diagnóstico se basa en el hallazgo histológico negativo, que es la ausencia de neuronas (células ganglionares) en los plexos submucoso y mientérico, pero es necesario examinar hasta 200 cortes antes de hacer el diagnóstico con seguridad. Los cortes histológicos se deben procesar del modo siguiente: uno de ellos se tiñe con hematoxilina-eosina para valorar la presencia de neuronas, fibras nerviosas o folículos linfoides; otros cortes para el estudio de la actividad de la AChE según el método de tinción de Karnowsky-Roots. Los resultados de la biopsia son muy fiables, con un bajo porcentaje de falsos negativos (1 en 444 biopsias⁽⁹⁾). La técnica de tinción de la actividad de la AChE ha facilitado el diagnóstico y fue introducida inicialmente por Meier-Ruge⁷ en 1972, basada en la técnica de tinción de Karnowski-Roots descrita en 1964. En la EH la intensa tinción de la actividad de AChE con la técnica de Karnowsky-Roots^(7,8,9) permite visualizar gruesos troncos nerviosos hipertrofiados que se rami-

fican en la submucosa superficial y no se ven neuronas (Fig. 5). La tinción de la actividad de acetilcolinesterasa y con DPNH para la actividad mitocondrial puede ser necesaria para la confirmación del diagnóstico. Los resultados falsos negativos son muy infrecuentes y la ausencia de neuronas en el plexo submucoso con la técnica de H-eosina puede no ser indicativa de EH, a no ser que exista proliferación de fibras nerviosas con la tinción de la AChE.

A causa del enorme aumento de la actividad AChE en las fibras nerviosas parasimpáticas del segmento de colon agangliónico, el procedimiento histoquímico puede ser aplicado igualmente al segmento rectal a 4 y 6 cm por encima del ano, el cual contiene relativamente pocas células ganglionares (neuronas). Por lo tanto, un segmento de EH ultracorto puede ser detectado tanto de forma indirecta fácilmente por la intensa actividad acetilcolinesterasa en las fibras nerviosas de la mucosa, como directamente en la vecindad de la línea dentada.

Las complicaciones de la biopsia por succión son escasas, aunque en una serie multicéntrica de 1.340 biopsias publicada por Qualman y cols., hubo 3 perforaciones (0,2%), 3 hemorragias rectales que requirieron transfusión y en un 3% de los casos hubo que repetir la biopsia por muestra inadecuada⁽¹⁰⁾.

Genética y bases moleculares de la enfermedad de Hirschsprung

La EH es la ausencia congénita de neuronas en el recto y colon que conduce a una obstrucción intestinal en la infancia. Las neuronas entéricas se desarrollan desde la cresta neural y normalmente emigran al recto durante la 12ª semana de gestación. La EH surge de un fallo en la migración celular desde la cresta neural al intestino posterior; el segmento afectado es incapaz de relajarse, lo que da lugar a una obstrucción intestinal con dilatación del colon normal proximal.

Durante años se observó una manifestación variable de la EH con longitud diferente de segmentos agangliónicos y una incompleta penetrancia hereditaria ligada al sexo, con fenotipos individuales⁽¹¹⁾. Todos los factores observados en la EH sugerían un patrón de herencia complejo, multifactorial y afectación de varios genes

El gen primario responsable es el proto-oncogén RET⁽¹²⁾, localizado en el cromosoma 10. Se expresa primariamente durante la vida embrionaria en la cresta neural como precursor urogenital de médula suprarrenal y tiroides. El gen RET se encontró mutado en el 35% de los casos esporádicos y en el 45% de los casos familiares de EH, ocurriendo en un porcentaje mayor del doble (76%) en los aganglionismos del segmento largo. Los análisis de diferentes grupos de pacientes y sus familias sugieren que hay distintas formas de herencia dependiendo de la longitud del segmento agangliónico. Las diversas mutaciones genéticas asociadas a la EH pueden ahora ser mejor estudiadas y conocidas por el examen de cómo se relacionan con la familia de las neurocristopatías, muchas de las cuales tienen patrones genéticos similares. Se han identificado múltiples mutaciones del gen RET que conducen a EH; las mutaciones que conducen a neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma) o carcinoma medular de tiroides familiar⁽¹³⁾, se localizan en una de las cinco cisternas de dominio extracelular. Las mutaciones de la EH en el gen RET conducen a la pérdida de los alelos funcionantes de naturaleza heterocigota, lo cual sugiere insuficiencia haploide. También se ha investigado la ausencia de mutaciones RET en familias con 2 o 3 pacientes portadores de EH en varias generaciones, encontrando susceptibilidad en el cromosoma 9q31, 3p21 y 19q12^(11,12,14).

La proteína RET es un receptor tirosín-quinasa implicado en el crecimiento, diferenciación y migración de tejidos en desarrollo, especialmente en derivados celulares de la cresta neural, que incluye:

- 1º Las células parafoliculares de la cresta neural craneal (tiroides...) neurocristopatías disgenéticas no-neoplásicas como la EH, síndrome Ondine de hipoventilación central congénita, albinismo u otros. También se incluyen neurocristopatías complejas neoplásicas como son la neoplasia endocrina múltiple (MEN 2A y MEN 2B)^(13,14), neuroblastoma familiar con EH, neurofibromatosis, feocromocitomas, tumor carcinoide.
- 2º Las neuronas parasimpáticas del intestino de la cresta neural vagal y sacra.

Estas múltiples migraciones celulares de la cresta neural explican por qué mutaciones en el gen RET pueden conducir a carcinoma medular de tiroides y EH, u otras enfermedades familiares.

Tipos de enfermedad de Hirschsprung

Según los criterios anatómo-patológicos podemos clasificar la enfermedad de Hirschsprung en:

- EH de segmento ultra-corto, que solo afecta al tercio inferior del recto.

- Aganglionosis recto-sigmoide, la más frecuente, que aparece en 2/3 o más de los pacientes
- Aganglionosis ampliada al colon descendente
- Aganglionosis subtotal, que se extiende al colon transversal y ángulo hepático del colon
- Aganglionosis total, que afecta a todo el colon
- Aganglionosis que, afectando a todo el colon, se extiende de forma variable al intestino delgado

Según los criterios clínicos hay tres grupos de EH basados en la longitud del segmento agangliónico que, por poder estar correlacionados con los hallazgos clínicos, son terapéuticamente relevantes^(1,15-17).

A. Forma clásica de EH

Esta forma incluye afectación rectal, recto-sigmoide y casos extendidos a flexura esplénica. Habitualmente se acompañan de dilatación proximal del colon y suelen responder al manejo con *nursing* (enemas de limpieza salinos, jabonosos o con fosfatos, además del tacto rectal o sonda rectal intermitente). No siempre precisan colostomía de descarga, lo que favorece el tratamiento quirúrgico (independientemente de la técnica), sobre todo con el descenso transanal endorrectal del colon, sin precisar laparotomía.

B. Forma de EH de segmento ultra-corto

La afectación está limitada a los 2-3 cm distales del recto (mega recto) y suele responder al tratamiento mediante esfinterotomía interna.

C. Forma de EH de segmento ultra-largo

Afecta a más de la mitad del colon, ampliándose el segmento agangliónico más allá del colon transversal. Será difícil de manejar con *nursing*, formándose a veces fecalomas en colon descendente que dificultan la limpieza y evacuación. En ocasiones es precisa la realización de una laparotomía para evacuar el fecaloma y colostomía o ileostomía para un mejor manejo quirúrgico en el descenso ulterior del colon sano.

D. Aganglionismo cólico total (ACT)

Es un cuarto grupo relativamente poco frecuente y que representa algo más del 5% de todos los casos de EH. Se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en intestino grueso y a menudo en íleon terminal. Ha representado un problema cambiante para el cirujano por sus dificultades diagnósticas, por su diagnóstico tardío en muchos de los casos y por su tratamiento quirúrgico en evolución^(18,19).

La clínica del aganglionismo extenso, cólico total y de íleon terminal es a veces confusa y el diagnóstico habitualmente suele hacerse después de varios tratamientos quirúrgicos con resultados pobres.

El diagnóstico prenatal de una obstrucción intestinal o la clínica de obstrucción intestinal en el primero o los primeros días de vida, así como una perforación intestinal espontánea del recién nacido pueden ser los inicios de un aganglionismo cólico extenso o total⁽²⁰⁾.

Una enterocolitis neonatal en la 1ª semana de vida, asociada o no a perforación intestinal, puede ser sospechosa de



FIGURA 6.
Enema opaco en aganglionismo cólico total. Colon sin usar y de contorno liso.

EH; y una manometría rectal seguida por una biopsia por succión puede confirmar el diagnóstico de EH. Sin embargo, para el diagnóstico de un aganglionismo cólico total, será necesario en muchas ocasiones una laparotomía y biopsias de pared intestinal y, una vez confirmado el diagnóstico, dejar una ileostomía en zona sana⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Existe una historia familiar de aganglionismo en un 20-25% de los casos y la mortalidad está alrededor del 30-35%, mayor cuanto más extenso es el intestino agangliónico. Una potencial dificultad de la colectomía total definitiva es la necesidad de determinar el nivel definitivo de aganglionismo y para evitar una excesiva resección o una cirugía inadecuada es preferible dejar una ileostomía en espera del resultado de las biopsias. El estudio del apéndice casi siempre es diagnóstico.

En general, como hemos dicho, el aganglionismo cólico total suele ser muy difícil de diagnosticar; los estudios radiológicos pueden mostrar asas de intestino delgado dilatadas y en el enema opaco (Fig. 6) se ve un colon sin usar o un microcolon, con margen mucoso redondeado y liso. Según estas imágenes y la clínica se llega a hacer el diagnóstico en el 20-30% de los casos. El diagnóstico en el 70-80% de los pacientes se hace en el momento de la laparotomía por obstrucción o perforación intestinales⁽²⁰⁾.

Tratamiento quirúrgico

Se han utilizado distintas técnicas quirúrgicas durante años en el ACT, consecuencia de no haber encontrado una técnica definitiva con resultados esperanzadores. Esto ha supuesto con frecuencia la realización de múltiples procedimientos en un mismo paciente.

La ileostomía es el procedimiento primario a que son sometidos más del 50% de los pacientes con ACT, el resto son sometidos bien a una colostomía o, más infrecuentemen-

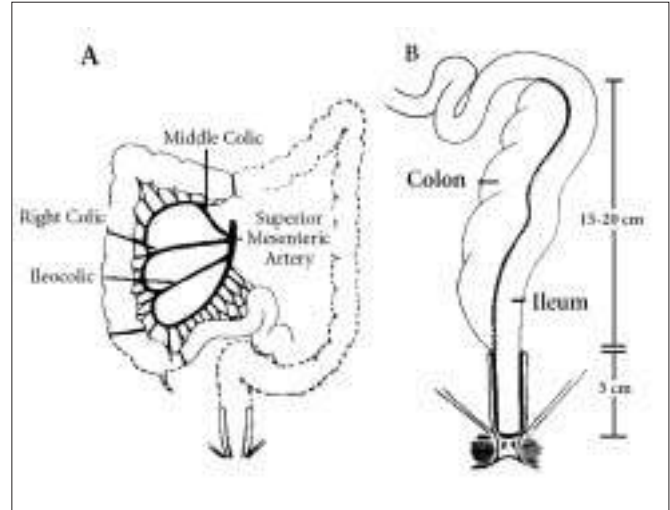


FIGURA 7. Tratamiento quirúrgico del aganglionismo cólico total con parche de colon derecho como superficie absorbente. (Jossalyn Emslie and col. J. P. Surg.1997, 32(11):1542-1544.

te, a una yeyunostomía; aun así, ante un diagnóstico dudoso o no confirmado histológicamente, se realizan operaciones inapropiadas antes de la intervención definitiva⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

El descenso íleo-endorectal en un solo tiempo, con la intención de dejar una superficie absorbente del colon, ha sido la pauta durante años. Lester W. Martin⁽²¹⁾, en 1982, propuso su técnica con el colon entero como superficie absorbente, anastomosando el íleon colon de forma latero-lateral. Posteriormente han aparecido multitud de técnicas con resultados deficientes, pero Jossalyn Emslie⁽²²⁾ en 1997, utiliza como parche absorbente el colon derecho (Fig. 7), conservando la función del esfínter interno y creando un neo-recto. Esto proporciona pocas complicaciones precoces y tardías según el autor y con buenos resultados en la función intestinal, defecación, crecimiento y desarrollo a largo plazo.

Los recientes éxitos⁽¹⁵⁾ en el tratamiento actual de formas complejas de aganglionismo cólico total extendido al intestino delgado, con la nutrición parenteral, el control de la enterocolitis grave^(20,22,23) y, en último extremo, el trasplante intestinal, han sido esperanzadores para estos pacientes teniendo en cuenta su alta mortalidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Íleo meconial

El comienzo del íleo meconial puede ser similar a la EH, con ausencia de expulsión de meconio en las primeras 48 horas. Una radiografía simple de abdomen mostrará imagen de miga de pan en el cuadrante inferior derecho, con finísimas calcificaciones si hubo perforación intestinal intraútero y/o dilatación de asas del delgado proximales a la obstrucción meconial. En el enema opaco se verá el colon pequeño.

Atresia del íleon

También existe una ausencia de expulsión del meconio en las primeras 24 horas con distensión abdominal y en la radiografía de abdomen se ve gran dilatación de asas de intes-

tino delgado con ausencia de aire en colon. En caso de atresia distal del colon (muy infrecuente) se ve todo el colon muy dilatado con ausencia de aire y meconio en canal ano-rectal distal. Si se trata de una EH de segmento corto o muy corto, el sondaje o tacto rectal pueden orientar al diagnóstico.

Tapón meconial

Un enema con gastrografín suele ser diagnóstico y curativo.

Síndrome de colon izquierdo hipoplásico

Existe también un cuadro de obstrucción del intestino grueso, con fallo al paso del meconio, distensión abdominal y vómitos biliosos. La etiología es oscura y la biopsia rectal por succión es normal.

En el enema opaco con gastrografín se observa un colon izquierdo pequeño, en muchos de los casos con antecedentes de madre diabética. Los enemas de limpieza suelen movilizar el meconio y establecer la defecación normal.

Dilatación segmentaria del colon sigmoideo

Cuadro de retención del meconio en los primeros días, pero en el que el enema de gastrografín suele ser eficaz, demostrando un colon sigmoideo muy dilatado en ocasiones, con un canal ano-rectal y un colon proximal a la dilatación normales.

La resección es curativa, siendo el estudio histológico normal y la tinción de AChE, negativa.

Prematuridad

Muchos de estos niños no expulsan meconio en los primeros días de vida por disfunción intestinal con microcolon, necesitando pequeños enemas de suero o gastrografín.

Sepsis

La alteración hidroelectrolítica, ciertas drogas anestésicas o analgésicas, así como el hipotiroidismo, pueden producir íleo intestinal o estreñimiento funcional.

Displasia neuronal intestinal (DNI)

La motilidad intestinal es un evento fisiológico complejo, que requiere la actividad neuronal y muscular coordinadas.

La displasia neuronal intestinal fue descrita por primera vez por Meier-Ruge en 1971 como una malformación congénita del plexo entérico e introdujo el término de *displasia colónica intestinal* (DCI) para una entidad clínica con síntomas similares a la EH, pero con hiperplasia e hipertrofia del plexo intramural en lugar de aganglionosis⁽²⁴⁾.

El año 1983, Fada y cols clasifican la *displasia neuronal intestinal* (DNI) en dos subtipos distinguibles clínica e histológicamente:

- *Tipo A*: ocurre en menos del 5% de los casos. Se caracteriza por aplasia o hipoplasia de la inervación simpática del intestino y se presenta de forma aguda en el periodo neonatal con episodios de obstrucción intestinal, diarrea y heces con sangre.

- *Tipo B*: se define corrientemente como una enfermedad del plexo submucoso del intestino. En el segmento afectado hay un aumento de células nerviosas agrupadas en ganglios gigantes, y para hacer el diagnóstico han de encontrarse un mínimo del 20% de ganglios gigantes en 30 secciones seriadas⁽²⁴⁾.

La DNI tipo B ocurre en más del 95% de los casos. Clínicamente es indistinguible de la EH como malformación del plexo parasimpático submucoso y mientérico y su etiología permanece ampliamente oscura^(24,25).

Se caracteriza por:

- Episodios de pseudo-obstrucción intestinal crónica, con vómitos, dolor y distensión abdominal, diarrea y malabsorción intestinal. El síntoma más frecuente de la DNI tipo B es la constipación crónica de comienzo generalmente en el primer año de vida.
- Hiperplasia del plexo submucoso mientérico, con formación de ganglios gigantes.
- Aumento moderado de fibras nerviosas parasimpáticas en la lámina propia mucosa y muscular de la mucosa, con la técnica de tinción de AChE.
- Inervación simpática del plexo mientérico hipoplásica o aplásica.

La DNI puede aparecer como una entidad clínica en sí misma o asociada con un segmento agangliónico distal de EH y dependiendo de la longitud del intestino afecto puede haber una forma localizada o diseminada. La forma aislada de DNI tipo B que afecta al recto produce megarrecto y se comporta como un cuadro de esfínteroacalasia, aunque también puede aparecer en segmentos de intestino delgado y grueso a la vez, por lo que Schärli y Meier-Ruge idearon el término de *displasia neuronal intestinal*.

Los aspectos de biología molecular en el desarrollo de DNI tipo B están basados en estudios del factor transcripción Hox 11L1 en el sistema nervioso periférico.

Sintomatología

Episodios recurrentes de obstrucción intestinal es el principal síntoma en todos los casos. No suele haber retraso en la expulsión de meconio. En algunos pacientes es necesaria la colostomía o ileostomía por la progresión de la obstrucción. Hay pacientes con DNI que presentan dolor abdominal tipo cólico y otros distensión abdominal, enterocolitis grave y a veces diarrea con sangre. En el diagnóstico, el enema opaco no es demostrativo y no existe el típico segmento estrecho ni zona de transición.

Las anomalías asociadas son raras, pero puede existir un segmento agangliónico distal o haber casos asociados a hidronefrosis bilateral o síndrome MEN 2 B.

La incidencia es desconocida, pero es algo más frecuente en varones. El comienzo suele ser durante el primer año de vida, aunque en casos aislados puede aparecer en los primeros días. En treinta y cinco pacientes con DNI se hizo el diagnóstico en 14 durante el primer año de vida, en otros 14 entre 1 y 10 años de edad y en 1 paciente se diagnosticó en la 3ª década.

La DNI es un diagnóstico histopatológico basado en el hallazgo de anomalías específicas en el plexo mientérico y

submucoso (excluyendo la EH), por lo que la biopsia rectal por succión es adecuada para hacer el diagnóstico; aun así, solamente el 7% de estas biopsias reúnen todos los criterios de diagnóstico de DNI y será necesario realizar biopsias de espesor completo en niños o adultos con estreñimiento significativo.

Patólogos, gastroenterólogos y cirujanos suelen estar de acuerdo en que la DNI es una entidad clínica de difícil diagnóstico, en la que se necesita extremar con precaución la certeza de un diagnóstico histológico a la hora de tomar decisiones terapéuticas, especialmente con la cirugía^(24,25).

La biopsia intestinal de pared completa obtenida por laparotomía o laparoscopia o del segmento resecado es necesaria para poder establecer el diagnóstico definitivo de DNI, siempre basado en la relación con los síntomas clínicos, el curso del tratamiento y el seguimiento a largo plazo de los pacientes aun no habiendo encontrado correlaciones significativas, ni radiológicas, ni manométricas, ni tampoco clínicas.

ANOMALÍAS Y SÍNDROMES ASOCIADOS A LA EH

Las anomalías cardíacas y el síndrome de Down son las más frecuentes en todas las series publicadas de EH, apareciendo en el 8% de los casos aproximadamente. Otras anomalías que representan entre el 1 y 3% son: retraso mental, síndrome Ondine de hipoventilación central congénita y malformación anorrectal. Otras que sólo aparecen en menos del 1% son atresia intestinal, malrotación intestinal, anomalías de las extremidades, divertículo de Meckel, anomalías urológicas, labio leporino y fisura palatina y tríada de Currarino (meningocele presacro u otro tumor, agenesia sacra parcial y estenosis rectal)⁽²⁶⁾.

Existen además otras anomalías infrecuentes asociadas a la EH y relacionadas con la migración celular de la cresta neural, genéticas y/o familiares, pertenecientes al grupo de las neurocristopatías como son: el mismo síndrome Ondine, los síndromes MEN 2A y MEN 2B, neuroblastoma familiar, carcinoma medular de tiroides familiar, neurofibromatosis y otros^(13,14).

TRATAMIENTO

a) Manejo preoperatorio de la enfermedad de Hirschsprung

El tratamiento de la EH es quirúrgico con resección del segmento agangliónico y descenso del intestino sano al canal anal, preservando la función del esfínter interno⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El manejo preoperatorio de un paciente con EH puede ser difícil, en parte relacionado con la extensión del segmento agangliónico y la posibilidad de limpiar o evacuar la retención fecal; cuanto menor sea el segmento agangliónico, se podrá limpiar mejor el intestino mediante tacto rectal y enemas de suero salino o de fosfatos.

La retención fecal conduce habitualmente a episodios de encopresis con formación de fecalomas en colon izquierdo, suboclusión intestinal y enterocolitis que se suelen resolver bien en la primera fase del cuadro clínico. En ocasiones y en casos de segmento agangliónico más largo, puede evolucionar a episodios graves de enterocolitis y sepsis grave, pre-

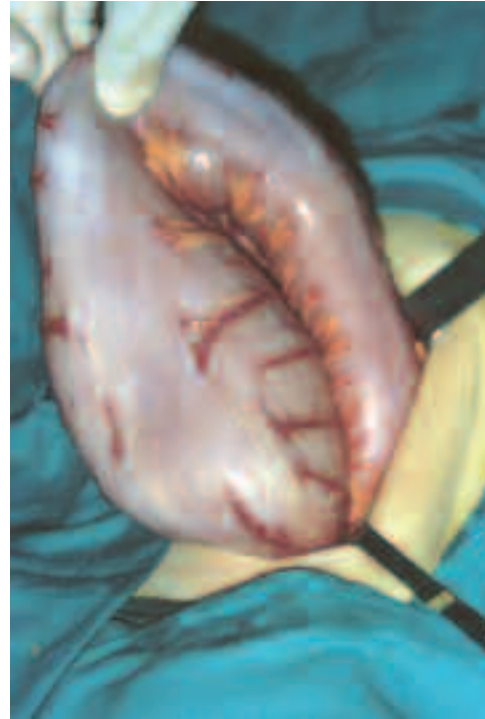


FIGURA 8. Zona de transición en aganglionismo recto-sigmoide, con colon proximal dilatado.

cisando con frecuencia tratamiento urgente en una unidad de cuidados intensivos^(15,16,23).

El manejo de un paciente con EH mediante *nursing* (tacto rectal y sonda rectal intermitentes, enemas de limpieza con suero salino u otros) permite resolver cuadros clínicos de suboclusión intestinal y enterocolitis, a la vez que mejorar el estado clínico y conseguir las condiciones adecuadas para la intervención quirúrgica.

El diagnóstico precoz de la EH en el periodo neonatal y el manejo de la obstrucción intestinal con enemas de limpieza, sondas o tacto rectal, junto con la realización del descenso endorrectal transanal propuesto por algunos autores en este periodo de la vida, han disminuido la aparición de enterocolitis y la morbi-mortalidad de estos pacientes. En los casos de mal manejo del paciente mediante *nursing*; la realización de una colostomía antes de que aparezca enterocolitis disminuye la mortalidad de forma significativa⁽¹⁶⁾.

b) Tratamiento quirúrgico (Fig. 8)

Indicaciones de la colostomía

La colostomía es una intervención quirúrgica que se acompaña de cierto grado de complicaciones y conlleva una morbilidad digna de tener en cuenta, sobre todo cuando se realiza en los primeros meses de la vida.

En ocasiones, la colostomía es salvadora para resolver cuadros clínicos de obstrucción intestinal con o sin enterocolitis, que comprometen la vida del niño. Dado que la colostomía en un paciente con EH puede dificultar la operación definitiva del descenso del intestino sano, la tendencia general, sobre todo en la última década en la que se propone adelantarse el descenso de colon a los primeros meses, es no realizar colostomía si es posible y hacer el descenso transanal endorrectal, con lo que algunos observan buenos resultados.

En los pacientes con grandes fecalomas en colon izquierdo, imposibles de deshacer con enemas de fosfatos, aunque se sea insistente, quizá sea preciso la realización de una laparotomía para movilizar el fecaloma o en último extremo una apertura del colon con colostomía terminal en zona sana.

Técnicas quirúrgicas y sus complicaciones

Desde que Swenson describiera la operación definitiva (rectosigmoidectomía) en el año 1948⁽²⁷⁾, Duhamel su técnica (descenso retrorrectal transanal) en 1960 y en 1964 Soave su operación (descenso endorrectal), los tres procedimientos clásicos mayores, han surgido algunas modificaciones.

La intervención original de Swenson (Fig. 9) consistía en disecar y liberar el colon distal agangliónico desde dentro de la pelvis, mediante una disección del recto, junto a su capa muscular externa de forma cuidadosa hasta 2 cm por encima del canal anal y realizando una anastomosis término-terminal fuera del ano, una vez exteriorizado el segmento sano y ganglionar del colon, preservando el esfínter interno. Esta técnica se ha utilizado durante más de 50 años y se sigue utilizando en la actualidad con buenos resultados.

La mortalidad postoperatoria, variable entre 2 y 5%, se relaciona con la aparición de dehiscencia de la anastomosis y ha resultado preocupante. Otras complicaciones contempladas han sido la función sexual, continencias urinaria y fecal, pero han carecido de base después de la revisión de distintas series. Las complicaciones de enterocolitis recurrente y estreñimiento postoperatorio se asociaban con mayor frecuencia a las técnicas de Soave o Duhamel, con sus modificaciones, que a la técnica de Swenson^(15,16,23). La enterocolitis es una complicación grave en la fase preoperatoria de aganglionismo de segmento largo; sin embargo, puede ser ocasional en la fase del postoperatorio a corto plazo y menos grave^(15,17,23). Aun así, los distintos autores refieren que su técnica tiene menos complicaciones de enterocolitis postoperatoria. De los tres procedimientos quirúrgicos mencionados, todos tienen excoriación perineal en el postoperatorio precoz; el procedimiento de Swenson tiene en la actualidad una tasa de mortalidad de 1,25%, Soave mencionó una tasa de mortalidad del 4,5% y la técnica de Duhamel, una tasa de mortalidad del 6,2%. La tasa de reintervenciones en la operación de Swenson fue del 6%, en la de Soave y Duhamel más alta⁽¹⁶⁾. En el análisis de Suita, en Japón⁽¹⁷⁾, con un total de 3.852 pacientes operados por EH, la incidencia de enterocolitis sobre 1.103 pacientes operados entre 1998 y 2002 fue del 10,6% y la mortalidad, del 1,4% en EH rectosigmoide, 7,1% en aganglionismo cólico total y 35,5% en aganglionismo con afectación extensa del intestino delgado.

La enterocolitis asociada a EH debe alertar al médico por su posible gravedad, ya que implica un alto riesgo de mortalidad pre y postoperatoria en los casos acompañados de sepsis o *shock* séptico. Sus manifestaciones clínicas clásicas incluyen distensión abdominal, fiebre y heces muy malolientes. Sin embargo, hay un amplio rango de manifestaciones clínicas, como distensión abdominal, diarrea explosiva, vómitos, fiebre, letargia, hemorragia rectal, sepsis con mala per-



FIGURA 9. Descenso del colon con la técnica de Swenson, después de haber ligado la arteria sigmoide inferior y hemorroidal superior: se ha puesto una cinta en recto-sigma para señalar el límite a descender.

fusión periférica, deshidratación grave, acidosis metabólica, *shock*, etc. Algunos casos de diarrea con distensión abdominal son confundidos con gastroenteritis; sin embargo, son enterocolitis leves con EH. La enterocolitis es la complicación postoperatoria más frecuente de la EH y puede ocurrir en el 15-17% de los casos, con un rango en las distintas series que puede oscilar entre 1,5% - 39% y, aunque puede estar relacionada con la técnica quirúrgica, también puede ser debida a una definición en sí misma de enterocolitis. Es cierto que en el seguimiento a 2 ó 3 años se observa una casi normalización de los movimientos defecatorios. La enterocolitis tiene una incidencia más alta en el procedimiento de Swenson (19-20%), mientras que en el de Soave es más frecuente la estenosis de la anastomosis y el de Duhamel tiene mayor tendencia al estreñimiento. Si los episodios de enterocolitis persisten después del descenso endorectal definitivo, habrá que investigar si hay obstrucción del neorrecto, si es necesaria una biopsia rectal, o realizar una miotomía del esfínter interno^(1,15-17,23).

Los mayores avances que han ocurrido en el tratamiento de la EH incluyen el descenso endorrectal del colon en el recién nacido^(28,29), el mejor conocimiento y tratamiento de la enterocolitis asociada a la EH, el éxito obtenido en formas complejas de aganglionismo cólico total, el mejor conocimiento de la displasia intestinal neuronal, la genética y neurofisiología de la EH, la laparoscopia en el diagnóstico y tratamiento^(30,31) y el abordaje perineal sagital posterior para las reoperaciones en los casos de EH complicados en el postoperatorio.

La operación de Swenson, u otra técnica mediante laparoscopia, ha sido admitida de forma entusiasta desde hace más de una década⁽³²⁻³⁴⁾ por la facilidad de su realización en manos expertas, escasa hemorragia, corta estancia hospitalaria, etc. Aunque con resultados diversos en las distintas series por su corta evolución, el seguimiento a largo plazo confirmará si los resultados obtenidos han sido satisfactorios.

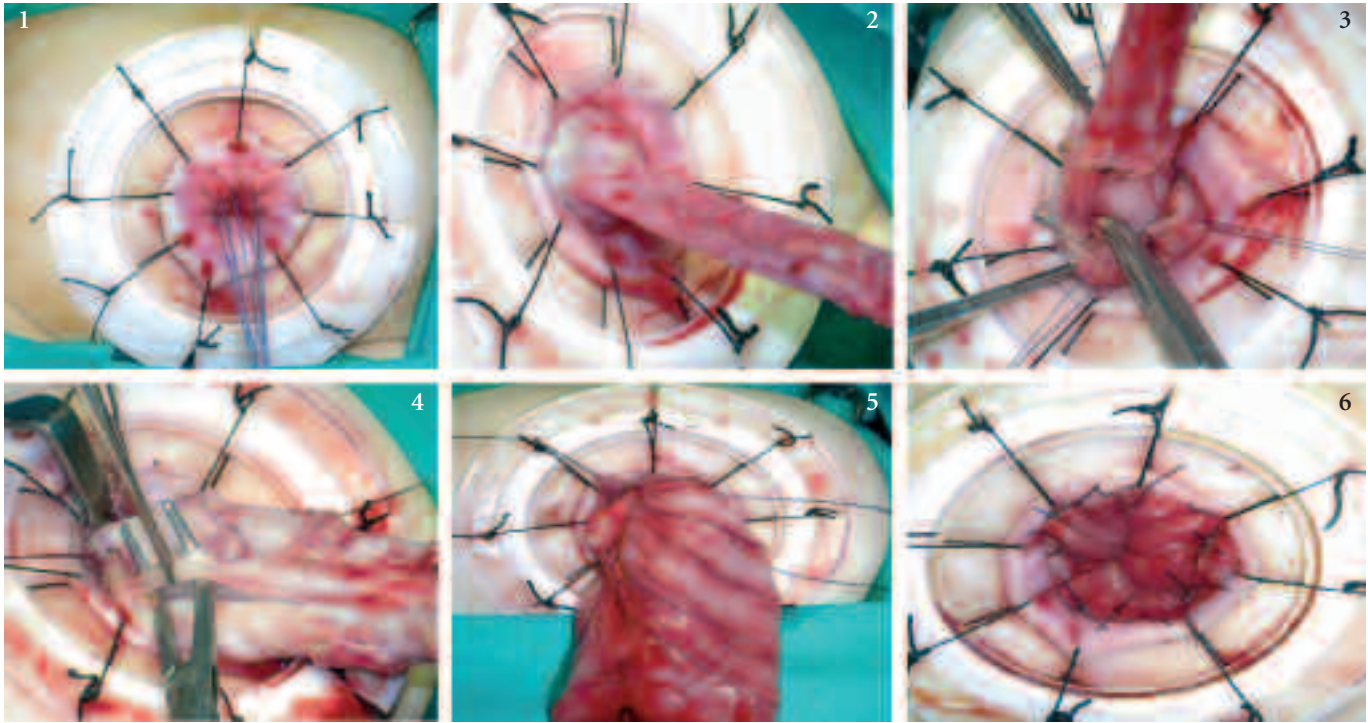


FIGURA 10. Fases quirúrgicas del descenso transanal endorrectal. Iniciando la disección mucosa con una incisión por encima de las criptas de Morgagni. Técnica de la Torre-Mondragón.

Desde el incompleto conocimiento de la evolución a largo plazo de la EH, muchos niños tratados con cualquiera de los tres procedimientos mencionados se han beneficiado con resultados satisfactorios de continencia y función intestinal a largo plazo, siendo una parte esencial el programa de seguimiento del paciente. De otro modo, siempre habrá criterios diferentes al comparar distintas técnicas quirúrgicas^(20,25,31,33).

Es importante comprender que el procedimiento quirúrgico sólo es el primer paso en la curación de estos pacientes; existe un periodo variable para orientar a los padres con el objetivo de superar la enterocolitis y obtener un control fecal. Para garantizar unos resultados quirúrgicos óptimos, una técnica quirúrgica realizada con facilidad y sencillez es secundaria; más bien, es preciso que la selección del curso del tratamiento se base en resultados demostrados a largo plazo.

La utilización del descenso endorrectal (DER) en neonatos con EH ha representado un cambio significativo^(28,29,34), pero una de las mayores objeciones a su realización en esta edad ha sido la delicadeza de sus estructuras y la posibilidad de lesión de sus esfínteres. El DER debe ir precedido de limpieza seriada y dilataciones digitales; la última irrigación rectal añadirá una solución de neomicina al 1% y se administrarán antibióticos de amplio espectro antes de la cirugía. El parámetro más importante a valorar después del DER en el neonato es el patrón defecatorio variable del niño.

Innovaciones quirúrgicas

Una técnica quirúrgica que ha causado cierta admiración en la última década para el tratamiento de la EH ha sido el

abordaje anal basado en la técnica de Soave, comenzando la disección de la mucosa anorrectal 1 cm por encima de la línea dentada (criptas de Morgagni), conservando un manguito muscular hasta casi llegar a la reflexión peritoneal y exteriorizando el colon agangliónico mediante ligaduras de los vasos a nivel de la pared. Se logra así llegar al colon sano con biopsias intraoperatorias. La técnica del **descenso transanal endorrectal** (Fig. 10) fue publicada en 1998 por L. de la Torre Mondragón y JA. Ortega-Salgado⁽³⁵⁾. Sus indicaciones parecen ser limitadas al aganglionismo recto-sigmoide que ocurre en 2/3 de los casos.

Esta técnica quirúrgica se caracteriza por⁽³²⁻³⁵⁾:

- Tiempo operatorio más corto que los procedimientos clásicos
- Menor pérdida de sangre
- Estancia hospitalaria más corta
- Menor morbilidad
- Recuperación más precoz que el procedimiento abierto
- Tolerancia de la alimentación oral en 48 horas

En la figura 10 se describen fases de la técnica quirúrgica, que bien pudiera realizarse en el neonato o en los primeros meses de vida.

En la serie de Hadidi⁽³²⁾, el rango de edad de la intervención fue de 6 días a 13 años, sin colostomía en todos menos uno, el tiempo medio operatorio fue de 90 minutos, la longitud media de intestino resecado fue de 25 cm. De los 68 pacientes intervenidos, sólo 11 precisaron transfusión de sangre, no hubo mortalidad y sólo en un caso fue necesaria la laparotomía por lesión de la uretra. La frecuencia media de defecación fue de 1-3 veces al día después de 3

meses de postoperatorio. Se concluye la necesidad de seguimiento a largo plazo para confirmar la continencia y la función sexual.

EVOLUCIÓN

Reintervenciones en la enfermedad de Hirschsprung

Hay complicaciones postoperatorias de la EH que ocurren con una frecuencia nada despreciable, como son la estenosis rectal, megarrecto, fistula, tejido agangliónico retenido, que son evitables; pero la enterocolitis, parcialmente evitable, puede ocurrir después de procedimientos quirúrgicos técnicamente correctos.

La incontinencia fecal postoperatoria es una complicación evitable, porque es probable que exista una lesión del esfínter del canal anal⁽³⁶⁾.

En informes de malos resultados de descenso intestinal que precisaron reintervención, un reducido número de ellas fueron por estenosis o tejido agangliónico conservado; el resto lo fue por enterocolitis recurrente, estreñimiento pertinaz o encopresis. El 6% de la intervención de Swenson, el 4,9% de la de Duhamel y el 3,7% de la de Soave, necesitaron reintervención.

En general se considera que, con independencia de la técnica quirúrgica utilizada, los pacientes con EH mejoran en el postoperatorio a largo plazo, aun cuando el modo de evaluación de los resultados finales no sea homogéneo en las distintas series.

En un intento de mejorar la objetividad, los resultados pueden documentarse por la normalidad de la función intestinal, estimando en general que un patrón en los límites de lo normal es, como mínimo, una deposición cada 3 días y no más de 3 deposiciones al día. Haciendo referencia a esto y preguntando a los pacientes operados varios años antes, el 96% respondieron estar dentro del patrón normal y ser continente^(16,17).

BIBLIOGRAFÍA

- Grosfeld JL, O'Neill JA jr., Fonkalsrud EW, Coran AG. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine. *Pediatric Surgery*. Sixth edition, Philadelphia; Mosby-Elsevier, 2006. p.1514-1559.
- Bult H, Boeckxstaens G, Pelckmans P. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990; 345:346-347.
- Diamond IR, Casadiego G, Traubici J, Langer JC, Wales PW. The contrast enema for Hirschsprung's disease: predictors of a false-positive result. *J Pediatr Surg* 2007; 42(5):792-795.
- Núñez R, Vargas I, Cabrera R., Blesa E. Anorectal manometry in newborns. *Pediatr Surg Int* 1995; 10:105-107.
- Tamate S, Siokawa C, Yamada C. Manometric diagnosis of Hirschsprung's disease in de neonatal period. *J Pediatr Surg* 1984; 19:285-288.
- Noblett HR. A rectal suction biopsy tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1969, 4:406-409.
- Meier-Rüge W, Lutterbeckz PM, Herzog B, Morger R, Moser R, Schärli A. Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1972; 7:11-17.
- Hirose R, Hirata Y, Yamada T, Kawana T, Taguchi T, Suita S. The simple technique of rectal mucosal biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1993, 28(7):942-944.
- Lewis NA, Levitt MA, Zallen GS, Zafar MS, Iacomo CK, Rossman JE et al. Diagnosing Hirschsprung's disease: Increasing the odds of a positive rectal biopsy result. *J Pediatr Surg* 2003, 38(3):412-416.
- Qualman SJ, Jaffe R, Bove KE, Monforte-Muñoz H. Diagnosis of Hirschsprung's disease using the rectal biopsy : Multi-institutional survey .*Pediatr Dev Pathol* 1999;2:588-596.
- Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung's disease. *Am J Hum Genet* 1990. 46(3):568-580.
- Shimotake T, Iwai N, Inoue K, Kimura T, Ichikawa D, Abe T et al. Germline mutation of the RET proto-oncogene in children with total intestinal aganglionosis. *J Pediatr Surg* 1997, 32(3):498-500.
- Fialkowski EA, De Benedetti MK, Moley JF, Bachrach B. RET proto-oncogene testing in infants presenting with Hirschsprung's disease identifies 2 new multiple endocrine neoplasia 2A. *Kindres* 2008, 43(1):188-190.
- Decker RA, Peacock ML. Occurrence of MEN 2A in familial Hirschsprung's disease: A new indication for genetic testing of the RET proto-oncogene. *J Pediatr Surg* 1998, 33(2):207-214.
- Coran AG, Teitelbaun DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 2000, 180:382-387.
- Swenson O. Enfermedad de Hirschsprung: Revisión. *Pediatrics* (Ed. esp.) 2002, 53(5):284-289.
- Sachiyo Suita, Tomoaki Taguchi, Satoshi Leiri, Takanori Nakatsuji. Hirschsprung' disease in Japan: analysis of 3.852 patients based on a national survey in 30 years. *J Pediatr Surg* 2005, 40(1):197-202.
- Wildhaber BE, TeitelbaunDH, Coran AG. Total colonic Hirschsprung's disease: a 28- year experience. *J Pediatric Surg* 2005; 40:203-207.
- Ecobar MA, Grosfeld JL, West KW, Scherer LR, Rouse TM, Engum SA et al. Long-term outcomes in total colonic aganglionosis: a 32-year experience. *J Pediatr Surg* 2005; 40:955-961.
- Fékété CN, Ricour C, Martelli H, Lortat-Jacob S, Pellerin D. Total colonic aganglionosis, with o without ileal involvement: A review of 27 cases. *J Pediatr Surg* 1986, 21(3): 251-254.
- Martin LW. Total colonic aganglionosis preservation and utilization of entire colon. *J Pediatr Surg* 1982; 17:635-637.
- Emslie J, Krishnamoorthy M, Applebaun H. Long-term follow-up of patients treated with ileo-endorectal pull-throug and right colon onlay patch for total colonic aganglionosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32(11): 1542-1544.
- Elhalab EA, Tietelbaun, Coran AG et al. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: clinical histopathological correlative study. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1023-1027.
- Skába R, Frantlová M, Hofiak J. Intestinal neuronal dysplasia. *Eur J Gastroenterol and Hepatology* 2006. 18(7):699-701.
- Cord-Udy CL, Smith W, Ahmed S, Risdon RA, Milla PJ. An evaluation of the role of suction rectal biopsy in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997. 24:1-6.
- Baltogiannis N, Navridis G, Soutis M, Keramidis D. Currarino triad associated with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2003, 38(7):1086-1089.

27. Swenson O, Bill A. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon. *Surgery* 1948; 24:212-220.
28. Cilley RE, Statter MB, Hirschl RB. Definitive treatment of Hirschsprung's disease in the newborn with one-stage procedure. *Surgery* 1994; 115:551-556.
29. Tietelbaun DH, Cilley RE, Sherman NJ. A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung's disease in the newborn period: a multicenter analysis of outcomes. *Ann Surg* 2000; 232:372-380.
30. Curran TJ, Raffensperger JG. Laparoscopic Swenson pull-through: a comparison with the open procedure. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1155-1156.
31. Bufo AJ, Chen MK, Shan R. Analysis of the costs of surgery for Hirschsprung's disease: one-stage laparoscopic pull-through versus two-stage Duhamel procedure. *Clin Pediatr* 1999; 38:593-596.
32. Haididi A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: A comparison with the open technique. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:176-180.
33. Minford JL, Ram A, Turnock RR, Lamont GL, Kenny SE, Rintala RJ et al. Comparison of functional outcomes of Duhamel and transanal endorectal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39(2):161-165.
34. Wester T, Rintala RJ. Early outcome of transanal endorectal pull-through with a short muscle cuff during the neonatal period. *J Pediatr Surg* 2004; 39:157-160.
35. De la Torre-Mondragón L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pullthrough for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998;33(8):1283-1286.
36. Peña A, Elicevik M, Levitt MA. Reoperations in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1008-1014.

3.2.5 Diarrea infecciosa

E. Román Riechmann, J. Barrio Torres

INTRODUCCIÓN

La infección a nivel intestinal se asocia a una inflamación de la mucosa o gastroenteritis aguda (GEA) y es la causa más frecuente de diarrea aguda en el niño. Por ello el término gastroenteritis aguda de causa infecciosa es prácticamente sinónimo de “diarrea aguda”. Este proceso es más frecuente en los primeros años de vida, en relación probablemente con una mayor exposición a agentes enteropatógenos y a una ausencia de sensibilización inmunológica a los agentes infectantes por falta de exposición previa.

Hoy en día se estima una incidencia anual a escala mundial de 2,5 billones de casos de diarrea aguda en menores de 5 años, incidencia que ha permanecido relativamente estable en las últimas dos décadas. La mortalidad anual, casi totalmente a expensas de países en vías de desarrollo o no desarrollados ha disminuido a su vez, de 5 millones a 1,5 millones en el año 2004⁽¹⁾. La mejora de las condiciones higiénicas y sanitarias ha llevado a un mejor control del problema a escala mundial y a una disminución en la incidencia de casos fatales. No obstante y a pesar de esta mejora, en los países industrializados la diarrea infecciosa sigue siendo un motivo de morbilidad importante. La incidencia descrita de episodios de diarrea en niños europeos menores de 3 años oscila entre 0,5 y 1,9 episodios por niño y año⁽²⁾.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Gastroenteritis víricas

En los países industrializados la principal causa de diarrea aguda en la infancia es la infección vírica^(2,3). Desde el descubrimiento en 1972 del primer agente viral causante de diarrea en humanos, el virus Norwalk, se han definido cuatro grandes categorías de virus asociados a gastroenteritis en humanos: rotavirus, calicivirus humanos, adenovirus entéricos y astrovirus^(4,5) (Tabla I).

Rotavirus

Se agrupan en un género incluido en la familia *Reoviridae*. Reciben el nombre latino de *rota* por su forma característica de rueda de carro. Son virus sin envoltura, de estructura icosaédrica y de un tamaño de 70 nm de diámetro. El genoma está constituido por un ARN segmentado de doble cadena. La naturaleza segmentada del genoma posibilita que la coinfección con dos cepas diferentes pueda dar lugar a un reordenamiento genético del ARN, originándose una cepa nueva por combinación de los fragmentos de los dos progenitores⁽⁶⁾.

Cada uno de los 11 segmentos genómicos codifica una de las proteínas estructurales (VP: VP1-VP4, VP6 y VP7) o no estructurales (NSP: NSP1-NSP6), excepto el segmento 11, que codifica las proteínas NSP5 y NSP6. El genoma está envuelto en una cápside formada por tres capas concéntricas, compuestas por las proteínas estructurales. Las proteínas estructurales VP4 y VP7 constituyen la capa más externa y son los antígenos neutralizantes del virus. La proteína no estructural NSP4 actúa como una enterotoxina⁽⁷⁾.

Los rotavirus se clasifican en grupos y tipos (serotipos/ genotipos) según las propiedades antigénicas de estas proteínas. La proteína VP6 es la determinante de la reactividad de grupo. Actualmente se reconocen 7 grupos A-G. El grupo asociado a infección en el hombre es el A. Los rotavirus del grupo B han sido identificados en brotes epidémicos de diarrea grave en adultos. El grupo C se ha detectado en casos de diarrea aguda esporádica infantil en varios países, incluido España⁽⁸⁾.

La clasificación actual en tipos se realiza según las proteínas VP7, glicoproteína que determina la especificidad de tipo G, y VP4 que, por su sensibilidad a la proteasa, determina la especificidad de tipo P. Se hace referencia a serotipos cuando se identifica el tipo antigénico de VP7 y VP4 por análisis de neutralización y a genotipos cuando se realiza la caracterización de los genes codificantes de VP4 y VP7 por técnicas de biología molecular.

Hasta el momento se han identificado al menos 19 tipos G y 27 tipos P, aunque los genes que los codifican se segregan de forma independiente, las asociaciones predominantes en rotavirus humanos son los tipos G1, 3 y 4 con el tipo P[8], el tipo G2 con el tipo P[4] y en los últimos años el G9 con P[8] y P[6]⁽¹⁾.

Recientemente ha sido propuesto un nuevo sistema de clasificación y nomenclatura en el que se consideran los 11 segmentos genómicos, de una forma similar a lo establecido para VP4 y VP7⁽¹⁰⁾.

Calicivirus

Los calicivirus humanos pertenecen a la familia de virus ARN denominada *Caliciviridae* e incluyen dos géneros: norovirus, antes llamados virus tipo Norwalk, y sapovirus, antes denominados virus tipo Sapporo. Los virus de esta familia tienen en común el poseer una única proteína estructural, que da origen a la cápside. Los calicivirus humanos presentan una morfología definida, con 30 nm de diámetro y estructuras semejantes a cálices en su superficie, de donde deriva su nombre (*calix*).

TABLA I. Causas infecciosas de diarrea aguda.**Diarrea viral**

- Rotavirus grupo A
- Calicivirus humanos
- Norovirus
 - Sapovirus
 - Adenovirus entéricos
- Astrovirus

Diarrea bacteriana

- *Salmonella*
 - *S.typhi* y *paratyphi*
 - *Salmonella no tifoidea*
 - *Salmonella enteritidis*
 - *Salmonella typhimurium*
- *Shigella*
 - *Shigella sonnei*
 - *Shigella flexneri*
- *Campylobacter*
 - *Campylobacter jejuni*
 - *Campylobacter coli*
- *Yersinia*
 - *Yersinia enterocolitica*
- *Escherichia coli*:
 - *E.coli* enteropatógeno
 - *E.coli* enterotoxigénico
 - *E.coli* enteroinvasivo
 - *E.coli* enterohemorrágico
 - *E.coli* enteroadherente
 - *E.coli* enteroagregante
- *Aeromonas*
- *Clostridium difficile*
- *Vibrio cholerae*

El genoma está constituido por una cadena de ARN organizado en 3 secuencias de lectura abierta (ORF)⁽⁷⁾. La ORF1 codifica proteínas no estructurales (ARN polimerasa y helicasa), la ORF2 es la proteína estructural de la cápside y la ORF3 es una proteína de función desconocida^(5,7).

Los norovirus son los más frecuentemente identificados y se clasifican en 5 genogrupos. Las infecciones en humanos se asocian a los genogrupos I, II y IV, mientras que los genogrupos III y V se han encontrado sólo en animales. Los distintos estudios de gastroenteritis esporádica infantil han demostrado un predominio claro del genogrupo II⁽¹¹⁾.

Adenovirus

Los adenovirus humanos pertenecen a la familia *Adenoviridae* y han sido agrupados mediante análisis de homología del ADN genómico en 6 subgéneros denominados con las letras de la A a la F. Los adenovirus entéricos pertenecen al subgénero F principalmente y, en menor medida, al A^(3,4). Son virus ADN sin cubierta de 70 nm de diámetro y simetría icosaédrica. El ácido nucleico es una molécula lineal de ADN de doble cadena, no segmentada.

Según sus propiedades antigénicas se han descrito hasta 51 serotipos diferentes, aunque en más de la mitad no se ha

determinado su papel definitivo en patología humana. Los adenovirus denominados entéricos corresponden a aquellos serotipos con especial tropismo por el tracto gastrointestinal. Los serotipos más frecuentemente asociados con gastroenteritis aguda infantil son el 40 y 41 (subgénero F), por lo que éstos son referidos como “adenovirus entéricos”⁽⁷⁾.

Astrovirus

En 1993 se estableció la familia *Astroviridae* dentro de los virus ARN. Fueron descritos inicialmente como virus pequeños redondos de 28 nm con un aspecto característico de estrella de 5 o 6 puntas (estrella = *astron*). Posteriormente se ha observado que habitualmente tienen una apariencia icosaédrica, miden 41 nm de diámetro y tienen espículas bien definidas pero, cuando se someten a un pH elevado, se transforman y presentan la típica morfología de estrella⁽⁵⁾.

El genoma está constituido por una cadena sencilla de ARN con 3 secuencias de ORF. La ORF2 codifica una poliproteína que, por proteólisis, da lugar al menos a tres proteínas estructurales componentes de la cápside del virus⁽⁴⁾.

Según sus propiedades antigénicas, se han descrito varios serotipos/genotipos de astrovirus humanos, con un antígeno de grupo común. Actualmente hay 8 establecidos, siendo el más frecuentemente detectado en los estudios realizados el 1, seguido de los serotipos 2 y 3^(7,12).

Otros agentes virales

Ocasionalmente se encuentran otros virus en muestras fecales de pacientes con diarrea, como coronavirus, torovirus y picobirnavirus⁽¹³⁾.

Los géneros torovirus y coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae. Son difíciles de detectar y todavía no se ha establecido su importancia etiológica en esta enfermedad. Se han observado partículas de torovirus en niños con diarrea, tanto adquirida en la comunidad como de origen nosocomial, observándose con mayor frecuencia que en el grupo control. Los coronavirus infectan el trasto respiratorio y gastrointestinal en humanos y son reconocidos como causa de resfriado común. Se han identificado coronavirus en pacientes con diarrea y en casos de enterocolitis necrotizante. No obstante, la falta de ensayos basados en la detección de antígenos o en técnicas moleculares hace difícil establecer su papel en patología humana. Dado que no es posible su identificación definitiva mediante microscopía electrónica se están desarrollando métodos inmunológicos para su diagnóstico^(5,7).

Respecto a los picobirnavirus, se han implicado recientemente como causa de gastroenteritis aguda en pacientes inmunocomprometidos. Dentro de la familia *Picornaviridae* se incluyen los virus Aichi, detectados por primera vez en un brote alimentario en Japón, habiéndose detectado anticuerpos séricos en población sana en todas las edades⁽⁵⁾.

Gastroenteritis bacteriana

En los países en vías de desarrollo, las bacterias son los principales agentes productores de gastroenteritis aguda en la infancia, siendo *Shigella*, *Campylobacter* y *Escherichia coli*

las especies bacterianas más importantes. En los países desarrollados, los virus superan ampliamente a las bacterias como causa de gastroenteritis aguda en niños no obstante, los agentes bacterianos pueden ser los predominantes en determinadas épocas del año y en niños mayores, especialmente *Salmonella* y *Campylobacter*, seguido de *Shigella*, *E.coli*, *Aeromonas* y *Yersinia* (Tabla I)^(2,14-16).

Menos frecuentemente detectados son *Vibrio cholerae*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides* o *Enterobacter sakazakii*. En los casos de toxoinfección alimentaria los principales agentes son *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *E.coli* (ECET,ECEH), *Shigella* y *Staphylococcus aureus*⁽¹⁷⁾.

Salmonella

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, familia heterogénea de bacilos gramnegativos no esporulados, que pueden ser inmóviles o móviles mediante flagelos peritricos. Este género son bacilos gramnegativos móviles, aunque sus características morfológicas no permiten diferenciarlos por observación en microscopio óptico de otros géneros de *Enterobacteriaceae*. Se comportan como anaerobios facultativos⁽¹⁸⁾.

Se reconocen 2 especies dentro del género *Salmonella*: *S. enterica* y *S. bongori*. *S. enterica* se divide, a su vez, en 6 subespecies. Cada subespecie contiene varios serotipos o serovariaciones definidos por los antígenos O (somático) y H (flagelar). La subespecie I de *S. enterica* incluye los serotipos *S. typhi*, *S. tiphimurium* y *S. enteritidis*, responsables de la mayoría de las infecciones en el hombre⁽¹⁹⁾.

Shigella

El género *Shigella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Existen 4 subgrupos de *Shigella* que históricamente se han tratado como especies. Éstos son *Shigella dysenteriae* (serogrupo A), *Shigella flexneri* (serogrupo B), *Shigella boydii* (serogrupo C) y *Shigella sonnei* (serogrupo D). *Shigella* es fenotípicamente semejante a *E. coli* y, con la excepción de *S. boydii* serotipo 13, podría ser considerada la misma especie por análisis de hibridación de DNA. Son bacilos gramnegativos no móviles⁽¹⁸⁾.

La identificación de serotipos se basa en los antígenos somáticos O. Se conocen 15 serotipos dentro del subgrupo A (*S. dysenteriae*), 8 dentro del B (*S. flexneri*), 19 en el subgrupo C (*S. boydii*) y uno en el subgrupo D (*S. sonnei*). La mayoría de las infecciones en los países desarrollados se producen por *S. sonnei*, seguido de *S. flexneri*, con una clara tendencia a la disminución de los casos en los últimos años⁽¹³⁾.

Yersinia

El género *Yersinia* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* y comprende más de 10 especies. De ellas, *Y. enterocolitica*, asociada a diarrea aguda, *Y. pestis* y *Y. pseudotuberculosis*, son patógenas para el hombre, siendo las demás de origen ambiental y, en general, no patógenas. Son bacilos o coco-

bacilos gramnegativos que, excepto *Yersinia pestis*, son móviles a temperatura entre 22 y 30° C e inmóviles a 37° C¹⁸.

Escherichia coli

Son bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*, anaerobios facultativos, que suelen fermentar la lactosa. Las especies productoras de diarrea son: *E. coli*, productor de toxina *Shiga* (ECST), también llamado *E. coli* enterohemorrágico (ECEH); *E. coli* enterotoxigénico (ECET); *E. coli* enteropatogénico (ECEP); *E. coli* enteroinvasivo (ECEI); *E. coli* enteroadherente (ECEA) y *E. coli* enteroagregante (ECEAg)⁽²⁰⁾.

La clasificación en serotipos se basa en los antígenos O (somáticos) y en los H (flagelares). Aunque se reconocen 175 antígenos O y 53 H, actualmente el número de combinaciones de serotipos asociados con diarrea es limitado. La determinación de los serotipos O y H tiene, sobre todo, un interés de investigación epidemiológica, aunque las cepas de *E.coli* enteropatogénico (ECEP) y enteroinvasivo (ECEI) pertenecen característicamente a determinados serogrupos O y los *E.coli* enterohemorrágicos (ECEH) pertenecen la mayoría al serotipo O157:H7¹³.

Campylobacter

El género *Campylobacter* comprende bacilos gramnegativos curvos que pertenecen a la familia *Campylobacteraceae* e incluye más de 20 especies. Recientemente se han propuesto varias especies nuevas, entre ellas *Campylobacter hominis* y *C. lanienae*, aisladas de heces no patológicas humanas. Las principales especies productoras de diarrea en niños son *Campylobacter jejuni* y *C. coli*. Otras especies que pueden causar diarrea son *C. fetus* subs. *fetus*, *C. upsaliensis* y *C. hyointestinalis*, entre otras⁽²¹⁾.

Son bacilos gramnegativos curvos o espirales, móviles, con un solo flagelo polar. Son microorganismos generalmente microaerófilos que requieren una atmósfera rica en hidrógeno para su crecimiento óptimo.

Se han descrito más de 100 serotipos diferentes de *Campylobacter jejuni*, según los antígenos somáticos (O) y 50 serotipos según los antígenos capsulares y flagelares.

Aeromonas

Es el único género dentro de la familia *Aeromonadaceae* establecido como patógeno para el hombre. Las principales especies productoras de gastroenteritis aguda incluyen *A. hydrophila complex*, *A. caviae complex* y *A. veronii bv. sobria*¹⁸.

Son bacilos móviles gramnegativos, anaerobios facultativos, que poseen flagelos monotricos polares y tienen la característica de producir muchas enzimas extracelulares como hemolisinas, proteasas, quitinasas, condroitinasas, DNasas y esterasas, entre otras⁽¹⁴⁾.

Clostridium

Principalmente produce diarrea *Clostridium difficile*. Es un bacilo grampositivo formador de esporas y anaerobio obligado productor de dos toxinas, A y B, responsables de los síntomas.

Vibrio cholerae

Bacilo gramnegativo, curvo, móvil y con varios serogrupos. Los grupos productores de enterotoxinas son los principales causantes de epidemias. Existen dos serotipos, Inaba y Ogawa, y dos biotipos, clásico y El Tor, siendo este último el predominante⁽¹⁷⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Gastroenteritis víricas

La gastroenteritis viral es la segunda enfermedad más común en países desarrollados, superada en importancia únicamente por los procesos virales del tracto respiratorio superior⁽³⁾.

Rotavirus del grupo A

Son reconocidos como el agente etiológico más frecuente de diarrea en la infancia; se asocian a una forma de enfermedad más grave e infectan prácticamente a todos los niños en los 4 primeros años de edad. Los últimos estudios epidemiológicos permiten estimar que cada año este agente produce a escala mundial más de 114 millones de episodios de diarrea que requieren sólo cuidados domiciliarios, 24 millones de consultas médicas, 2,4 millones de hospitalizaciones y más de 500.000 fallecimientos en niños menores de 5 años (> del 85% de estos fallecimientos se darían en países de África y Asia). Esto implicaría que, a la edad de 5 años, prácticamente todos los niños habrían experimentado un episodio de diarrea por rotavirus⁽²²⁾.

En los distintos estudios de eficacia y seguridad de las vacunas antirrotavirus se ha seguido de forma prospectiva niños no vacunados respecto a la presentación de episodios de diarrea. Los resultados de estos estudios muestran una media de 134 episodios al año por cada 1.000 niños menores de 2 años. Los datos de incidencia en niños que acuden a guardería son claramente superiores, con una media de 440 episodios por 1.000 menores de 4 años⁽²³⁾.

Siguen siendo el agente causal más frecuentemente identificado en las gastroenteritis infantiles, especialmente en los procesos que requieren hospitalización. A escala mundial, los datos obtenidos por la red de vigilancia a nivel hospitalario de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 35 países ubicados en cada una de las 6 regiones de la OMS, aportó datos de más de 62.000 pacientes menores de 5 años hospitalizados por diarrea, detectándose rotavirus en el 40% de los casos⁽²⁴⁾.

Hasta hace unos años, más del 90% de las cepas de rotavirus identificadas pertenecían a cuatro combinaciones de VP7 y VP4: G1, G3 y G4 con P[8] y G2 con P[4]. En los últimos años han emergido claramente otros tipos G, siendo uno de los más detectados globalmente el G9, con circulación en todos los continentes. De hecho, en Europa el tipo G9 ha sido el más prevalente en países como Hungría, Bélgica, Irlanda, Italia, Francia y España^(23,25).

En el estudio multicéntrico europeo realizado en el año 2005-06, se confirmó la predominancia de los tipos G9 y G1, seguidos por G4. En todas las áreas estudiadas se identificaron G4 y G9⁽²⁶⁾. En el estudio realizado por la OMS, las cepas

más comunes, excepto en las regiones del Mediterráneo Oriental y de África, fueron G1P[8], G9P[8] y G2P[4], constituyendo los 2/3 del total de cepas⁽²⁴⁾. En los últimos años, hay datos de cambios en los genotipos circulantes, emergiendo como predominante en los años 2006-2007 en algunas zonas el tipo G2 P[4]. Este predominio podría ser debido tanto a la introducción de la vacuna, como a una coincidencia temporal con la reemergencia natural de ese tipo⁽²⁷⁾.

Calicivirus humanos

La disponibilidad desde 1995 de técnicas de detección molecular, ha permitido empezar a conocer su impacto como agente causal de GEA. Se identificaron desde el principio en brotes de diarrea, siendo los norovirus (antiguos virus del grupo Norwalk) la principal causa de brotes de GEA no bacteriana en todo tipo de comunidades. No se conoce bien el papel de los calicivirus en la GEA esporádica, pues todavía son escasos los estudios epidemiológicos que han utilizado técnicas de RT-PCR para su diagnóstico. En menores de 5 años con GEA se han identificado norovirus hasta en el 48% de los casos estudiados, predominantemente en países del centro y sur de América y del este del Mediterráneo⁽¹¹⁾. En nuestro medio se han detectado calicivirus en el 8-14% de GEA esporádicas^(28,29).

Los análisis de seroprevalencia demuestran infección por norovirus en más del 80% de las poblaciones estudiadas. La disparidad entre los datos de infección según los estudios de seroprevalencia y los de morbilidad indicaría una alta tasa de infección asintomática⁽⁷⁾.

Adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41)

Se han detectado en niños hospitalizados por GEA en el 1-8% de los casos. La mayoría se da en menores de 2 años. El gran número de infecciones asintomáticas justificaría que los análisis de seroprevalencia demuestran una exposición mayor que la deducida por la aparición del cuadro clínico de GEA, pues el 50% de los niños a los 4 y 7 años presentan anticuerpos frente a adenovirus entéricos. La valoración de la enfermedad producida por estos virus es difícil por la relativa frecuencia con la que aparecen asociados a otros agentes virales productores de GEA⁽³⁰⁾. El desarrollo de métodos de EIA específicos frente a los adenovirus entéricos ha permitido identificarlos como agente causal hasta en el 20% de los casos, describiéndose un cuadro clínico asociado más levemente pero más prolongado⁽⁷⁾. La frecuencia de diarrea asociada a adenovirus descrita en la edad pediátrica en nuestro medio oscila entre el 1 y el 9% de los casos de GEA atendidos aunque, en la mayoría de los estudios, el antígeno detectado fue el de grupo, y, menos frecuentemente, el específico de los adenovirus entéricos⁽¹³⁾.

Astrovirus

El desarrollo y uso de anticuerpos monoclonales ha demostrado que es una causa frecuente de diarrea en niños en todo el mundo⁽³¹⁾. Se han detectado en el 2-11% de diarreas infantiles esporádicas, principalmente en los 3 primeros años de edad. Se ha demostrado infección por astrovirus

TABLA II. Epidemiología, expresión clínica y prevención de las gastroenteritis virales (modificado de Farkas et al. 2007⁽⁷⁾).

Virus	Modo de transmisión	Población diana	Expresión clínica	Prevención de la enfermedad
Rotavirus	Fecal-oral	Niños menores de 5 años	GEA aguda grave, principalmente esporádica. Importante agente nosocomial. Puede haber infección asintomática	Disponible vacunas orales
Norovirus	Fecal-oral, agua y alimentos	Todas las edades	GEA moderada-grave. Principal causa de brotes epidémicos de GEA no bacteriana	Higiene personal, lavado de manos, control de manipuladores de alimentos
Astrovirus	Fecal-oral	Principalmente, niños	GEA leve-moderada, principalmente, esporádica, aunque descritos brotes. Puede haber infección asintomática y nosocomial	Higiene personal, lavado de manos
Adenovirus	Fecal-oral	Principalmente, niños menores de 5 años	GEA moderada-grave, principalmente esporádica, aunque descritos brotes	Higiene personal, lavado de manos
Picobirnavirus	Desconocido, posiblemente, fecal-oral	Todas las edades	Posible GEA esporádica leve-moderada	Higiene personal, lavado de manos
Virus Aichi	Desconocido, posiblemente, fecal-oral	Todas las edades	Posible GEA esporádica leve-moderada	Higiene personal, lavado de manos
Coronavirus	Desconocido, posiblemente, fecal-oral	Posiblemente, todas las edades	Posible GEA esporádica leve-moderada	Higiene personal, lavado de manos
Torovirus	Desconocido, posiblemente, fecal-oral	Posiblemente, todas las edades	Posible GEA esporádica leve-moderada	Higiene personal, lavado de manos

hasta en el 61% de los niños en los 3 primeros años, siendo un 24-25% de estas, asintomáticas^(13,32). En nuestro medio se ha descrito en GEA infantil una incidencia de astrovirus de un 5 a un 7% en los estudios realizados utilizando enzimo-inmunoanálisis, y aumenta a un 12% cuando se han aplicado técnicas de RT-PCR^(12,31). Los estudios de seroprevalencia existentes demuestran una alta frecuencia de exposición e infección por astrovirus, pues más del 90% de la población desarrolla anticuerpos frente a este agente en los primeros 5 años⁽⁷⁾.

Transmisión

Los virus productores de GEA se transmiten fundamentalmente por vía fecal-oral (Tabla II). Una parte importante de niños con GEA excretan partículas virales en las heces en los días previos al cuadro clínico y en los siguientes a su resolución. Se discute la vía respiratoria como una posible puerta de entrada para la infección por rotavirus. Sin embargo no ha podido ser demostrada experimentalmente esta vía de transmisión y la detección de rotavirus en secreciones respiratorias ha sido negativa en la mayoría de los estudios realizados. Parece más probable que la diseminación pueda ser vía aérea después de la manipulación de heces contaminadas, al producirse partículas en aerosol.

Esta diseminación a partir de las heces puede tener lugar mediante diversos vehículos, principalmente las manos y objetos o superficies inanimadas. Se ha comprobado la supervivencia del virus en las manos durante al menos 4 horas y en las superficies inanimadas, durante varios días^(3,7,13).

Se plantea también la posibilidad de la transmisión vía respiratoria de los calicivirus, mediante partículas virales que se aerosolizarían a partir de materia fecal o del vómito. La infección por calicivirus se puede diseminar a una gran población, en forma de brotes de enfermedad, a través de una fuente infecciosa común, como son las aguas o alimentos contaminados por ésta.

Se han descrito brotes de GEA por rotavirus asociados a aguas contaminadas, habiéndose comprobado la supervivencia del virus durante varios días en aguas residuales y en las usadas para consumo. Análisis recientes han demostrado, asimismo, la supervivencia de astrovirus en agua potable⁽⁷⁾.

Estacionalidad

Los factores climáticos influyen en la incidencia de la enfermedad por rotavirus en las áreas con cambios estacionales marcados. En las zonas con climas templados la infec-

ción es más común en los meses fríos, siendo excepcionales los brotes epidémicos en verano^(2,23). No están claras las causas de este modelo estacional, pues las variaciones en la temperatura y humedad relativa de forma aislada no lo justifican. En países con climas tropicales la enfermedad está presente a lo largo de todo el año, posiblemente en relación con condiciones climáticas y de hacinamiento que favorecen la supervivencia y la transmisión del virus⁽⁹⁾.

Gastroenteritis bacteriana *Salmonella* spp

Es el agente bacteriano, junto con *Campylobacter*, detectado más frecuentemente en la GEA esporádica infantil en nuestro medio, detectándose en el 5-22% de los casos estudiados^(2,33). A pesar de la mejoría en la higiene colectiva y del control sobre el proceso de alimentos, todavía son frecuentes en todo el mundo, tanto los casos esporádicos, como los brotes de salmonelosis no tifoidea, la forma más frecuente de enfermedad por *Salmonella* spp (*no tify*). Según lo observado, parece que menos del 10% de los casos ocurren en brotes y que la tasa de ataque más alta se da en la infancia, entre los 2 y 5 años, con una baja incidencia de infección sintomática en mayores de 6 años. Los serotipos más frecuentemente aislados, tanto a escala mundial como en nuestro medio, son *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium*^(13,19).

Los principales reservorios de *Salmonella no tifoidea* son animales (aves de corral, ganado, reptiles y mascotas) y los principales vehículos de transmisión son los alimentos de origen animal, como carne roja, huevos o leche no pasteurizada⁽¹⁹⁾. También se ha asociado en lactantes salmonelosis con consumo de leche en polvo⁽³⁴⁾.

Existe riesgo de transmisión mientras haya excreción fecal. El tiempo de excreción es variable, más prolongado en adultos existiendo, en un 1% de los casos, eliminación de gérmenes hasta un año después de la infección⁽¹⁹⁾.

Campylobacter

No se conoce la verdadera incidencia de la infección por este agente por falta de sistemas de vigilancia, aunque en la actualidad, en países como Estados Unidos e Inglaterra, es más frecuente el aislamiento de este germen que el de *Salmonella* o *Shigella*⁽³⁵⁾. En nuestro medio, las incidencias descritas en población infantil varían entre el 3 y 29% de los casos estudiados, incidencias semejantes y, en algunos casos, superiores a las descritas para *Salmonella*. Se asocia a infección sintomática, sobre todo en el primer año de vida y en adultos jóvenes. Dentro de las múltiples especies existentes, *C. jejuni* es la comúnmente asociada a enfermedad en humanos^(2,13).

El reservorio de la infección son los pájaros y animales (de granja, mascotas). La transmisión de *C. jejuni* se da por ingesta de alimentos contaminados, incluido leche no pasteurizada y agua no tratada. La transmisión de persona a persona se describe en unidades de neonatología por contagio a partir de madres infectadas, también descritos brotes en guarderías⁽²¹⁾.

Shigella spp

No se considera una causa frecuente de GEA esporádica infantil en nuestro medio, habiéndose descrito unas incidencias menores del 2% de los casos estudiados⁽²⁾. Incide en los primeros años de vida y se asocia a un síndrome disentérico⁽¹³⁾.

La mayoría de las infecciones en los países desarrollados se producen por *S. sonnei* seguido de *S. flexneri*, con una clara tendencia a la disminución de los casos en los últimos años. La infección principalmente por *S. sonnei* es más frecuente en niños entre 1-4 años y es un problema importante en las guarderías de EE.UU.⁽¹⁷⁾.

Las heces de humanos infectados son la fuente de infección. No se conoce reservorio animal. Los factores predisponentes serían el hacinamiento, grupos cerrados de población (niños que viven en instituciones con escasa higiene) o viajes a países en vías de desarrollo, donde la higiene de agua y alimentos no cumple los mínimos requeridos.

Sólo existe transmisibilidad mientras el organismo permanece en heces. Incluso sin tratamiento, el estado de portador desaparece a las 4 semanas del inicio de la enfermedad, por lo que es raro el estado de portador crónico durante más de un año⁽¹⁴⁾.

Yersinia spp

Es un género escasamente aislado en las diarreas en niños y se han descrito unas incidencias de GEA por *Yersinia* spp la mayoría inferiores al 3%^(2,14). Las infecciones se producen sobre todo en los primeros años de vida.

Los reservorios naturales de la *Y. enterocolitica* son los roedores, conejos, cerdos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos. La infección se transmite por ingesta de alimentos contaminados, principalmente productos del cerdo poco cocinados y leche no pasteurizada o agua contaminada, por contacto directo con animales, transfusión de hemoderivados (por su capacidad de multiplicarse a temperatura de refrigerador en líquidos contaminados) o por contacto fecal-oral de persona a persona⁽¹³⁾.

Se desconoce el periodo de transmisibilidad, posiblemente sea unas 6 semanas, que es el tiempo que dura la excreción de los microorganismos específicos⁽³⁶⁾.

Escherichia coli

Los métodos para su detección no son de uso habitual en los laboratorios de microbiología clínica, lo que dificulta un conocimiento real sobre su frecuencia como agente de gastroenteritis aguda en la infancia. Se ha demostrado su importancia etiológica en la diarrea en los 6 primeros meses de vida en países en desarrollo. En nuestro medio se ha detectado en un 3% de los casos estudiados de diarrea en población adulta y en niños se ha objetivado la presencia de *E. coli enteropatógeno* entre el 3 y el 7% de los casos estudiados⁽¹³⁾. Se han descrito brotes aislados en población neonatal en centros hospitalarios. Los estudios en países europeos, incluyendo detección de *E. coli* enteropatógeno, *E. coli* enteroagregante, *E. coli* productor de toxina y *E. coli* enterotoxigénico en niños menores de 5 años con enfermedad diarreaica aguda]

han objetivado estos agentes con una frecuencia del 1-4,5%; 2%; 3% y 0,5%, respectivamente, de los casos estudiados⁽²⁾.

Aeromonas

Ha sido reconocido como patógeno entérico en la última década, por lo que son muy escasos los datos sobre su importancia en la diarrea infantil. En los estudios existentes en nuestro medio la incidencia de dicho agente ha sido muy baja.

Clostridium

La transmisión es feco-oral a partir de personas colonizadas. En neonatos y niños pequeños puede haber una tasa de colonización de hasta el 50% frente al 5% en niños mayores y adultos. El principal reservorio son los hospitales y guarderías. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son principalmente tratamiento antibiótico prolongado, enemas de repetición, inserción prolongada de sondas nasogástricas y cirugía del tracto gastrointestinal⁽¹⁷⁾.

Vibrio cholerae

La mayoría de casos se producen tras ingesta de marisco crudo o no suficientemente cocinado o bien por agua contaminada. No se produce contagio directo de persona a persona, siendo los humanos el único reservorio. Más frecuente en Asia, África, América, donde se han producido epidemias, la última en Perú, por el biotipo El Tor en 1991, determinándose a la mayor parte de países americanos^(13,17).

Estacionalidad

La mayoría de agentes bacterianos de GEA presentan una distribución temporal, con una mayor frecuencia en los meses cálidos en las zonas templadas y en los lluviosos en climas tropicales. Las infecciones por *C. jejuni* ocurren durante todo el año en países industrializados, aunque con un pico de incidencia en verano y principio del otoño. Las infecciones por *Yersinia*, por el contrario, son más frecuentes en meses fríos^(13,17,20).

FISIOPATOLOGÍA

La lesión por daño directo de la célula epitelial tiene lugar en las infecciones por agentes virales, como los rotavirus. Éstos infectan de forma selectiva los enterocitos maduros que revisten el extremo de las microvellosidades del intestino delgado proximal. La relación virus célula produce cambios estructurales que provocan daño celular, finalizando con la destrucción de las células infectadas y el desarrollo de atrofia vellositaria. La lisis celular libera gran cantidad de viriones maduros con lo que, a través de sucesivos ciclos de replicación, se infectan otras células y se da la extensión distal del proceso infeccioso. Las células inmaduras, que posteriormente llegan a revestir las vellosidades intestinales, son poco o nada receptivas a nuevas reinfecciones, lo que explica que la enfermedad sea autolimitada y, en general, tenga buen pronóstico. No se conoce el modo preciso por el cual se da la lesión celular ni la patogenia de la lesión vellositaria, parece ser el resultado del daño epitelial por el virus. Investiga-

ciones en modelos animales de infección han demostrado la presencia casi constante de una mucosa intestinal plana, con hiperplasia secundaria de criptas⁽⁶⁾.

Aunque no se comprende totalmente el mecanismo de la diarrea inducida por los rotavirus, expuesto en el capítulo previo sobre diarrea aguda, en los últimos años se ha demostrado la importancia de la proteína no estructural NSP4, como enterotoxina viral y el papel del sistema nervioso entérico^(9,22).

En el caso de los adenovirus, como la mayoría de virus con ADN, se replican en el núcleo celular y producen efectos citopáticos característicos. En las células epiteliales, la infección y la replicación virales producen la muerte celular, aunque no está claro si la patología y las manifestaciones clínicas son secundarias al daño celular por el virus o a la respuesta inmune del huésped. Todavía no se ha encontrado explicación para el tropismo específico tisular de los distintos serotipos. La infección y la lesión de los enterocitos por los serotipos 40 y 41 producen atrofia vellositaria e hiperplasia compensatoria de las criptas, con la consiguiente malabsorción y pérdida de fluidos⁽⁷⁾.

Hay escasos estudios en humanos sobre la enfermedad inducida por astrovirus. Se han identificado partículas virales en las células intestinales epiteliales, sugiriendo que la replicación viral ocurre en tejido intestinal en humanos. La patogenia de la enfermedad ha sido estudiada más extensamente en animales, determinándose una asociación de la infección con el acortamiento de vellosidades de intestino delgado e infiltrado inflamatorio leve en la lámina propia⁴.

El conocimiento sobre la patogénesis de la enfermedad por calicivirus se basa en estudios de la enfermedad producida experimentalmente en voluntarios sanos. Tras la administración oral de norovirus se observó en biopsias de yeyuno el ensanchamiento de las vellosidades del intestino delgado proximal, con una mucosa histológicamente intacta salvo infiltrado inflamatorio. La visualización con microscopía electrónica demostró células epiteliales conservadas pero con acortamiento de microvellosidades y aumento del espacio intercelular. Se dispone de escasa información respecto a la patogenia de la enfermedad en otros calicivirus humanos^(7,13).

Los agentes bacterianos enteropatógenos pueden invadir el epitelio intestinal, habitualmente del íleon distal y colon. El organismo penetra en la célula, proliferando en su interior. El daño celular se produciría por la liberación de toxinas. La citotoxina más conocida es la toxina shiga, producida por la *Shigella dysenteriae*, habiéndose identificado en los últimos años una serie de toxinas similares. Como prototipo de enterotoxina, y con un mecanismo de acción estudiado en profundidad, se considera la toxina producida por el *Vibrio cholerae*. Otras enterotoxinas causantes de este tipo de diarrea serían las producidas por *E. coli*, semejantes funcional, estructural e inmunológicamente a la toxina colérica⁽²⁰⁾.

Se podría plantear un modelo genérico que explicaría muchas de las diarreas infecciosas adherentes e invasivas. Después de una colonización, adherencia y/o invasión epitelial inicial, habría una liberación de citocinas por el epi-

lio que activarían los fagocitos; éstos, a su vez, liberarían mediadores inflamatorios que estimularían la secreción de agua y cloro al mismo tiempo que inhibirían la absorción de sodio y cloro. Esto se produciría por efecto directo de estos mediadores sobre el epitelio, por liberación de prostaglandinas por la lámina propia y por la activación del sistema nervioso entérico. Otras citocinas podrían inducir la hiperplasia de criptas que, en el intestino delgado, se asociaría a atrofia vellositaria⁽¹⁴⁾.

CLÍNICA

Diarrea viral

En general se trata de un proceso autolimitado de 1 a 7 días de duración de diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal. La diarrea es típicamente de comienzo agudo, con frecuencia de carácter acuoso, y, por lo común, las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos. En ocasiones, la pérdida importante de líquidos puede derivar en un cuadro de deshidratación. En la tabla II se expone la edad de la población afecta y la expresión clínica de cada agente viral.

El cuadro más grave es la gastroenteritis aguda asociada a rotavirus, relacionado más frecuentemente con deshidratación y necesidad de hospitalización que la producida por otros agentes, especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. El espectro clínico de la infección por rotavirus comprende desde un cuadro de gastroenteritis aguda grave hasta una infección asintomática⁽²³⁾.

La mayoría de los niños con infección por rotavirus presentan antigenemia en etapas tempranas de la infección, aunque desde el punto de vista clínico sólo la fiebre parece relacionarse con los niveles de antígeno viral, no encontrándose correlación con otras alteraciones analíticas o clínicas, como la elevación de las transaminasas o la presencia de convulsiones. Se ha podido demostrar presencia viral en otras localizaciones como bazo, corazón, riñones, testes, vejiga, hígado, aparato respiratorio o líquido cefalorraquídeo. Estos hechos implican que el virus no queda limitado al tracto gastrointestinal, aunque se desconoce todavía su significación clínica⁽³⁷⁾.

Existe un amplio espectro de enfermedades neurológicas que se han puesto en relación con la infección por rotavirus, como son las convulsiones febriles o afebriles, encefalitis/encefalopatía, parálisis flácida, síndrome de Reye y de Reye-like, meningitis y cerebelitis. Las convulsiones afebriles asociadas a la gastroenteritis por rotavirus no precisan tratamiento antiépilético dada su buena evolución⁽³⁸⁾. Estudios recientes indican que la infección por rotavirus podría estar implicada además en el desencadenamiento de algunas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca y la diabetes tipo 1, en sujetos genéticamente predisuestos⁽³⁹⁾ a ello.

Gastroenteritis nosocomial

Los virus productores de gastroenteritis constituyen además una causa importante de infección nosocomial en las unidades de ingreso pediátricas. Entre el 20 y el 50% de las GEA por rotavirus en hospitales se consideran de origen nosocomial y se ha descrito una incidencia de GEA noso-

comial en el 2-6% de niños ingresados⁽³²⁾. En el caso del rotavirus esta gran prevalencia es debida a la alta eliminación fecal de partículas virales, junto a la existencia de pacientes asintomáticos con replicación y eliminación viral. Además, se da una alta contaminación ambiental, por la alta supervivencia del virus en el medio, y su relativa resistencia a desinfectantes habituales, como son los derivados del amonio cuaternario. Se han descrito también infecciones nosocomiales por adenovirus y astrovirus. Se dispone de poca información respecto a la incidencia de GEA nosocomial por calicivirus, aunque en los estudios realizados aparece como el segundo agente en frecuencia después del rotavirus. La prevalencia y transmisión de la infección nosocomial está en relación en parte con el alto número de pacientes con eliminación viral asintomática y la importancia de la contaminación ambiental^(7,40).

Diarrea bacteriana

Salmonella

Se asocia a dos síndromes clínicos, una gastroenteritis autolimitada y un cuadro de fiebre tifoidea, enfermedad sistémica relativamente grave causada generalmente por *S. typhi*. Los principales serotipos que causan gastroenteritis son *S. enteritidis* y *S. choleraesuis*, pudiendo asociarse a otras infecciones como bacteriemia o infecciones focales (meningitis y osteomielitis), así como a un estado de portador asintomático¹⁹. La diarrea que producen cursa con dolor abdominal y fiebre como síntomas más frecuentes. Principalmente afectan al intestino delgado, aunque también puede ocurrir afectación colónica. El periodo de incubación de la enfermedad es de 4-6 días⁽³⁵⁾.

Campylobacter

La infección leve dura 1-2 días y semeja una gastroenteritis vírica. El periodo de incubación oscila entre 1-7 días. Los síntomas predominantes son diarrea, dolor abdominal, malestar general y fiebre. En neonatos puede producirse diarrea sanguinolenta como único síntoma. La mayoría de los pacientes se recuperan en menos de una semana, pero hasta el 20% presentan una recidiva o una enfermedad prolongada o grave, precisando descartar a veces una enfermedad inflamatoria intestinal. Se han descrito en el periodo de convalecencia complicaciones inmunorreactivas como son la polineuritis idiopática aguda (síndrome de Guillain-Barré), síndrome de Millar-Fisher (oftalmoplejía, arreflexia y ataxia), artritis reactiva, síndrome de Reiter y eritema nudoso^(21,35).

Shigella

Afectan predominantemente el intestino grueso, con síntomas que abarcan desde diarrea leve y sin afectación general a cuadros más graves, con fiebre, dolor abdominal, afectación sistémica, tenesmo y deposiciones con moco y/o sangre. Las complicaciones descritas son bacteriemia, síndrome de Reiter (tras infección por *S. flexneri*), síndrome hemolítico urémico (tras infección por *S. dysenteriae* tipo 1), megacolon tóxico y perforación colónica y encefalopatía tóxica^(13,17,35).

Y. enterocolitica

Es causa de diarrea típicamente acuosa, a veces con sangre y dolor abdominal, y constituye una causa poco frecuente de gastroenteritis aguda infantil. Puede causar pseudoapendicitis en niños mayores y adultos jóvenes. El periodo de incubación de la enfermedad es de 4-6 días⁽³⁵⁾.

E. coli

E. coli enteroadherente (ECEA) y *E. coli* enteroagregante (ECEAg) se han asociado con casos de diarrea infantil persistente de naturaleza acuosa y, en ocasiones, hemorrágica en el segundo caso. *E. coli* enterohemorrágico (ECEH) es capaz de producir diarrea hemorrágica y síndrome hemolítico urémico. Los serotipos O157:H7 y O157 no móvil producen toxinas, las verocitotoxinas (o toxinas Shiga) y son los que se encuentran con mayor frecuencia asociados a diarrea hemorrágica. Las infecciones por EPEC son raras en los países desarrollados, pero son una causa reconocida de diarrea persistente en niños de países en desarrollo. Este microorganismo ha sido también causa de brotes en guarderías y centros infantiles^(20,41).

Aeromonas

La manifestación clínica más frecuente es la enteritis, sobre todo en menores de 3 años. *A. hydrophila* se asocia a dos tipos de diarrea; una similar al cólera (acuosa y autolimitada) y otra tipo disentería, mientras que *A. caviae* se asocia a casos de diarrea crónica^(13,14).

DIAGNÓSTICO

Se han tratado de identificar datos relacionados con la historia clínica y la exploración física de niños con diarrea que permitan predecir la probable etiología bacteriana o vírica de la misma. Los estudios realizados establecen como parámetros clínicos moderadamente orientativos de diarrea bacteriana (VPP del 75-86% y VPN del 60-71%) las deposiciones muy numerosas (más de 10 en las últimas 24 h), la hipertermia, el dolor abdominal, la presencia de sangre o moco en heces, la mayor edad y el antecedente de un viaje a países de riesgo de infección bacteriana o parasitaria. Se añaden, como datos de laboratorio moderadamente útiles, la presencia de leucocitos polimorfonucleares en heces, la lactoferrina fecal, la sangre oculta en heces y el aumento rápido e intenso de la proteína C reactiva^(2,16).

En general se debería considerar el estudio microbiológico cuando se plantee iniciar tratamiento antibiótico en situaciones como diarrea grave o prolongada, inmunocomprometidos, menores de 3 meses o antecedente de viaje internacional reciente. Desde el punto de vista epidemiológico se consideraría el estudio en los casos que precisen hospitalización y en los brotes epidémicos.

La información diagnóstica que el laboratorio de microbiología puede proporcionar depende de la calidad de la muestra recibida. Las muestras fecales no precisan medios especiales de transporte y deben mantenerse refrigeradas entre 4-6° C hasta su procesamiento para evitar el sobrecrecimiento de la flora normal, que puede enmascarar o des-

truir los enteropatógenos. No es necesario tampoco medio de cultivo para el estudio virológico, pues éste diluye las partículas virales disminuyendo la sensibilidad de las pruebas. En general, se desaconseja la obtención de muestras mediante hisopos rectales, no válidas para la búsqueda de antígenos en heces.

Virus

La detección de los virus en heces se ha realizado, tradicionalmente, bajo visualización directa mediante microscopía electrónica. En los últimos años se han desarrollado técnicas, basadas en reacciones antígeno-anticuerpo, encaminadas a la detección de virus en las muestras fecales.

Existen técnicas comerciales de enzimo-inmunoanálisis (EIA), inmunocromatografía y aglutinación de látex para la detección de antígenos de rotavirus del grupo A, adenovirus y astrovirus. Las dos primeras técnicas tienen una mayor sensibilidad que la aglutinación de látex. Los rotavirus del grupo C también pueden detectarse mediante EIA utilizando diferentes antígenos y anticuerpos monoclonales. El diagnóstico de la infección por calicivirus puede realizarse también mediante EIA comercializado, debido al desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a estos virus. Asimismo han sido desarrollados y utilizados para investigación EIA para la detección de torovirus y virus Aichi humanos⁽⁷⁾.

Las técnicas de biología molecular son más sensibles que los inmunoensayos aunque no se usan de forma rutinaria. Así, la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es la técnica de detección habitual para el calicivirus y para el genotipado del rotavirus del grupo A^(5,13).

Bacterias

Habitualmente se realiza estudio microbiológico para *Salmonella*, *Sigheilla*, *Campylobacter* y *Aeromonas*. La *Yersinia* spp y los *Vibrios* pueden crecer en medios de laboratorio rutinarios, sin embargo estos patógenos pueden no ser detectados si no se utilizan medios selectivos. La toxina del *Clostridium* se detecta mediante EIA o cultivos celulares^(14,20).

El diagnóstico microbiológico de los procesos diarreicos causados por *E. coli* resulta difícil debido a que esta especie es un componente abundante de la microflora normal del intestino humano. Los procedimientos de aislamiento en heces e identificación de los 5 tipos de *E. coli* quedan habitualmente fuera de la práctica rutinaria de la mayoría de los laboratorios. El principal serotipo de *E. coli* enterohemorrágico, *E. coli* O157H7, constituye una excepción pues actualmente se dispone de técnicas de aglutinación mediante partículas de látex con una sensibilidad y especificidad muy elevadas⁽²⁰⁾.

TRATAMIENTO

En el capítulo II.4 (Diarrea aguda) se detalla el tratamiento de la diarrea aguda, eminentemente sintomático y orientado a la corrección de la deshidratación.

Respecto a la indicación de antibióticos, al ser la diarrea infecciosa en el niño un proceso autolimitado en la mayoría de los casos, sólo estarían justificados en^(2,42):

TABLA III. Tratamiento antimicrobiano en diarrea bacteriana.

Agente causal	Tratamiento de 1ª elección	Tratamiento alternativo	Duración tratamiento	Indicaciones
<i>Aeromonas</i>	- Cotrimoxazol	- Ciprofloxacino - Casos graves o sospecha bacteriemia: aminoglucósido o cefalosporina 3ª generación	3-5 días	Sólo indicado tratamiento si hay enfermedad de base o diarrea persistente
<i>Campylobacter</i>	- Eritromicina - Azitromicina - Ciprofloxacina	- Tetraciclina / doxiciclina en mayores de 8 años	5-7 días	Infección generalmente autolimitada. El tratamiento precoz acorta duración de la infección
<i>Salmonella</i>	- Cefotaxima - Ceftriaxona En países en desarrollo (+ resistencias)	- Ampicilina - Cotrimoxazol - Ciprofloxacino (si R)	- 5-7 días si enteritis - 14 días tto en infecciones invasivas	No tratar si hay infección no invasiva, pues prolonga estado de portador. Sólo indicado si hay grupo de riesgo y/o infección sistémica
<i>Shigella</i>	- Cefotaxima - Para cepas sensibles: amoxicilina o TMP-SMZ. - Si se desconoce antibiograma o zonas con + R: ceftriaxona - Ciprofloxacino	- Azitromicina o quinolonas (ciprofloxacino para bacterias resistentes)	5 días	Control de brotes, diarrea persistente, casos graves. Tratamiento acorta duración diarrea y erradica gérmenes de heces(en disentería)
<i>E. coli</i>	- TMP-SMZ oral en casos moderados - graves por ECEP	Vía parenteral en casos graves, según antibiograma	3-5 días	Solo tratamiento de casos moderados-graves. No en diarrea sanguinolenta o inflamatoria
<i>V. cholerae</i>	- Doxiciclina oral Tetraciclinas durante 3 días.	- Cotrimoxazol - Eritromicina/azitromicina - Ciprofloxacino	3 días	Se tratan la mayoría de casos con afectación moderada-grave. El tratamiento elimina los gérmenes, disminuye síntomas y necesidad de líquidos.
<i>Yersinia</i>	- Cotrimoxazol	- Ciprofloxacino - Aminoglucósidos - Cefotaxima	3-5 días. Vía oral salvo aminoglucósidos	Tratamiento para disminuir la excreción del microorganismo en heces
<i>Clostridium difficile</i> Diarrea por antibióticos	1º Suspender antibiótico. Si persisten síntomas: Elección metronidazol oral.	2ª opción: vancomicina i.v.	10 días	La vancomicina puede aumentar la resistencia a otros antimicrobianos.

- Pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad grave de base.
- Todos los casos de diarrea aguda por *Shigella* y la mayoría de los producidos por *E.coli* enteroinvasiva y enteropatógena, *Clostridium difficile* o *Vibrio cholerae*.
- Algunos casos de infección por *Campylobacter*, sobre todo si el tratamiento es precoz, por *Yersinia*, en casos de enfermedad grave y por *Salmonella* en lactantes con bacteriemia y en todo paciente menor de 3 meses.

El antibiótico de elección según el agente implicado se expone en la tabla III, así como la pauta de administración (Tabla IV)^(2,35,36,42,43).

En el caso de *Salmonella*, el tratamiento no acorta la duración de la enfermedad. Según una reciente revisión, no existe evidencia del beneficio clínico del tratamiento de niños sanos con enfermedad por *Salmonella* no grave, pues los anti-

bióticos aumentarían los efectos adversos y prolongarían el estado de portador⁽⁴³⁾.

El tratamiento precoz de la gastroenteritis por *Campylobacter* acorta la duración de la enfermedad y previene la recidiva, erradicando el microorganismo de las heces generalmente en 2-3 días. En la enfermedad por *Shigella* está indicado el tratamiento antimicrobiano para prevenir la diseminación del microorganismo. El único objetivo del tratamiento antibiótico en pacientes con enterocolitis por *Yersinia* es reducir la duración de la excreción de microorganismo en las heces⁽³⁵⁾.

PREVENCIÓN

La lactancia materna disminuye la incidencia y la gravedad de la mayoría de las infecciones gastrointestinales, por lo que una primera medida sería fomentar la lactancia natural prolongada.

TABLA IV. Pauta de administración de los antibióticos indicados en el tratamiento de la diarrea aguda.

- Ampicilina: 100 mg/kg/día, IV, en 4 dosis, 7 días
- Azitromicina: 10 mg/kg/día, VO, una dosis, 3-5 días (adolescentes 500 mg/día)
- Cefotaxima: 100-200 mg/kg/día, IV, en 3-4 dosis, 7-14 días.
- Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día, IM/IV, 1 dosis, 3-5 días
- Ciprofloxacino: 500 mg/12 horas, VO, 3-5 días (30 mg/kg/día, en 2 dosis, 3-5 días)
- Cotrimoxazol (TMP-SMX): 10 mg (trimetoprim)/kg/día, en 2 dosis, 3-5 días (máximo 160 mg/dosis de trimetoprim)
- Eritromicina: 50 mg/kg/día, VO, en 3-4 dosis, 7 días
- Metronidazol: 30 mg/kg/día, VO, en 3-4 dosis, 5-10 días (máx 500-750 mg/dosis)
- Norfloxacino: 400 mg/12 horas, VO, 3-5 días
- Vancomicina: 50 mg/kg/día IV, en 4 dosis, 7-14 días (máx 500 mg dosis)

Dado que la vía de contagio principal es la fecal-oral, es primordial reforzar la higiene ambiental en el medio familiar, con una limpieza adecuada de las manos y los objetos empleados en la manipulación de niños con diarrea. Asimismo, en los casos de transmisión vía alimentaria, es fundamental el control de la infección en el reservorio animal, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene habituales en la manipulación de alimentos^(35,36).

En los últimos años se han desarrollado vacunas frente a algunos de los agentes productores de gastroenteritis, sobre todo frente a rotavirus, principal causa de diarrea grave infantil. En la actualidad están disponibles dos vacunas seguras y eficaces frente a la enfermedad grave por rotavirus producida por los tipos más prevalentes en patología humana. Ambas son de administración oral en dos (monovalente humana, Rotarix®) o tres dosis (pentavalente bovina-humana, Rotateq®), pudiéndose administrar con las vacunas habituales⁽⁹⁾. En Europa la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) en sus recientes recomendaciones consideran la incorporación de la vacuna antirotavirus en todos los calendarios de vacunas sistémicas⁽⁴⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 710-17.
2. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(suppl. 2): S81-S122.
3. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17: 461-469.
4. Ortiz de Lejarazu L R, Eiros Bouza JM. Gastroenteritis de etiología vírica. En: Farreras-Rozman, eds. *Medicina Interna*, 15ª ed. Elsevier-España, Barcelona: 2004; II: 2509-12.
5. Wilhelmi de Cal I, Mohedano del Pozo RB, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia. *Enf Infecc Microbio Clin.* 2008; 13: 61-5.
6. Dormitzer PR. Rotaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1902-1913.
7. Farkas T, Jiang XL. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, enteric adenoviruses, and other diarrhetic viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller Ma, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007. p. 999-1004.
8. Sánchez-Fauquier A, Román E, Colomina J, Wilhelmi I, Glass RI, Jiang B. First detection of group C Rotavirus in children with acute diarrhea in Spain. *Arch Virol.* 2003; 148: 399-404.
9. Román Riechmann E. Vacunación frente a rotavirus. En: Comité Asesor en Vacunas, eds. *Manual de Vacunas en Pediatría*, 2008. 4ª Edición. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 532-548.
10. Matthijnsens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Bánvai K, Estes MK, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol.* 2008; 153: 1621-29.
11. Koopmans M. Progress in understanding norovirus epidemiology. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21: 544-52.
12. Dalton RM, Roman E, Negro AA, Wilhelmi ID, Glass RI, Sanchez-Fauquier A. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 1038-41.
13. Roman E, Wilhelmi, Sánchez-Fauquier. Agentes infecciosos causantes de gastroenteritis aguda. En: Alvarez Calatayud G, Mota Hernández F; Manrique Martínez I, eds. *Gastroenteritis aguda en pediatría*. Barcelona: Edikamed; 2005. p.39-47.
14. Amieva MR. Important Bacterial Gastrointestinal Pathogens in Children: A Pathogenesis Perspective. *Pediatr Clin N Am.* 2005; 52(3): 749-77.
15. Alcalde Martín C, Gómez-López L, Carrascal Arranz MI et al. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 104-10.
16. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, Wells JG, Qin X, Clausen CR, et al. Diarrhea etiology in a Children's Hospital Emergency Department: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 814-6.
17. Chao HC, Chen CC, Chen SY, Chiu C-H. Bacterial enteric infections in children: etiology, clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4: 629-38.
18. Vandamme P. Taxonomy and classification of bacteria. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007. p.275-290.
19. Pegues D, Ohl M, Miller S. Salmonella Species, Including Salmonella Typhi. En: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.2636-2650.
20. Donnenberg M. Enterobacteriaceae. En: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*.

- 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.2567-2582.
21. Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, Anderson BJ, McCarthy PV, Hurd S, et al. Sporadic campylobacter infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 19-24.
 22. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson M-A, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006; 368: 323-32.
 23. Gray J, Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Mrukowicz J, Guarino A, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46 (Suppl.2): S24-31.
 24. Rotavirus surveillance - Worldwide, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57: 1255-57.
 25. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human Rotavirus G9 and G3 as a major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:1537-41.
 26. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wiele. Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007; 195: S17-S25.
 27. Patel M, Oliveira L, Bispo A, Gentsch J, Parashar UD. Rotavirus G2P[4] in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 863-5.
 28. Román E, Negro A, Dalton RM, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of Human Calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 3857-59.
 29. Boga JA, Melón S, Nicieza I, de Diego I, Villar I, Parra F, et al. Etiology of sporadic cases of pediatric acute gastroenteritis in Asturias, Spain, and genotyping and characterization of norovirus strains involved. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 2668-74.
 30. Román E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*. 2003; 52:435-40.
 31. Ortiz de Lejarazu L R, Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Tenorio Abreu A, Tamames Gómez S, et al. Gastroenteritis viral. Aplicación de un protocolo para la detección de astrovirus. *Med Clín (Barc)*. 2007; 128: 365-9.
 32. Román E, Wilhelmi I, Cilleruelo ML, Calvo C, García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 337-43.
 33. Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE, Marcua R, Anderson BA, McCarthy PV, et al. A case-control study of epidemiology of sporadic salmonella infection in infants. *Pediatrics* 2006; 118: 2380-7.
 34. Brouard C, Espie E, Weill FX, Kérouanton A, Brisabois A, Fougere AM, et al. Two consecutive large outbreaks of Salmonella enterica Serotype Agona Infections in Infants linked to the consumption of powdered Infant Formula. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 148.
 35. Pickering, Baker, Long, McMillan. Resúmenes enfermedades infecciosas. En: Red Book. Ed 27ª. Editorial Panamericana; 2006. p. 642-809.
 36. Corretger JM, Retana A. Diarrea aguda infecciosa. En: Aristegui J, Corretger JM, Fortuny C, Gatell JM, Mensa J, eds. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría*. 2ª Ed. Barcelona: Editorial Antares; 2007. p.40-4.
 37. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics*. 2008; 122: 392-397.
 38. Ortiz Pérez M, Giménez Sánchez F. Convulsiones afebriles asociadas con rotavirus. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69:389-91.
 39. Ballotti S, de Martino M. Rotavirus infections and development of type 1 diabetes: An evasive conundrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 147-156.
 40. Chandran A, Heinzen R, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr*. 2006; 149: 441-7.
 41. Cohen M, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Staat MA. Prevalence of diarrheagenic E.coli in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *J Pediatr*. 2005; 146: 54-61.
 42. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based clinical care guideline for medical management of acute gastroenteritis in children aged 2 months through 5 years. [actualizado el 31/10/2005; consultado el 14/07/2007]. Disponible en www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/gastro.htm.
 43. Sirinavin S, Garner P. Antibióticos para el tratamiento de infecciones intestinales por salmonelas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 44. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Evidence-based Recommendations for Rotavirus Vaccination.

3.2.6 Parasitosis intestinal

M. Jané Santamaría, E. Martín Orte

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades producidas por parásitos intestinales son en la actualidad una causa importante de morbi-mortalidad, y no sólo en los países del tercer mundo, ya que su incidencia ha aumentado globalmente como resultado de los viajes internacionales, de la mayor facilidad en la adopción internacional y de los flujos migratorios^(1,2).

FACTORES PREDISPONENTES

Son más susceptibles de sufrir parasitosis intestinal las personas inmunodeprimidas y la población infantil, considerándose factores de riesgo las siguientes circunstancias:

- Consumo de agua y alimentos contaminados, lo que es frecuente en países con condiciones higiénicas deficientes, pero que también puede darse en zonas deprimidas de países desarrollados.
- Estrecho contacto persona-persona, ya sea con un familiar afecto o por asistencia a guardería u otras instituciones.
- Consumo de alimentos escasamente cocinados o crudos.
- Convivencia con animales domésticos, que actúan como reservorio de patógenos humanos.
- Malnutrición e inmunosupresión.

CLASIFICACIÓN

Existen diversos criterios de clasificación de los parásitos intestinales. El siguiente es un sencillo esquema que intenta agrupar a los más frecuentes en la población infantil^(3,4).

Helmintos

- Nematodos (gusanos redondos): *Ascaris lumbricoides*, *Anisakis*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*.
- Cestodos (gusanos planos): *Taenias*, *Hymenolepis nana*.
- Trematodos (gusanos planos): *Schistosomas*.

Protozoos

- Flagelados: *Giardia lamblia*.
- Amiboides: *Entamoeba histolytica*, *Endolimax*.
- Ciliados: *Balantidium coli*.
- Coccidios: *Isospora belli*, *Cryptosporidium*.
- Microsporidios: *Enterocytozoon bienensei*, *Encephalitozoon intestinalis*

En la tabla I se relacionan los diversos parásitos intestinales con la localización de su acción patógena en el tubo digestivo.

SINTOMATOLOGÍA

Existe un alto porcentaje de la población infantil que es portadora de parásitos intestinales y no toda presenta sintomatología, ya que en muchos casos la infección cursa de manera asintomática y es considerada comensal. En los casos en que existen manifestaciones clínicas, éstas pueden ser digestivas o extradigestivas, dependiendo del ciclo del parásito en el ser humano. De forma resumida pueden agruparse en varios grupos sindrómicos^(5,6).

- **Diarrea:** la infestación parasitaria no suele ser un diagnóstico de sospecha en la diarrea aguda, aunque puede manifestarse así en algunos casos (*Cryptosporidium*) y particularmente en zonas endémicas, pero sí lo es cuando la diarrea se hace persistente (*Giardia lamblia*), pudiendo ser causa de deposiciones con sangre (*Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*...)
- **Dolor abdominal:** es un síntoma frecuente en las parasitosis intestinales, en ocasiones como única manifestación digestiva. Pueden ser causa de dolor abdominal la infestación por *Trichuris trichiura*, *Anisakis*, *Ascaris lumbricoides*, *Taenias* y otros.
- **Malabsorción:** como consecuencia de la inflamación intestinal persistente y en casos de fallo terapéutico, algunos parásitos (*Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*) pueden llegar a producir secundariamente una lesión vellositaria que conduzca a la malabsorción con malnutrición grave.
- **Síntomas anales:** el prurito anal es un síntoma frecuente en algunas parasitosis (*Enterobius vermicularis*), que tiene la particularidad de ser causa de diseminación de la infección al provocar el rascado. El enclavamiento del parásito en la mucosa rectal puede ser también causa de prolapso rectal (*Trichuris trichiura*)
- **Complicaciones abdominales:** la capacidad que tienen algunos parásitos para invadir otros órganos puede dar lugar a síntomas como apendicitis (*Enterobius*, *Strongyloides stercoralis*), colecistitis (*Ascaris*), pancreatitis (*Ascaris*, *Cryptosporidium*), abscesos hepáticos o fibrosis hepática (*Entamoeba histolytica*), megacolon tóxico (*Amebas*) y obstrucción intestinal (*Ascaris*).
- **Complicaciones extradigestivas:** también como consecuencia de su migración fuera del aparato digestivo se pueden encontrar manifestaciones pulmonares (pneumonitis y accesos pulmonares), cutáneas (eritemas, rash papulovesicular y urticaria) o hematológicas (la eosino-

TABLA I. Clasificación de parásitos intestinales según su patogenicidad.

	Estómago	Intestino delgado	Intestino grueso
Nemátodos	<i>Anisakis</i>	- <i>Ascaris lumbricoides</i> - <i>Strongyloides stercoralis</i> - <i>Ancylostoma duodenale</i>	- <i>Enterobius vermicularis</i> - <i>Trichuris trichiura</i>
Céstodos		- <i>Hymenolepis nana</i> - <i>Taenias</i>	
Tremátodos		- <i>Schistosoma</i>	
Protozoos		- <i>Blastocystis hominis</i> - <i>Cryptosporidium</i> - <i>Giardia lamblia</i>	- <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Cryptosporidium</i> - <i>Balantidium coli</i>

nofilia es sugestiva de helmintiasis y también se encuentra, en ocasiones, asociada a anemia en infecciones por *Strongyloides stercoralis* y *Trichuris trichiura*).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere la sospecha previa por parte del pediatra, que debe tomar conciencia del incremento de esta patología por las circunstancias referidas anteriormente. El estudio copro-parasitológico sigue siendo el mejor método diagnóstico, pero existen otros medios a considerar en cada caso⁽⁵⁻⁷⁾.

Examen microscópico de las heces

Sigue siendo el mejor método diagnóstico, pero depende de la experiencia del observador y de la buena recogida de muestras. El número de muestras no debe ser inferior de 2 ó 3 y deben recogerse a distintos intervalos para intentar obviar la eliminación intermitente. El examen debe ser de muestras frescas, de forma ideal de escasas horas, puesto que los trofozoitos rápidamente pueden perder su motilidad y su morfología, y no deben estar contaminadas por orina. Se recomienda la recogida en botes de plástico y con conservantes especialmente elegidos para preservar la morfología parasitaria (formalina, alcohol polivinílico). Las muestras congeladas pueden servir en las primeras 48 horas si de lo que se trata es de identificar huevos de helmintos y quistes de protozoos. Debe evitarse el uso previo a la recogida de muestras de antibióticos, laxantes, papilla de bario y otras sustancias que pueden falsear el resultado del análisis.

Detección de antígenos en heces

Se pueden utilizar métodos inmunológicos (ELISA, inmunofluorescencia, PCR) para detectar antígenos parasitarios en las heces. Se han descrito test para la detección de *G. lamblia*, *E. histolytica* y *Cryptosporidium*. Las ventajas son el exa-

men de múltiples muestras de heces en un breve espacio de tiempo sin necesidad de gran pericia por el procesador, pero se han de probar uno por uno los diferentes parásitos.

Aspirado duodenal

En aquellos casos en los que el parásito habite en el intestino delgado y su diagnóstico en heces no sea posible, puede recurrirse a esta técnica, una variante de la cual es la conocida como entero-test.

Serología

Con la detección de anticuerpos específicos en suero pueden hacerse estudios epidemiológicos poblacionales. Esta técnica es particularmente útil para diagnosticar parasitosis especialmente invasivas con resultados negativos en muestras de heces.

TRATAMIENTO

Cuando un paciente es sintomático la decisión de tratar es clara, pero ya no lo es tanto cuando se trata de un paciente portador asintomático y entonces debe hacerse una valoración individualizada. A favor de su tratamiento está el hecho de evitar el contagio de personas de su entorno; en contra se esgrimen argumentos económicos así como la posibilidad de efectos secundarios y aparición de resistencias. Lo fármacos más usados se resumen en la tabla II, que incluye dosis, presentación e indicación^(8,9).

Ancylostoma duodenale

El hombre es el reservorio principal de este nematodo de unos 10-12 mm. La enfermedad es endémica en la mayoría de países en vías de desarrollo y afecta especialmente a zonas rurales de climas cálidos. La infección ocurre a través de la piel desde suelos contaminados. El periodo de incubación es de 4 a 12 semanas, penetrando las larvas desde la piel o el intestino hasta el torrente circulatorio, y de allí llegan a los alvéolos pulmonares, tráquea y de nuevo al intestino delgado, donde pueden causar pérdidas sanguíneas y pervivir durante años. Se han descrito infecciones de recién nacidos a través de la lactancia materna. Las lesiones de entrada en piel pueden persistir 1 o 2 semanas y la neumonitis que causa suele ser leve. Produce eosinofilia marcada y puede encontrarse anemia microcítica e hipoproteinemias. El diagnóstico se realiza por análisis seriado de heces por microscopía óptica. El tratamiento de elección es albendazol a dosis única o mebendazol 2 veces al día durante 3 días y pamoato de pirantel como segunda elección, cuya ventaja es su menor coste⁽¹⁰⁾.

Anisakis

El contagio se produce al comer pescados crudos y la infección la suele causar una única larva que entierra su porción anterior en la mucosa gastrointestinal del esófago a intestino grueso mientras se sigue desarrollando, hasta que muere y produce un acceso. Puede perforar el intestino y alojarse en la cavidad peritoneal y es causa de eosinofilia. En la mayoría de los casos la presentación es aguda, en forma de epigastralgia, náuseas y vómitos. El diagnóstico y tratamien-

TABLA II. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de parasitosis intestinales.

	Dosis	Presentación	Indicación
Albendazol	200-400 mg	Cáps. 400 mg	<i>Ancylostoma D</i> <i>Ascaris</i> <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichuris trichiura</i>
Furazolidona	6 mg/kg/d cada 6 h Máximo 100 mg/6 h	Medicamentos extranjeros	<i>Giardia lamblia</i>
Mebendazol	100 mg/12 h	Comp. 100 mg/500 mg Susp. 100 mg/5 ml	<i>Ancylostoma D</i> <i>Ascaris</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Trichuris trichiura</i>
Metronidazol	15-20 mg/kg/d cada 8 h Máximo 250 mg/8 h	Comp. 250 mg Susp. 200 mg/5 ml IV 2 mg/ml	<i>Blastocystis hominis</i> <i>Giardia lamblia</i>
Paramomicina	25-35 mg/k cada 8 h	Cáps. 250 mg. Susp. 125 mg/5 ml	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i>
Pirantel	11 mg/kg Máximo 1 g	Comp. 250 mg. Susp. 250 mg/5 ml	<i>Ancylostoma D</i> <i>Ascaris</i> <i>Enterobius vermicularis</i>
Prazicuantel	10-15 mg/kg	Medicamentos extranjeros	<i>Teniasis</i> <i>Hymenolepsis nana</i>
Quinacrina	6 mg/kg/d cada 8 h Máximo 100 mg/8 h	Medicamentos extranjeros	<i>Giardias</i>
Tiabendazol	25 mg/kg/12 h		<i>Strongyloides stercoralis</i>
Tinidazol	30-50 mg/kg/d Máximo 2 g	Comp 500 mg	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardias</i>

to se realiza por endoscopia con la identificación y extracción del gusano⁽¹¹⁾.

Ascaris Lumbricoides

Se trata de un nematodo de gran tamaño, que mide entre 35-40 cm. Es de distribución mundial, aunque predomina en los trópicos y en condiciones socioeconómicas desfavorables. La hembra es capaz de poner 200.000 huevos al día, que pueden ser viables en el suelo de 2 a 3 semanas y pervivir en el intestino humano durante 12 a 18 meses. La sintomatología suele estar en relación con la cantidad de parásitos existente y puede manifestarse con vómitos, diarrea y obstrucción intestinal, o bien ser silente. Puede ocasionar neumonitis eosinofílica, pancreatitis y colecistitis entre otras manifestaciones extradigestivas. El diagnóstico se basa en la demostración de huevos en heces y, en ocasiones, se puede observar el nematodo directamente en ellas. El tratamiento recomendado es mebendazol durante 3 días seguidos o albendazol en dosis única como primera elección y pamoato de pirantel a dosis única como segunda elección. En caso de obstrucción intestinal puede utilizarse citrato de piperazina a dosis de 75 mg/kg/día durante 2 días⁽¹⁰⁾.

Balantidium coli

Es un protozoo ciliado de gran tamaño que tiene su reservorio en el cerdo, a partir del cual puede contaminar agua

o alimentos y llegar al colon de los humanos. Generalmente la infección es asintomática, pero en algunos casos puede ocasionar diarrea y dolor abdominal. El diagnóstico se realiza por estudio de heces y, en caso de precisar tratamiento, se utiliza metronidazol⁽⁸⁾.

Blastocystis hominis

Es un protozoo que reside en ciego e intestino grueso. Su patogenicidad se conoce poco y, en consecuencia, no está justificado el tratamiento de forma rutinaria. Puede llegar a producir diarrea y meteorismo. El diagnóstico se hace en heces frescas y el tratamiento recomendado, cuando es preciso, es metronidazol o cotrimoxazol⁽¹³⁾.

Cryptosporidium

Es un protozoo de distribución mundial que se encuentra en intestinos delgado y grueso de humanos y otros animales. Se transmite de persona a persona y a través de aguas infectadas y es resistente a la cloración de las mismas. El período de incubación oscila es de 1-2 semanas, produciendo una diarrea aguda parecida a la causada por rotavirus. En pacientes inmunodeprimidos puede ser responsable de un cuadro de diarrea crónica y malnutrición. El diagnóstico se efectúa mediante su identificación en muestras de heces frescas o por la detección de antígenos por inmunofluorescencia y también podría ser útil el aspirado intestinal. El tratamien-

to se realiza con macrólidos (claritromicina, espiramicina), con los que no se consigue una erradicación del protozoo, pero sí mejorar la sintomatología. La eliminación se consigue espontáneamente por el huésped siempre que no esté inmunocomprometido⁽¹⁴⁾.

***Entamoeba histolytica* (amebiasis)**

Es un protozoo de distribución mundial, más frecuente en zonas tropicales y niveles socio-sanitarios bajos. La forma infectante es el quiste y su vía de transmisión es feco-oral. Puede vivir fuera del hospedador de días a semanas y es resistente a la cloración, pero no a la cocción. Las amebiasis intraluminales suelen ser asintomáticas; no así las amebiasis invasivas intestinales y extraintestinales. En el aparato digestivo pueden ser responsables de lesiones ulcerosas, parecidas a las de una enfermedad inflamatoria intestinal, con diarrea mucosanguinolenta y tenesmo, pudiendo llegar a perforar la pared. El absceso hepático es la complicación más importante cuando los trofozoitos son capaces de emigrar a través de la vía portal y suelen localizarse en el lóbulo derecho. El diagnóstico se hace mediante estudio seriado de heces frescas; el hallazgo de trofozoitos con glóbulos rojos fagocitados indica invasión de la mucosa. El examen endoscópico de sigma también puede ser útil para demostrar el trofozoito en la mucosa. Las reacciones serológicas más sensibles son la hemaglutinación indirecta y la inmunoabsorción por enzimas. El tratamiento de elección es metronidazol a 50 mg/kg/día durante 10 días, tanto en formas invasivas como en amebiasis luminal. En el caso del absceso hepático en que el paciente no mejore a las 72 horas puede procederse a su aspiración. Otro amebicida a considerar es tinidazol o paromomicina durante 10 días. Existen otras especies de amebas no patógenas: *Entamoeba gingivalis*, *Entamoeba arman*, *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Diantamoeba fragilis* y *Endolimax nana*⁽¹⁵⁾.

***Enterobius vermicularis* (oxiuros)**

Se trata de un nematodo de unos 10 mm de longitud que reside en la zona ileocecal del intestino grueso de los humanos y que padecen en alguna ocasión casi el 30% de los niños en edad escolar. Se transmite de persona a persona sin necesidad de una fase intermedia en el suelo ni de otro vector específico, contrariamente al resto de las infecciones por nematodos, lo que explica su amplia difusión. La contaminación es feco-oral y los huevos son capaces de ser viables durante semanas en ropa, suelos y uñas. El periodo de incubación oscila de 3 a 4 semanas. La colonización por oxiuros puede ser asintomática o ser causa de bruxismo, prurito anal nocturno, vaginitis y dolor en fosa ilíaca derecha. Se pueden identificar en un 10% de las apendicitis quirúrgicas. El diagnóstico se efectúa mediante el test de Graham (cinta de celo en la piel perianal a primera hora de la mañana) o por identificación del parásito adulto en heces o ano. Las lesiones de rascado perianales son muy sugestivas. El tratamiento de elección es mebendazol, albendazol o pamoato de pirantel a dosis única, repitiendo la dosis a los 10-15 días; deben tratarse todos los miembros de la familia. No son infre-

cuentes las reinfecciones y son muy importantes para evitarlas las medidas higiénicas (sábanas, ropa interior, cepillado de uñas...). Los huevos también pueden encontrarse en el polvo doméstico⁽¹⁰⁾.

Giardia lamblia

Es un protozoo flagelado que se encuentra en el duodeno y yeyuno de los humanos y menos frecuentemente en el de perros y gatos. La contaminación es feco-oral (agua, alimentos, manos) a través de la ingestión de quistes y el periodo de incubación es de 1 a 4 semanas. Existen portadores asintomáticos. En otros casos el protozoo se adhiere a la mucosa intestinal y produce su inflamación con la consiguiente diarrea, que puede cronificarse y provocar malabsorción intestinal por atrofia vellositaria e inhibición de lipasas y disacaridasas, con malnutrición y distensión abdominal. Las heces pueden tener diferente consistencia, pero suelen ser especialmente malolientes. El diagnóstico depende del hallazgo de los típicos quistes o trofozoitos en las heces o en el aspirado duodenal (entero-test). Existen técnicas de inmunoensayo para su detección, aunque son poco fiables, y otras de identificación del antígeno. El tratamiento inicial es con metronidazol durante 7 días y puede ser necesario repetirlo. Otras opciones son tinidazol a dosis única o furazolidona y quinacrina durante 7 días. En caso de resistencias se pueden asociar dos fármacos, como metronidazol y quinacrina, aunque este último puede dar coloración amarilla de piel y mucosas y discrasias sanguíneas^(16,17).

Isospora belli

Es un coccidio que llega al intestino humano a través del agua o de alimentos contaminados. Puede cursar de forma asintomática o dar lugar a un cuadro diarreico que en situación de inmunocompetencia suele ser autolimitado. El tratamiento de elección es cotrimoxazol durante 10 días, pudiendo presentar recidivas⁽⁸⁾.

Strongyloides stercoralis

Es un nematodo de distribución mundial que predomina en los trópicos y en zonas de clima templado. Su principal reservorio es el ser humano, pero también puede encontrarse en animales. La infección es a través de la piel, desde donde la larva avanza por vía hemática hasta los alvéolos, emigrando hacia la tráquea y desde allí llega al aparato digestivo. Las hembras penetran en la lámina propia del duodeno y yeyuno, donde ponen los huevos y dan a la mucosa el aspecto de una pseudopoliposis. Puede producir diarrea, dolor abdominal, vómitos y malabsorción y, durante su migración, neumonitis y eosinofilia de diferente intensidad. El diagnóstico se realiza por análisis seriado de heces, aunque es difícil su observación porque la producción de huevos es escasa e irregular. Existen también técnicas serológicas, pero los resultados deben ser interpretados con cautela. Las larvas se pueden detectar en el líquido duodenal. El tratamiento de elección es tiabendazol durante 2 días o albendazol a dosis de 400 mg/día durante 3 días⁽⁹⁾.

Taenias

Son gusanos planos que se componen de un escólex (órgano de adherencia con cuatro ventosas) seguido de varios segmentos o proglótides, pudiendo alcanzar gran tamaño. La *Taenia saginata*, tenia de la vaca, *taenia solium* y tenia del cerdo son organismos parásitos de los humanos. Las vacas o cerdos se infectan al ingerir huevos en los pastos, estos huevos liberan embriones que penetran por todo el cuerpo a través de la mucosa intestinal y allí permanecen en forma de quistes o cisticercos.

1. Teniasis: tras el consumo de carne insuficientemente cocida se infecta el humano, único hospedador definitivo. El escólex se evagina del cisticercos y se adhiere a la pared yeyunal para llegar a ser tenias maduras entre 6-12 semanas después. La teniasis puede ser asintomática o dar molestias intestinales leves como dolor abdominal y náuseas matinales que mejoran con la ingesta. Se podrá diagnosticar al demostrar huevos o proglótides en las heces y se procederá entonces a administrar una sola dosis de prazicuantel o niclosamida. Estos fármacos matan el gusano adulto pero no los huevos, por lo que en teoría es posible una cisticercosis secundaria.
2. Cisticercosis: únicamente se adquiere con la ingesta de huevos de *Taenia solium*. Puede tardar años en manifestarse y el diagnóstico se realiza por la localización del cisticercos en tejido muscular y/o sistema nervioso. La patogenia varía dependiendo de si los quistes son activos o inactivos, de su número, localización y de la respuesta inmune del hospedador. El tratamiento podrá ser quirúrgico en función de su localización. El tratamiento farmacológico con albendazol o prazicuantel durante 28 días es controvertido según la localización, ya que al romperse el cisticercos se produce una reacción edematosa secundaria que puede ser perjudicial en el caso de infección ocular o meníngea. Una eficaz prevención de la infección es la cocción de la carne por encima de 65° o su congelación a -20° durante más de 12 horas⁽¹⁰⁾.

Trichuris trichiura

Es un nematodo difundido en todo el mundo, pero más frecuente en países cálidos, que mide alrededor de 4 cm y habita en el colon de los humanos. Los síntomas suelen asociarse a los casos más graves de colonización y producir un síndrome disentérico con diarrea mucosanguinolenta y prolapso rectal. El diagnóstico se realiza por análisis seriado de heces. En casos de colitis puede observarse el gusano en la mucosa rec-

tal por rectoscopia. El tratamiento de las formas graves se realiza con mebendazol o albendazol durante 3 días^(4,9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Watkins BM. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development. Trends Parasitol. 2003; 19: 477-8.
2. Huerga H, López-Vélez R. Estudio comparativo de la patología infecciosa en niños inmigrantes de distintas procedencias. An Pediatr. 2004; 60: 16-21.
3. García LS. Clasification of human parasites, vectors, and similar organisms. Clin Infect Dis. 1999; 29:734-6.
4. Yriberry S, Cervera Z. Parasitosis intestinal. Enfermedades del aparato digestivo. 2002; 5: 916.
5. López B, Beltrán A. Parasitosis intestinal. Finisterra.com. Guías clínicas. 2005; 5: 44-51.
6. Medina E. Parasitosis intestinales. Monografías de Pediatría. Madrid: Grupo Aula Médica; 2004.
7. Francis J, Barret SP, Chiodini PL. Best practice guidelines for the examination of specimens for the diagnostic of parasitic infection in routine diagnostic laboratories. J Clin Pathol. 2003; 56: 888-91.
8. Pérez-Arellano JL, Hernández M, Pisos E, Carranza C. Tratamiento de las enfermedades parasitarias. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2007; 31: 3-16.
9. Mellado Peña MJ, García-Hortelano M. Infecciones parasitarias. En: Moreno D, Mellado MJ, Ramos JT: Infectología Pediátrica. Barcelona: Edika Med, SL; 2007. p.212-217.
10. American Academy of Pediatrics. Red Book 2003. Barcelona: Medical Trend, SL; 2003.
11. Yezid MD. Infección por otros nematodos. En: Guerrant RL; Walter DH, Weller PF, eds. Enfermedades infecciosas tropicales. Edición en español. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 464-465.
12. Schuster FL, Visvesvara GS. Amebae and ciliated protozoa as causal agents of waterborne zoonic disease. Vet Parasitol. 2004; 126: 91-120.
13. Tan KSW. Blastocystis in human and animals: new insights using modern methodologies. Vet Parasitol. 2004; 126: 121-144.
14. Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton SJ. Cryptosporidium taxonomy: recent advances and implications for public health. Clin Microbiol Rev. 2004; 17: 72-97.
15. Haque R, Huston CD, Hughes M. Amebiasis. N Engl J Med 2003; 348: 1565-73.
16. Gardner TB, Hill DR. Treatment of Giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2001; 14: 114-28.
17. Maraha B, Buiting AGM. Evaluation of four enzyme immunoassays for the detection of Giardia lamblia antigen in stools specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 485-7.

3.2.7 Enfermedad celíaca

I. Polanco Allué, M.L. Mearin Manrique

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso multisistémico, autoinmune, que constituye el trastorno gastrointestinal inflamatorio más frecuente en los países occidentales. Se trata de una intolerancia permanente al gluten que se presenta en sujetos genéticamente predispuestos a ello^(1,2). Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación y de unos pacientes a otros. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son frecuentes en aquellos niños diagnosticados dentro de los primeros años de vida. El desarrollo de la enfermedad en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales⁽³⁾. Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunológica⁽⁴⁾, como dermatitis herpetiforme (considerada, realmente, como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis o hepatitis autoinmune, entre otras.

La EC es producida por una respuesta anómala del linfocito T frente a péptidos de gluten modificados por la transglutaminasa tisular (TG2) y presentados al linfocito en unión a determinadas moléculas HLA: DQ2, DQ8, que son los heterodímeros de alta afinidad para estos péptidos. La susceptibilidad a padecer la enfermedad probablemente tenga un carácter multigénico.

La sintomatología clásica incluye diarrea malabsortiva, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito, estacionamiento de la curva de peso y retraso del crecimiento. El abdomen prominente y las nalgas aplanadas completan el aspecto característico de estos enfermos y permite sospechar el diagnóstico con facilidad. La EC puede mantenerse clínicamente silente e incluso en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización es la complicación potencial más grave, aunque relativamente poco frecuente⁽⁵⁾.

El diagnóstico de la EC no puede establecerse exclusivamente por datos clínicos ni analíticos. Los marcadores serológicos, anticuerpos IgA anti-endomisio (AAE) y anti-transglutaminasa tisular (AtTG), son de gran utilidad para confirmar la sospecha diagnóstica, si bien es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodeno yeyunal.

En el momento actual, el único tratamiento definitivo sigue siendo el seguimiento de una dieta estricta sin gluten de modo indefinido.

PATOGENIA: GENÉTICA, GLUTEN E INMUNOLOGÍA

La EC tiene un importante componente genético: los familiares de primer grado de los pacientes presentan una frecuencia de 5-10% y el riesgo relativo (RR) de los hermanos-as se ha estimado entre 30-48⁽⁶⁾. Esta influencia genética queda demostrada por la elevada concordancia para la enfermedad de más de un 80% para los gemelos monocigotos y tan sólo del 17% para los dicigotos⁽⁷⁾.

La EC se asocia fuertemente con factores genéticos codificados por el complejo HLA que ocupa una región de 4Mb en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), y que contiene unos 200 genes, muchos de ellos con una función inmunológica. Aproximadamente el 95% de los pacientes con EC expresan HLA-DQ2 (a1*0501/b1*0201), bien en posición *cis* (codificada por HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*03) o en *trans* (codificada por HLA-DRB1*11/12-DQA1*05-DQB1*0301 / DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*02), mientras que la mayoría de los restantes pacientes expresan HLA-DQ8 (a1*0301/b1*0302) codificado por HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*0302, lo que implica que la posibilidad de sufrir EC en ausencia de HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 es muy pequeña⁽⁸⁾. Sin embargo, los factores HLA-DQ2 y DQ8 también se encuentran aproximadamente en el 30% de la población caucásica, lo que indica que estos factores son muy importantes, pero no suficientes, para explicar la genética de la EC.

La función de las moléculas HLA-DQ es la de presentar péptidos antigénicos (en el caso de la EC, péptidos de gluten) a los linfocitos T de ayuda. La dosis de HLA-DQ2 tiene un impacto en la posibilidad de sufrir EC, puesto que los individuos homocigotos (doble dosis de HLA-DQ2) tienen un RR para la enfermedad por lo menos 5 veces mayor que los individuos heterocigotos⁽⁹⁾. Es probable que el efecto HLA en la EC se deba al papel decisivo del receptor DQ2 en la presentación de péptidos del gluten como causa de la enfermedad. En pruebas de laboratorio se ha demostrado que el nivel de expresión de HLA-DQ2 influye en la respuesta específica al gluten de los linfocitos T, y que está es más elevada cuando los péptidos de gluten son presentados por linfocitos T homocigotos HLA-DQ2 (doble dosis) que cuando lo son por linfocitos T heterocigotos HLA-DQ2⁽⁸⁾.

A pesar de la importancia de HLA-DQ2/DQ8 en la EC, la evidencia de que su asociación sólo explica el 40% de la genética de la enfermedad ha llevado a la investigación de otros genes candidatos para la misma. Aunque se han encontrado asociaciones con otros genes en la región HLA, tales como los codificadores de TNF y MICA, éstas se explican por desequilibrio de enlace con el HLA-DQ2 y no proporcionan

evidencia de otros factores de riesgo adicionales en la zona HLA. Estudios totales de genoma han demostrado que hay varias áreas genómicas fuera de la del HLA que se asocian con la EC, y que contienen genes cuya función puede estar relacionada con la etiología de la enfermedad⁽⁶⁾. De esta manera se han encontrado asociaciones con genes localizados en los cromosomas 2 (2q33), 5 (5q31-q33) y 19 (19p13.1)⁽⁸⁾. La región 2q33 se asocia con el antígeno linfocitario 4 (gen CTLA4), implicado en la regulación de la función de los linfocitos T. La región 5q31-q33 contiene genes codificadores de citocinas asociados a otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La región 19p13 codifica el gen MYO9B⁽¹⁰⁾. Recientemente se ha descrito una asociación con la región genética codificadora de factores centrales en el control de la respuesta inmune, las IL2 e IL21⁽¹¹⁾.

El gluten es la mezcla antigénica tóxica para los enfermos celíacos, presente en la harina de trigo y otros cereales, como la cebada y el centeno. Las proteínas del gluten se dividen en las familias de las gluteninas y las gliadinas, que se subdividen en distintas clases de proteínas que se encuentran en gran cantidad en los diferentes cereales. El gluten presenta un alto contenido de prolina, un aminoácido que lo hace resistente a la degradación en el tracto digestivo. La exposición normal al gluten es alta y la dieta europea contiene una media de 10-15 gramos de gluten al día.

En los pacientes celíacos los péptidos del gluten son presentados a los linfocitos gluten-específicos T-CD4 por los HLA-DQ2 o DQ8 de las células presentadoras de antígenos, generando una respuesta inmunológica mixta Th0 y Th1. La unión de los péptidos de gluten a los HLA está determinada en parte por el tipo de los aminoácidos que los componen, así como por la estructura de los centros de unión (bolsillos o *pockets*) de los HLA-DQ2 y DQ8, que requieren aminoácidos con cargas negativas en los péptidos para su adhesión a los mismos. Aunque los péptidos de gluten contienen pocos aminoácidos con cargas negativas, éstos son transformados por acción de la enzima transglutaminasa tisular (TG), que convierte la glutamina en ácido glutámico, introduciendo las cargas negativas necesarias para una fuerte adhesión a los HLA-DQ2 y DQ8. La mayor parte de los péptidos tóxicos para los pacientes celíacos son deaminados por la TG2. Algunos de estos péptidos son dominantes y reconocidos por la mayoría de los pacientes, mientras que otros sólo son reconocidos con menos frecuencia.

A pesar de la enorme importancia de los HLA-DQ2/DQ8 y de la TG2 en la etiología de la EC, está claro que deben existir otros factores implicados en ella, puesto que aproximadamente el 40% de la población caucásica expresa estos HLA y solamente el 1% de la misma sufren de EC. Una de las posibilidades es que el propio gluten sea inmunogénico, sobre todo en situaciones de estrés intestinal como, por ejemplo, en casos de infección acompañada por una respuesta inflamatoria local y producción de IFN γ que, a la vez, producirá un aumento de la expresión de HLA-DQ. Uno de los modelos más aceptados es el del inicio de una respuesta inmunológica al gluten seguida de destrucción tisular y de liberación de TG, provocando un círculo vicioso de deaminación

de péptidos de gluten aumentando la toxicidad de los mismos. Además se ha demostrado que el gluten es capaz de activar la inmunidad innata y de que péptidos de gluten no presentados por HLA-DQ2 o -DQ8 son capaces de inducir fenómenos inflamatorios en las biopsias intestinales de los pacientes celíacos y que la citocina IL-15 juega un papel fundamental en este proceso⁽¹²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La EC es un problema de salud pública en el mundo entero. Los principales factores genéticos (HLA-DQ2 y -DQ8) y ambientales (gluten) responsables de la EC son de distribución global. El consumo de gluten es alto y frecuente en Europa y en América, pero también en el norte de África y en parte del Continente Asiático. Aunque muchos estudios han demostrado que la enfermedad afecta aproximadamente al 0,5-1% de las personas de origen caucásico, la mayoría de los casos permanecen sin diagnosticar, frecuentemente a causa de su enormemente variable presentación clínica y a la relativa ignorancia de los médicos de este hecho^(13,14). Si asumimos una frecuencia de EC de 0,5%, ésta se corresponde con unos 2,5 millones de casos de EC en Europa, de los cuales aproximadamente el 85% se encuentran sin diagnosticar y, por lo tanto, sin tratar.

Estudios en los Estados Unidos de América han demostrado una prevalencia similar a la existente en Europa⁽¹⁵⁾. La EC es también frecuente en Latinoamérica, como lo han demostrado, entre otros, estudios en Uruguay y en Argentina⁽¹⁶⁾. De hecho la prevalencia más alta de EC (5,6%) se ha encontrado en la población saharauí, de origen berberisco, habitantes originales de la zona Este del Sahara⁽¹⁵⁾.

Frecuencias de EC similares a las europeas se han encontrado en estudios realizados en Egipto, Túnez, Argelia y Libia, así como en los llevados a cabo en países situados en la "ruta de la seda" tales como Irak, Irán, Arabia Saudita, Kuwait y la India⁽¹⁵⁾. Aunque hay casos de EC descritos en el Lejano Oriente, la ausencia de HLA-DQ2 en esta zona, así como el bajo consumo de gluten, hacen probable que la enfermedad sea allí infrecuente.

El problema sanitario representado por la EC en los países del Tercer Mundo es actualmente grave y desconocido, presentándose frecuentemente, sobre todo en África, como diarrea crónica y malnutrición grave (kwashiorkor), pero sin que se sospeche su causa por intolerancia al gluten. El diagnóstico y tratamiento adecuados de la EC en los niños de estos países, así como la información adecuada de sus pediatras, es una de las prioridades para los próximos años de los gastroenterólogos pediátricos asociados en la federación internacional de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (FISPGHAN).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son comunes en todos aquellos niños que hayan sido diagnosticados dentro de los primeros años de su vida. El desarrollo de la enfermedad en

TABLA I. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación.

Niños	Adolescentes	Adultos
<i>Síntomas</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea - Anorexia - Vómitos - Dolor abdominal - Irritabilidad - Apatía - Omtroversión - Tristeza 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuentemente asintomáticos - Dolor abdominal - Cefalea - Artralgias - Menarquia retrasada - Irregularidades menstruales - Estreñimiento - Hábito intestinal irregular 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispepsia - Diarrea crónica - Dolor abdominal - Síndrome de intestino irritable - Dolores óseos y articulares - Infertilidad, abortos recurrentes - Parestesias, tetania - Ansiedad, depresión, epilepsia, ataxia
<i>Signos</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición - Distensión abdominal - Hipotrofia muscular - Retraso póndero-estatural - Anemia ferropénica 	<ul style="list-style-type: none"> - Aftas orales - Hipoplasia del esmalte - Distensión abdominal - Debilidad muscular - Talla baja - Artritis, osteopenia - Queratosis folicular - Anemia por déficit de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> - Malnutrición con o sin pérdida de peso - Edemas periféricos - Talla baja - Neuropatía periférica - Miopatía proximal - Anemia ferropénica - Hipertransaminasemia - Hipoesplenismo

momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

La EC puede mantenerse clínicamente silente e incluso en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal consumiendo gluten en algunos sujetos genéticamente predispuestos. Entre las formas clínicas de presentación cabe destacar:

- **Enfermedad celíaca clásica.** Enteropatía grave inducida por gluten en sujetos con anticuerpos séricos positivos. Los pacientes pueden cursar con síntomas digestivos o extradigestivos, e incluso la enfermedad puede mantenerse clínicamente **silente** en algunos casos.
- **Enfermedad celíaca latente.** Individuos con anticuerpos séricos positivos que tienen una mucosa yeyunal normal cuando toman una dieta libre y atrofia vellositaria inducida por gluten en algún otro momento evolutivo que se recupera con una dieta sin gluten.
- **Enfermedad celíaca potencial.** Pacientes que tienen una mucosa yeyunal normal cuando toman una dieta libre en el momento del estudio, pero con características inmunológicas asociadas a patrones HLA similares a aquellos encontrados en la enfermedad celíaca. El término “potencial” hace referencia a la fase de la enfermedad previa a que los pacientes desarrollen la enteropatía.

SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

En el niño pequeño el cuadro clínico varía dependiendo del momento de la introducción del gluten en la dieta. Los síntomas más frecuentes son diarrea crónica, distensión abdominal, vómitos, falta de apetito, irritabilidad y laxitud, estancamiento ponderal y retraso del crecimiento.

En el niño mayor y en el adolescente puede no haber síntomas digestivos y presentarse la enfermedad como una anemia ferropénica rebelde a la ferroterapia oral, estreñimiento, talla baja y retraso de la menarquia.

En el adulto la enfermedad también puede cursar con manifestaciones digestivas clásicas, si bien lo más frecuente es que consulten por anemia ferropénica refractaria, dispepsia, estreñimiento, intestino irritable, dolores óseos y articulares, parestesias, infertilidad, abortos recurrentes, malnutrición, etc. (Tabla I).

GRUPOS DE RIESGO

Son grupos de riesgo prioritarios los familiares de enfermos celíacos y pacientes con enfermedades asociadas a enfermedad celíaca.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Suelen preceder a la enfermedad celíaca, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después del diagnóstico (Tabla II). Los pacientes que las padecen son considerados grupos de riesgo ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada⁽¹⁹⁻²²⁾.

- **Familiares de primer grado.** Constituyen un grupo de riesgo elevado en el que la prevalencia de enfermedad celíaca entre el 10 y el 20%. Clínicamente pueden permanecer asintomáticos o con formas clínicas de expresión leve.
- **Dermatitis herpetiforme.** Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana. Presentan en la mayoría de los casos una lesión grave de la mucosa intestinal.
- **Diabetes mellitus tipo 1.** Aproximadamente un 8% de los pacientes con diabetes tipo 1 asocian una enfermedad celíaca.

TABLA II. Grupos de riesgo.

1. Familiares de primer grado

2. Pacientes con enfermedades asociadas

Enfermedades autoinmunes

- Dermatitis herpetiforme
- Diabetes tipo I
- Déficit selectivo de IgA
- Tiroiditis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Addison
- Nefropatía por IgA
- Hepatitis crónica
- Cirrosis biliar primaria
- Artritis reumatoidea
- Psoriasis, vitiligo y alopecia areata

Trastornos neurológicos y psiquiátricos

- Encefalopatía progresiva
- Síndrome cerebeloso
- Demencia con atrofia cerebral
- Leucoencefalopatía
- Epilepsia y calcificaciones

Otras asociaciones

- Síndrome de Down
- Fibrosis quística
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Enfermedad de Hartnup
- Cistinuria

- **Déficit selectivo de IgA.** Aproximadamente el 4% de los pacientes celíacos presentan además un déficit selectivo de IgA.
- **Síndrome de Down.** La asociación con enfermedad celíaca es superior al 15%.
- **Enfermedades tiroideas.** La asociación de la enfermedad celíaca con tiroiditis autoinmune es frecuente tanto en niños como en adultos.
- **Enfermedad hepática.** La elevación de transaminasas es un hallazgo frecuente en pacientes celíacos activos, debiéndose controlar su paulatina normalización después de iniciar una dieta sin gluten.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis detenida, unida a un examen físico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha de enfermedad celíaca (EC) en aquellos casos que cursan con sintomatología convencional. Sin embargo, el conocimiento de las diferentes formas clínicas de enfermedad celíaca (clásica, atípica, silente, latente, potencial, etc.), ha venido a demostrar que un diagnóstico únicamente clínico de esta enfermedad es una utopía.

Por ello, el diagnóstico de certeza de enfermedad celíaca no puede establecerse ni por datos clínicos ni analíticos exclusivamente. Es imprescindible la realización de, al menos,

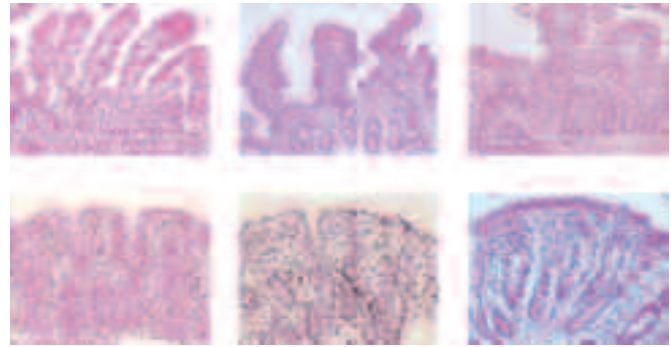


FIGURA 1. Tipos de lesión según Marsh.

una biopsia intestinal y el estudio histopatológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodenoyeyunal, teniendo en cuenta que no hay una lesión patognomónica de EC. El estudio histopatológico conlleva la identificación de cambios estructurales y alteraciones citológicas que, únicamente en unos contextos clínico y serológico adecuados, permite establecer el diagnóstico inicial de EC.

La clasificación propuesta por Marsh (Fig. 1), la más utilizada por los patólogos en el momento actual, reconoce para la EC un amplio espectro de cambios posibles en la mucosa intestinal que van desde una mucosa normal a otra hipoplásica, según el esquema siguiente:

- **Tipo 0:** mucosa normal.
- **Tipo 1:** lesión infiltrativa con aumento de linfocitos intraepiteliales.
- **Tipo 2:** lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas.
- **Tipo 3:** lesión destructiva que incluye además de todo lo anterior, una atrofia vellositaria (3a: parcial; 3b: subtotal y 3c: total).
- **Tipo 4:** lesión hipoplásica que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas.

Dado que las lesiones histológicas pueden ser parcheadas, en ocasiones se precisarán varias muestras de biopsia intestinal. El hallazgo de una atrofia vellositaria (Marsh tipo 3) confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca. La presencia de cambios infiltrativos con una hiperplasia de las criptas (Marsh tipo 2) es también compatible con una enfermedad celíaca. En estos casos la presencia de anticuerpos positivos refuerza el diagnóstico. El hallazgo sólo de cambios infiltrativos (Marsh tipo 1) en la biopsia intestinal no es específico de enfermedad celíaca.

La enfermedad puede cursar durante varios años de modo silente o bien de forma latente, como se ha comprobado sobre todo en familiares de primer grado de pacientes celíacos. Por ello, es necesario un atento seguimiento clínico de estas familias, incluyendo marcadores serológicos (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA) y, si procede, una biopsia intestinal (Tabla III)⁽¹⁹⁾.

Los marcadores serológicos son de utilidad en la monitorización del tratamiento dietético, ya que transgresiones mínimas pueden, aunque no en todos los casos, ser detectadas mediante una elevación de los mismos. En aquellos pacientes

TABLA III. Grupos de riesgo.

Familiares de primer grado	Tabla II: Grupos de riesgo	AAAtTG
Pacientes con enfermedades asociadas	Tabla II: Grupos de riesgo	AAAtTG
Pacientes con signos y síntomas de sospecha	Tabla I: Manifestaciones clínicas por edades	AAAtTG

- Efectuar una búsqueda activa de casos determinando los marcadores serológicos de elección diagnóstica: AAAtTG
- Solicitar IgA sérica total y un estudio de coagulación.
- Los pacientes que presenten síntomas y/o títulos elevados de anticuerpos AAAtTG de clase IgA se derivarán a atención especializada, estando indicada la realización de una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico.
- Aunque los marcadores serológicos sean engativos, si la sospecha clínica es alta también se derivará al paciente al especialista.
- Nunca se retirará el gluten antes de realizar una biopsia intestinal.

sometidos a provocación con gluten, en ausencia de manifestaciones clínicas y/o de otras alteraciones biológicas, la elevación de uno o varios marcadores se asocia con una recaída histológica, permitiendo establecer la indicación de la biopsia post-provocación^(23,24). También son útiles en pacientes con formas subclínicas y para el despistaje en poblaciones de riesgo, pero no pueden ser utilizados como único criterio diagnóstico.

El estudio genético tiene un valor predictivo negativo, de tal forma que la ausencia de HLA DQ2 ó DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza. Tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

- Excluir susceptibilidad genética en familiares de primer grado de un paciente celíaco.
- Excluir EC en pacientes sintomáticos con serología negativa y biopsia normal.
- Seleccionar a individuos de alto riesgo entre familiares de pacientes celíacos, pacientes con enfermedades asociadas a EC (DMID, síndrome de Down, enfermedad tiroidea autoinmune, etc.), con autoanticuerpos positivos y biopsias normales.
- Pacientes con biopsia intestinal compatible con EC y serología dudosa o negativa.
- Celíaca latente.
- Pacientes asintomáticos a los que se ha retirado el gluten sin biopsia intestinal previa.
- Personas con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.

En el momento actual casi nadie pone en duda la necesidad de la primera biopsia intestinal, que se realizará en el momento de realizar el diagnóstico de sospecha y antes de iniciar la dieta sin gluten, previa normalidad del estudio de coagulación. Los criterios para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, revisados en Budapest en 1990⁽¹⁾, sólo aconsejan una segunda biopsia intestinal de control de normalidad después de una dieta sin gluten en aquellos casos en que el paciente estuviera asintomático cuando se realizó la primera biopsia intestinal o en caso de que la respuesta clínica a la supresión de gluten de la dieta haya sido dudosa y cuando el diagnóstico de sospecha se haya realizado antes de los dos años de edad.

También en aquellos pacientes a los que se retiró el gluten de la dieta sin biopsia intestinal previa. En todos los demás pacientes, la remisión clínica con desaparición de los síntomas tras establecerse la dieta sin gluten constituiría el segundo y último paso en el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, la razón principal para realizar la segunda biopsia de intestino delgado tras un periodo de dieta sin gluten es la de asegurar la normalización histológica de la mucosa intestinal. No se realizará antes de cumplida la edad cronológica de 6 años y no antes de que al menos hayan transcurrido dos años de seguir una dieta sin gluten.

Una vez evidenciada la normalización de la mucosa intestinal durante el periodo anterior, la conveniencia o no de realizar una provocación con gluten, seguida de nueva biopsia intestinal, deberá valorarse individualmente. No será necesaria cuando el diagnóstico esté suficientemente claro porque ocurran las siguientes circunstancias: la historia clínica, primera y segunda biopsias intestinales compatibles (antes y después de una dieta sin gluten), riesgo genético comprobado: DQ2 [DQA1*0501, DQB1*0201] asociados a DR3 ó DR5/DR7 o DQ8(DQA1*03,DQB1*03) asociados a DR4 y antecedentes de un familiar de primer grado celíaco. Además, la provocación con gluten está contraindicada en aquellos individuos que padezcan de modo concomitante enfermedades autoinmunes o procesos crónicos graves.

TRATAMIENTO

El establecimiento de un régimen sin gluten constituye la actuación terapéutica fundamental y deberá mantenerse a lo largo de toda la vida (Tabla IV). Dado el carácter permanente de la supresión del gluten en la dieta de estos pacientes, para llevar a cabo con eficacia esta terapéutica es imprescindible contar, desde el primer momento, con la colaboración de los propios pacientes, así como de sus familiares y de las asociaciones de celíacos, ayudándoles a solventar una serie de problemas de orden práctico y psicológico que suelen surgir a lo largo de la evolución de una enfermedad crónica como la presente.

Normas generales para el seguimiento de una dieta sin gluten

No debe iniciarse sin haber realizado previamente una biopsia intestinal diagnóstica.

La dieta debe seguirse estrictamente durante toda la vida. La ingestión de pequeñas cantidades de gluten puede producir lesión de las vellosidades intestinales, aunque no siempre estas lesiones tienen por qué ir acompañadas de síntomas clínicos.

TABLA IV. Clasificación de los alimentos según su contenido en gluten.

Alimentos sin gluten	Alimentos con gluten	Alimentos que pueden contener gluten
<ul style="list-style-type: none"> - Leche y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada - Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra - Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite - Huevos - Verduras, hortalizas y tubérculos. - Frutas - Arroz, maíz y tapioca así como sus derivados. - Todo tipo de legumbres - Azúcar y miel - Aceites y mantequillas - Café en grano o molido, infusiones y refrescos - Toda clase de vinos y bebidas espumosas - Frutos secos crudos - Sal, vinagre de vino, especias en rama y grano y todas las naturales 	<ul style="list-style-type: none"> - Pan y harinas de trigo, cebadas, centeno, avena o triticale - Productos manufacturados en los que entre en su composición cualquiera de las harinas ya citadas y en cualquiera de sus formas: almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas - Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería - Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc.) y sémola de trigo. - Bebidas malteadas - Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores, etc 	<ul style="list-style-type: none"> - Embutidos: chorizo, morcilla, etc - Productos de charcutería - Yogures de sabores y con trocitos de fruta - Quesos fundidos, en porciones, de sabores - Patés diversos - Conservas de carnes - Conservas de pescado con distintas salsas. - Caramelos y golosinas - Sucedáneos de café y otras bebidas de máquina - Frutos secos fritos y tostados con sal - Helados - Sucedáneos de chocolate - Colorante alimentario

Se eliminará de la dieta cualquier producto que lleve como ingrediente trigo, avena, cebada, centeno, triticale y/o productos derivados de los mismos: almidón, harina, panes, pastas alimenticias, etc.

El celíaco puede tomar todo tipo de alimentos naturales que no contienen gluten en su origen: carnes, pescados, huevos, leche, cereales sin gluten (arroz y maíz), legumbres, tubérculos, grasas comestibles, azúcar, frutas, verduras y hortalizas. Es importante el consumo diario adecuado de estas últimas para evitar carencias vitamínicas⁽²⁵⁾, así como evitar una ingesta excesiva de grasas y productos sin gluten demasiado energéticos que pueden favorecer la obesidad.

El consumo de productos manufacturados conlleva asumir riesgos potenciales. Aunque hoy en día la lectura de la etiqueta del producto, en el momento de la compra, es una medida razonablemente segura, porque la legislación vigente obliga a:

- Especificar el origen botánico de las harinas, almidones, fécula, sémolas y cualquier otro derivado de los cereales trigo, avena, cebada, centeno y triticale, utilizados.
- Declarar el gluten cuando se utiliza como soporte de aromas y otros aditivos.
- Declarar el gluten cuando se utiliza como componente de un ingrediente compuesto, en proporción inferior al 25% (Norma del 25%).

Aun así, es conveniente leer sistemáticamente la etiqueta del producto que se compra, aunque siempre sea el mismo. Podría haber variado la composición de un producto sin que el fabricante nos hubiera advertido de ello.

Al adquirir productos manufacturados, debe comprobarse siempre la relación de ingredientes que figura en la etiqueta. Si en dicha relación aparece cualquier término de los que se citan a continuación, sin indicar la planta de pro-

cedencia, debe rechazarse el producto salvo que figure como permitido en la última edición de la Lista de Alimentos Sin Gluten, que periódicamente actualiza la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE).

Se ha de tener precaución con la manipulación de alimentos, en bares y restaurantes (tortillas de patata que puedan llevar levadura, patatas fritas hechas en freidoras que se utilizan también para freír croquetas o empanadillas, salsas ligadas con harina, rebozados, purés o cremas de verdura naturales a los que añaden “picatostes” de pan de trigo, etc.), e igualmente en comedores escolares (ej.: si un primer plato consiste en cocido de alubias con embutido, no sería válido retirar el embutido y servir las alubias al celíaco porque si el embutido lleva gluten, quedará en la salsa). Consúltense la forma de elaboración e ingredientes de cada plato, antes de su consumo.

Se evitará freír alimentos sin gluten en aceites donde previamente se hayan frito productos con gluten.

Precaución con las harinas de maíz y otras de venta en panaderías o supermercados. Pueden estar contaminadas si su molienda se ha realizado en molinos que también muelen otros cereales, como trigo o avena.

No se deben encargar ni adquirir panes de maíz fuera de las panaderías o tahonas supervisadas por las asociaciones de celíacos. La elaboración de un pan sin gluten en una panadería que trabaja con harinas de trigo conlleva un alto riesgo de contaminación y el hecho de utilizar ingredientes sin gluten no garantiza la ausencia de gluten en el producto final, si no se han tomado las medidas adecuadas.

En las familias en las que hay un celíaco, se recomienda eliminar las harinas y el pan rallado de trigo y utilizar en su lugar harinas y pan rallado sin gluten o copos de puré de patata para rebozar, albardar, empanar o espesar salsas. De

esta forma, muchos de los alimentos que se preparen los podrá tomar toda la familia, incluido el celíaco.

Precaución con los alimentos importados. Un fabricante puede emplear, según los diferentes países de distribución, distintos ingredientes para un producto que se comercializa en todos ellos bajo la misma marca comercial.

Ante la duda de si un producto puede contener gluten, evitar consumirlo.

Como pauta general, deben evitarse todos los productos a granel, los elaborados artesanalmente y los que no estén etiquetados, donde no se puede comprobar el listado de ingredientes.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Los tratamientos complementarios, actualmente en estudio, podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de servir como tratamiento de elección en aquellos que no respondan a una dieta estricta sin gluten. La nueva terapia deberá ser capaz de inducir una buena tolerancia local (y sistémica), no presentar antigenicidad ni efectos secundarios y permitir la administración dirigida al intestino. Antes de que puedan ser utilizadas en la práctica clínica, estas terapias deberán demostrar su eficacia y seguridad respecto a la dieta sin gluten lo que, por el momento, se ve dificultado por la ausencia de un modelo animal de EC^(26,27).

Modificación o detoxificación del gluten de la dieta

La obtención de trigo exento de fragmentos tóxicos parece complejo, aunque se pueden seleccionar variedades de trigo con bajo contenido en prolaminas tóxicas, o eliminar las secuencias inmunoestimuladoras mediante la tecnología de los transgénicos, o introducir genes no tóxicos de gliadinas y gluteninas en otros vegetales (maíz, arroz) manteniendo las propiedades fisicoquímicas del gluten.

Inhibición o bloqueo de la presentación de antígeno. La inhibición de la actividad de la enzima TG2, responsable de la deamidación selectiva de residuos de glutamina, reduciría la formación de péptidos de alta afinidad por las moléculas HLA-DQ2 /DQ8 y, por tanto, su capacidad de estimular linfocitos T. Sin embargo, esta estrategia podría tener efectos secundarios debido a la inhibición de TG2 en otros sitios fuera del intestino delgado. Además, hay péptidos tóxicos que no requieren deamidación y que podrían ser suficientes para mantener o iniciar la respuesta inflamatoria.

Reinducción de tolerancia oral al gluten

La administración de tóxicos deamidados al intestino con cierto grado de inflamación vía oral o a través de la mucosa nasal, podría restablecer la tolerancia. Sin embargo, el conocimiento sobre los mecanismos que explican la tolerancia oral es más bien escaso e incluso podría existir alguna alteración de la inmunoregulación local en el intestino que impida esta estrategia.

Eliminación o bloqueo de los linfocitos T reactivos al gluten

La administración de complejos solubles formados por moléculas HLA-péptido de gluten puede inducir la muerte celular de los linfocitos T específicos. También se podría

actuar sobre los mediadores de la inflamación y de la transformación de la mucosa intestinal.

Tratamiento enzimático

El uso de endopeptidasas de origen bacteriano es una posible estrategia para la digestión y detoxificación de los péptidos de gluten. La acción “*in-vitro*” de algunas de estas enzimas debe de ser estudiada “*in-vivo*”.

Disminución de la permeabilidad intestinal

La utilización del inhibidor de la zonulina AT1001 se ha propuesto para regular la permeabilidad intestinal elevada en la EC y, en un reciente estudio, este producto ha demostrado ser bien tolerado por los pacientes celíacos y disminuir su permeabilidad intestinal en un 70%. Su efectividad debe ser explorada de forma prospectiva⁽²⁴⁾.

Todos los avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la enfermedad celíaca deben tener como objetivo algún beneficio para el paciente. La falta de un modelo animal para probar la eficacia de estas posibles intervenciones terapéuticas, especialmente de inmunomodulación, hace que el paso del laboratorio a la clínica sea lento y difícil. En todo caso cualquier nuevo tratamiento deberá demostrar sus ventajas y seguridad respecto al tratamiento actual de la dieta sin gluten para el paciente celíaco.

PREVENCIÓN

Existe cierta evidencia de que la EC pudiera prevenirse mediante mejoras en la introducción del gluten en la dieta durante el periodo de lactancia materna. Esta evidencia proviene sobre todo del estudio de la epidemia de EC en Suecia en 1980-1990 y en el probado efecto de la leche materna en este aspecto^(28,29). Los resultados de estudios prospectivos deberán demostrar si las pautas de introducción del gluten deben ser revisadas para prevenir la EC de forma efectiva: uno de estos estudios se está realizando actualmente bajo los auspicios de la Comisión Europea (PREVENTCD. *Influence of the dietary history in the prevention of coeliac disease: possibilities of induction of tolerance for gluten in genetic predisposed children*. FP6-2005-FOOD-4-B: 03638. www.preventcd.com). Las recientes observaciones de la posible implicación de la infección por rotavirus en el desarrollo de la EC abre igualmente posibilidades para su posible prevención, eventualmente vinculada a la introducción de la vacuna para este virus⁽³⁰⁾.

COMPLICACIONES

Algunas de las complicaciones que el enfermo celíaco sin tratamiento puede presentar a medio y largo plazo son: hiposplenismo, insuficiencia pancreática exocrina, osteoporosis, crisis celíaca, yeyunoileítis ulcerativa crónica, colitis microscópica, sobrecrecimiento bacteriano, “celíaca refractaria”, linfoma no Hodgkin y carcinomas digestivos de faringe, esófago, estómago y recto.

CONCLUSIONES

La EC consiste en una intolerancia a las proteínas del gluten que cursa con una atrofia grave de la mucosa del intesti-

no delgado superior. Esta intolerancia es de carácter permanente y se presenta en sujetos genéticamente predispuestos a padecerla. Los marcadores serológicos son de gran utilidad como indicadores de EC, en aquellos pacientes con formas subclínicas, pero no pueden utilizarse como único criterio diagnóstico. Cuando estos marcadores estén elevados, es imprescindible realizar una biopsia duodenoyeyunal para confirmar el diagnóstico. La ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción precoz del mismo en la dieta, la presencia de infecciones bacterianas o virales o el aumento de la permeabilidad intestinal de personas susceptibles, se han invocado como factores de riesgo para su desarrollo. Actualmente, el único tratamiento eficaz consiste en una dieta sin gluten, que conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease: report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990; 65:909-11.
2. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003; 362:383-91.
3. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1454-60.
4. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 437-43.
5. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E et al. European multicenter study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *E J Gastroenterol Hepat*. 2006; 18: 187-4.
6. Van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 323-39.
7. Polanco I, Biemond I, van Leeuwen A. Gluten-sensitive enteropathy in Spain: genetic and environmental factors. En: McConnell RB, ed. *Genetics of coeliac disease*. Lancaster: MTP Press; 1981. p.211-234.
8. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007; 37: 86-105.
9. Mearin ML, Biemond I, Peña A, Polanco I, Vázquez C, Scheuender G et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*. 1983; 24: 532-7.
10. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevoeva MR, Strengman E et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet*. 2005; 37: 1341-4.
11. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007; 39: 827-9.
12. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007; 117: 41-9.
13. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994; 343: 200-3.
14. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet*. 1999; 353: 813.
15. Catassi C, Fasano A, Corazza GR (eds). *The global village of celiac disease*. Pisa (Italy): AIC Press; 2005. p.1-151.
16. Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. En: Visakorpi J, Auricchio S, eds. *Common food intolerances. Epidemiological, genetic and nutritional aspects*. Basel: Karger. 1993; 2: 57-63.
17. *Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. JPGN. 2005; 40: 1-19.
18. Polanco I. *Enfermedad celíaca: Un reto diagnóstico*. Madrid: Alpe Editores; 2005.
19. Polanco I, Roldán B, Arranz M. *Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca*. Servicio de Prevención de la enfermedad. Instituto de Salud Pública. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación; 2006.
20. Ruiz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pediatría*. 2002; 22: 311-9.
21. Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideon O et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 583-6.
22. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 132-6.
23. Polanco I, Martín M, Larrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-trnasglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatría*, 2001; 21: 43-54.
24. Polanco I, Román E. Marcadores serológicos en la Enfermedad Celíaca. *An Pediatr Contin*. 2006; 4(3): 176-9. (<http://www.apcontinuada.com/>).
25. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a glutenfree diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1333-9.
26. Arranz E. Estrategias de inmunomodulación en la Enfermedad celíaca. En: Polanco I, ed. *Enfermedad celíaca. Un reto diagnóstico*. Madrid: Alpe Editores; 2005. p.36-37.
27. Polanco I, Arranz E. Nuevos avances en el tratamiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr Contin*. 2006; 4: 46-9 (<http://www.apcontinuada.com/>).
28. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach— some lessons to be learnt. In: Mulder C, Cellier C. *Coeliac disease. Best practice & research -Clinical Gastroenterology*; 2005. p.425-40.
29. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effects of breastfeeding on risk of CD: a systematic review and meta analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006; 91:39-43.
30. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2333-40.

3.2.8 Manifestaciones gastrointestinales de la alergia alimentaria

A. Sojo Aguirre, C. Bousoño García

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas que se producen en relación con alimentos se conocen desde la antigüedad, pero hay que esperar a finales del siglo XX para saber la verdadera e importante trascendencia de esta patología. Ya Hipócrates de Cos relata los primeros problemas gastrointestinales y habones inducidos por la ingestión de leche en el *Corpus Hippocraticum* y estas observaciones llevaron a describir a Lucrecio en *De Rerum Natura* que “lo que es alimento para algunos es veneno para otros”.

El tracto gastrointestinal juega un papel fundamental en las reacciones alérgicas ya que es el principal órgano de choque y sirve además de vehículo para la liberación de antígenos de los alimentos que causarán reacciones a distancia. Numerosas proteínas alimentarias pueden provocar estas reacciones y en los niños se van desarrollando a medida que se van introduciendo los alimentos en su dieta y, dado que con la leche de vaca, se introducen las primeras proteínas exógenas no es de extrañar que sea éste el alimento que produce mayor número de reacciones en la primera infancia, constituyendo además uno de los mejores modelos para el estudio de otros tipos de respuestas anómalas.

Hoy en día, asistimos a un continuo aumento de las enfermedades alérgicas en el mundo occidental y entre ellas se encuentra la alergia alimentaria⁽¹⁾, patología tributaria entre otros de gastroenterólogos y alergólogos, que puede producir diferentes tipos de reacciones, por lo que se puede explicar, al menos en parte, la falta de unanimidad que ha existido a lo largo del tiempo sobre la terminología a utilizar. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica propone en 2001 una clasificación etiológica de las reacciones adversas a los alimentos basada en mecanismos patogénicos (Fig. 1) y posteriormente la World Allergy Organization actualiza esta revisión presentando una nomenclatura aceptable para estas enfermedades⁽²⁾.

TERMINOLOGÍA

Reacción adversa a alimentos es un término genérico que indica una relación causa-efecto entre la ingestión de un alimento y una respuesta anormal. Si esta reacción es reproducible puede deberse a fenómenos tóxicos, farmacológicos, trastornos metabólicos o a una respuesta inmune específica.

Alergia a alimentos es un término que se emplea para describir una reacción adversa condicionada por una respuesta inmune, tipo IgE o mediada por células, frente a antígenos alimentarios. Cuando no existe evidencia de respuesta inmune pero sí una relación casual se habla de *intolerancia*.

Sensibilización a alimentos indica una respuesta IgE demostrable frente a un alimento que no corresponde necesariamente a manifestaciones clínicas de alergia.

Atopia es una tendencia, personal o familiar, para desarrollar sensibilizaciones y producir anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos habituales en el ambiente, generalmente, proteínas.

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia es un fenómeno en notable crecimiento⁽³⁾ pero es difícil de estimar la prevalencia real ya que en las diversas series se encuentran diferencias, en ocasiones muy importantes, que están en relación con diversos factores como los hábitos alimentarios, el tipo de población estudiada, la metodología empleada o los criterios diagnósticos⁽⁴⁾. Se maneja una gran variabilidad de cifras, pero se considera que alrededor de un 20% de la población general padece en algún momento de su vida una reacción adversa por alimentos. Sin embargo, la alergia propiamente dicha se calcula que afecta a un porcentaje más bajo y, aunque puede afectar a individuos de cualquier edad, es más frecuente que comience en los primeros años de vida. Es posible que la disminución posterior se deba a que, en muchos casos, la sensibilidad a ciertos alimentos se pierde y por lo tanto el individuo puede comenzar a tolerarlos. Se ha estimado que puede afectar hasta a un 7-8% de niños menores de 3 años y aproximadamente a un 2% de la población adulta^(5,6).

Los alérgenos pueden ser de origen animal o vegetal y cada alimento tiene un considerable número de proteínas que potencialmente pueden ser alérgicas. La parte del alérgeno que es reconocida por la IgE específica se denomina epítipo. Se considera que los alérgenos alimentarios son glucoproteínas, que suponen una mínima porción del alimento pero poseen una gran potencia biológica, por lo que pequeñas cantidades bastan para desencadenar los síntomas. Un elemento a considerar es la posibilidad de reactividad cruzada y esto se explica por la posibilidad de reacción del anticuerpo IgE frente a epítopos iguales o similares de alérgenos diferentes (un ejemplo es la existencia de algunos antígenos del látex que están presentes en varios alimentos de origen vegetal, como la fruta).

Cualquier alimento puede causar hipersensibilidad pero, sin embargo, la frecuencia relativa de los diferentes alimentos incriminados refleja los hábitos alimentarios y culturales de cada país o etnia. En general, los que más frecuentemente causan alergia son: leche, huevo, soja, pescado, cereales, legumbres y frutos secos, y de ellos el alérgeno con mayor

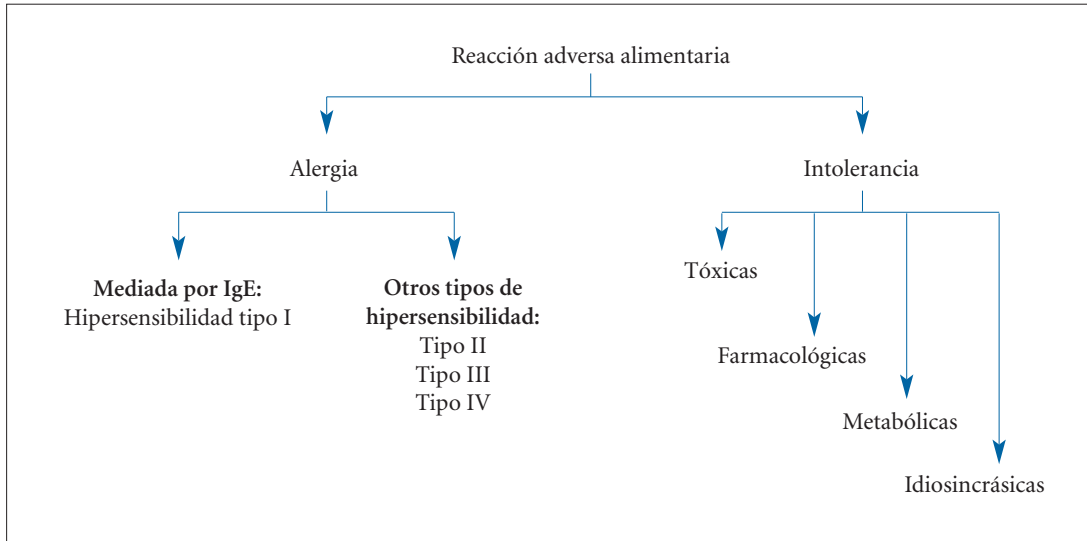


FIGURA 1. Reacciones adversas a alimentos.

implicación es la leche de vaca, ya que es el primer alimento que el niño recibe con capacidad para provocar una reacción adversa^(5,6,7). En EEUU⁽⁶⁾ la prevalencia de alergia alimentaria en niños pequeños se ha estimado en un 6%, siendo los alimentos fundamentalmente implicados la leche de vaca (2,5%), huevo (1,3%), cacahuete (0,8%), avellana (0,2%), pescado (0,2%) y marisco (0,2%). En España, en un estudio observacional de la SEAIC⁽⁸⁾, la mayor frecuencia fue leche (20%), huevo (20%), frutos secos (20%), frutas (18%) y pescado (14%). Durante el primer año es muy común la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), estimándose una prevalencia de entre el 0,3 y 7,5%. La alergia al huevo y al pescado se desarrolla principalmente antes de los 2 años, mientras que a las frutas, vegetales y legumbres suele ser, en general, después de esta edad asociada con frecuencia a alergia por inhalación de polen. Aunque la alergia a uno o dos alimentos (alrededor del 60%) es la situación más común; en los últimos años se está observando un aumento notable de la incidencia de la alergia múltiple. Además, los niños con desórdenes atópicos tienden a tener mayor prevalencia de alergia alimentaria y así, por ejemplo, cerca del 35% de niños con dermatitis atópica tienen alergia alimentaria mediada por IgE y de 6 a 8% de niños asmáticos tienen broncoespasmo inducido por alimentos⁽⁶⁾.

En general, la alergia alimentaria es un fenómeno transitorio⁽⁹⁾ en los niños aunque en ocasiones pueden persistir síntomas. En el caso de la leche, aproximadamente un 85% alcanzan la tolerancia a los 3 años, en el del huevo, sobre los 5-7 años y la alergia al pescado y frutos secos tiende a permanecer durante períodos más largos de tiempo⁽¹⁰⁾. Las diferencias en la adquisición de tolerancia dependen del alimento implicado y de factores individuales de cada paciente. La evolución de las reacciones no mediadas por IgE es la obtención de tolerancia más precoz que en los cuadros mediados por IgE. El niño pequeño con alergia a un alimento tiene más posibilidades de llegar a ser tolerante que los niños en edad escolar.

Se considera que la alergia por alimentos es el primero de los pasos de la denominada “*marcha alérgica*”, que fina-

liza con personas que padecen otros cuadros, como rinitis o asma. Este término pretende definir la historia natural de las enfermedades alérgicas en las que se observa una secuencia progresiva de sensibilizaciones frente a diferentes alérgenos con aparición de síntomas clínicos, persistencia de éstos durante tiempo variable y, en ocasiones, tendencia a la remisión con la edad. Es posible que estos pacientes tengan una evolución alérgica en varias etapas de su vida y que la alergia por alimentos sea determinante de la activación de procesos inflamatorios a nivel intestinal que llevarán al mantenimiento del proceso alérgico.

ETIOPATOGENIA

Las enfermedades alérgicas emergen a partir de complejas interacciones entre la predisposición genética y factores ambientales, que serían responsables de desviar el sistema inmunológico y regularían la aparición de la sintomatología clínica. La alergia a alimentos ocurre en sujetos genéticamente predispuestos en los que la tolerancia oral no se desarrolla correctamente o se altera una vez establecida^(6,11-14).

Tolerancia oral

Es un fenómeno fisiológico definido como un estado de no respuesta inmunitaria de antígenos administrados por vía oral, pero que sí provocan una reacción inmunitaria si son introducidos por otra vía. Esto hace intervenir a la vez a la inmunidad humoral por una inhibición de la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas) y a la celular mediada por los linfocitos T. Esto explica cómo, pese a que los antígenos alimentarios intactos penetran rutinariamente en el tracto gastrointestinal, con poca frecuencia inducen síntomas debido a que se desarrollan fenómenos de tolerancia en la mayoría de los casos. Los mecanismos de ésta no han sido completamente aclarados pero sí se ha sugerido que varias células, sobre todo células epiteliales intestinales, células dendríticas, así como células T reguladoras, tienen un papel primordial. Se han identificado 5 células T en conjunción con la inmunidad intestinal: células TH3, una población de célu-

Afectación	Mecanismo IgE	Mecanismo mixto	Mecanismo celular (No IgE)
<i>Cutánea</i>	Urticaria Angioedema	Dermatitis atópica	Dermatitis herpetiforme
<i>Respiratoria</i>	Rinitis Broncoespasmo	Asma	Hemosiderosis pulmonar
<i>Digestiva</i>	Reacción GI inmediata S. alérgico oral	Esofagitis y gastroenteropatías eosinofílicas	Síndromes inducidos por proteínas alimentarias: Enterocolitis Proctocolitis Enteropatía Enf. celíaca
<i>Sistémica</i>	Anafilaxia		

FIGURA 2. Clasificación clínica de las enfermedades alérgicas inducidas por alimentos.

las CD4 que secretan TGF- β ; células TR1, células CD4 que secretan IL-10; células T reguladoras CD4 CD25; células T supresoras CD8 y células Tgd. Las células epiteliales pueden procesar antígenos intraluminales y presentarlos a las células T por medio de un MHC clase II, lo que sugiere su potencial papel en la inducción de tolerancia. También las células dendríticas de la lámina propia y placas de Peyer expresan IL-10 e IL-4, lo que favorece la generación de tolerancia. Además, en los últimos años ha existido un especial interés en valorar el papel de la flora comensal para formar la respuesta inmune de la mucosa y participar en la inducción de la tolerancia. La flora intestinal se establece en las primeras 24 horas de vida y es dependiente de la flora materna y de factores ambientales.

Barrera mucosa

El tracto gastrointestinal presenta una gran superficie de exposición a los antígenos ambientales y, generalmente, suprime su reactividad inmune a antígenos alimentarios, a pesar de que es capaz de producir una respuesta protectora energética a patógenos. La barrera mucosa es una estructura compleja que utiliza tanto factores fisicoquímicos (acidez, enzimas, moco, peristaltismo) que sirven para destruir patógenos y reconocer antígenos no inmunogénicos, como celulares, inmunológicos (linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia, IgA, citoquinas, células plasmáticas) para prevenir la penetración de antígenos extraños. Sin embargo, la inmadurez en el desarrollo de varios componentes de la barrera intestinal y el sistema inmune reduce la eficiencia de la barrera mucosa del niño pequeño y, como consecuencia, este estado de inmadurez puede jugar un papel en el incremento de las infecciones gastrointestinales y alergia en los primeros años de vida.

Factores ambientales

Los hábitos alimentarios (la exposición al alérgeno, la naturaleza y cantidad del mismo, la frecuencia de la inges-

tión o la edad del primer contacto con el alérgeno), así como la respuesta inmunitaria individual a los diferentes alérgenos (inhalantes, alimentarios o de contacto) son factores que intervienen en la adquisición o no de tolerancia a un alérgeno y que suponen un importante factor etiológico. Otros factores, como la disminución de enfermedades infecciosas y los cambios higiénico-ambientales que modifican la colonización intestinal, pueden ser responsables de desviar el sistema inmunológico hacia el dominio de las citocinas Th2 (las infecciones tempranas producen un aumento de la respuesta inmune Th1 que protegería del desarrollo de alergia). Ésta es la llamada “teoría de la higiene”.

Herencia

El carácter hereditario de la alergia se ha demostrado en diferentes estudios, existiendo múltiples genes que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad y la interacción con factores ambientales puede dar lugar a una penetrancia incompleta. El riesgo de desarrollar una alergia alimentaria es del 5 al 15% cuando ningún progenitor o miembro de la fratria es alérgico, pero es del 20-40% cuando uno o ambos padres tienen antecedentes de alergia y el riesgo aumenta al 75% si, además de los padres, uno de los hermanos es alérgico⁽¹⁵⁾.

CLÍNICA

El tracto gastrointestinal (tracto GI) no sólo es un órgano diana para las reacciones alérgicas, sino que es también el vehículo para liberar antígenos a otros órganos, como la piel, el aparato respiratorio o el sistema cardiocirculatorio, circunstancia que puede explicar, al menos en parte, que la sintomatología sea tan extensa y variada (Fig. 2). Si bien en la mayoría de las ocasiones los síntomas son relativamente leves, en otras pueden ser graves. El comienzo puede ser agudo o crónico, desarrollándose el proceso después de la introducción del alimento tras un tiempo de latencia variable⁽¹⁶⁾.

1. Manifestaciones cutáneas

La piel es el órgano diana en la hipersensibilidad a alimentos y las reacciones por mecanismos IgE, celular o mixto, pueden inducir una variedad de desórdenes cutáneos⁽¹⁷⁾. Estos síntomas son los más frecuentes en la patología alérgica alimentaria junto a la clínica digestiva y entre los más comunes están la urticaria y el angioedema. La urticaria se presenta desde el 30 hasta el 60% en los pacientes alérgicos, siendo en alrededor del 44% una manifestación aislada sin acompañarse de afectación de otros órganos, apareciendo en forma de habones (máculo-pápulas eritematosas pruriginosas) tras la ingesta del alimento. Las lesiones, de tamaño variable, pueden presentarse en cualquier localización y en ocasiones son confluentes, ocupando amplia superficie cutánea. El angioedema puede presentarse aislado o asociado a urticaria, coexistiendo ambos en alrededor del 50% de los casos. Debe considerarse la misma manifestación clínica que la urticaria, pero con distinta localización anatomopatológica ya que afecta a la dermis profunda y tejido celular subcutáneo y no cursa con prurito. La urticaria aguda secundaria al contacto de la piel con el alimento, fundamentalmente leche, huevo y fruta, también es frecuente y se presenta en general como edema y eritema locales. Los cuadros de urticaria crónica rara vez son producidos por alergia alimentaria y son más frecuentes en adultos. La dermatitis atópica, trastorno inflamatorio de la piel de curso crónico intermitente que cursa en brotes, se caracteriza inicialmente por sequedad y prurito intenso que lleva al rascado, dando lugar posteriormente a eccematización, sobreinfección y liquenificación. En general, suele ser primera manifestación de enfermedad atópica y es una de las entidades que está aumentando notablemente en frecuencia, considerándose que cerca del 35% de los niños con este cuadro tienen alergia alimentaria mediada por IgE, mientras que otros presentan pruebas del parche positivas frente a estos alérgenos. Aproximadamente el 80% de los pacientes con dermatitis atópica tienen niveles séricos elevados de IgE y acaban presentando pruebas cutáneas positivas o IgE sérica específica frente a alérgenos inhalantes o alimentarios a lo largo del tiempo. Los alimentos más frecuentemente implicados son la leche y el huevo, aunque algunos estudios observan también sensibilizaciones a otros diferentes. La dermatitis herpetiforme está asociada a la enteropatía por sensibilidad al gluten y esta entidad, la enfermedad celíaca, que es una enteropatía de origen inmunológico causada por el gluten en individuos genéticamente susceptibles, es tratada en otro capítulo.

2. Manifestaciones respiratorias

En la mayoría de las ocasiones van asociadas a otros síntomas de alergia alimentaria, como ocurre frecuentemente con la rinitis (prurito nasal, estornudos, hidrorrea y obstrucción nasal). El asma bronquial no suele ser frecuente, como síntoma aislado tampoco, pero el broncoespasmo sí se ve con mayor frecuencia⁽¹⁸⁾. Según algunos estudios presentar previamente un asma constituye un factor de riesgo para la exacerbación de esta sintomatología y esta asociación es más frecuente en los niños pequeños. El síndrome de Heiner, cuya existencia es discutible, se considera como una forma de hemosi-

derosis pulmonar inducida por alimentos y causada por leche de vaca, en la que la aspiración a la vía aérea juega un papel desencadenante y cursa con anemia, infiltrados pulmonares, neumonías recurrentes y baja ganancia ponderoestatural.

3. Manifestaciones gastrointestinales

Son muy frecuentes y presentan un espectro clínico variado^(19,20). La clasificación según el tipo de reacción inmune y el órgano diana más afectado son los siguientes:

A. Mediadas por IgE

Cuadros, en general, con aparición de síntomas inmediatos entre minutos y pocas horas tras la ingesta del alimento, de relativo fácil diagnóstico a través del Prick-test o medición del nivel sérico de la IgE específica. Son:

- Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata**, que aparece de forma aguda con náuseas, vómitos y dolor abdominal, pudiendo continuar con diarrea. Está en relación fundamentalmente con alimentos como la leche, huevo, trigo, soja, cacahuete, nueces y marisco. Aunque puede aparecer de forma aislada, es más frecuente que se asocie a otros síntomas, sobre todo cutáneos.
- Síndrome de alergia oral (SAO)**, una de las expresiones clínicas más frecuentes, causado por anticuerpos IgE inducidos originalmente por sensibilidad al polen que reaccionan con proteínas homólogas de ciertas frutas y vegetales no cocidos. Podría considerarse el equivalente de la urticaria aguda de contacto a nivel orofaríngeo, manifestándose como prurito, hormigueo, eritema y angioedema de labios, lengua, paladar y faringe. Su prevalencia aumenta con la edad, adquiriendo la mayor importancia en niños escolares y adolescentes. La base inmunopatológica que explica esta asociación se encuentra en la reactividad cruzada entre antígenos de especies diferentes taxonómicamente, debida a semejanzas moleculares entre los epítomos, siendo así reconocidos antígenos distintos por los mismos anticuerpos.

B. No mediadas por IgE

No mediadas por IgE sino por células T, con sintomatología más crónica, de inicio entre varias horas y días tras la ingestión y de diagnóstico más complicado, ya que los tests cutáneos y los estudios inmunológicos suelen ser negativos, precisando frecuentemente realizar prueba de supresión-provocación o Patch-test. También, en algunos casos, pueden ser precisos otros exámenes complementarios como la endoscopia y la biopsia gastrointestinal. Ocurren fundamentalmente en lactantes y los alimentos más frecuentemente implicados son leche de vaca, huevo, pescado, cereales y soja. Responden bien a la eliminación de dichos alimentos y a lo largo del tiempo muchos pacientes alcanzan la tolerancia a los alérgenos. Además, en los últimos años se está describiendo con mayor frecuencia la alergia alimentaria múltiple, síndrome en el que están implicados numerosos alimentos, tanto la leche de vaca como sólidos⁽²¹⁾. Entre estas manifestaciones mediadas por células, que son las más frecuentes, se incluyen:

- a. **Enteropatía alérgica**⁽²²⁾, llamada anteriormente “enteropatía sensible a alimentos”. Es la más frecuentemente y mejor descrita en la APLV, presentando el cuadro clásico agudo que cursa con vómitos y diarrea, indistinguible a veces de una gastroenteritis aguda o apareciendo tras su curso. El síndrome subagudo se manifiesta como diarrea crónica con síndrome malabsortivo y fallo de crecimiento. La enteropatía pierde-proteínas suele conducir a edemas, distensión abdominal y a veces a anemia. También son hallazgos comunes la malnutrición y deshidratación y son frecuentes la presencia de sangre en las heces y malabsorción de azúcares, que se explican por la lesión de la pared intestinal. Otros alimentos implicados son la soja, cereales, huevo y marisco. El diagnóstico se basa en los hallazgos combinados de la biopsia, respuesta a la eliminación del alérgeno y provocación. La biopsia revela diferentes grados de lesión de las vellosidades de intestino delgado, aumento del tamaño de las criptas, linfocitos intraepiteliales y escasos eosinófilos. La resolución del trastorno ocurre generalmente hacia el año o dos años de vida y, aunque puede persistir en la niñez tardía, no se conoce su existencia en la edad adulta.
- b. **Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias**^(22,23): consiste en un cuadro agudo grave que suele aparecer en lactantes muy pequeños (media de 2 meses de edad) y que cursa con diarrea, vómitos intensos y pérdida de peso, pudiendo conducir a deshidratación y *shock*. De forma más crónica se manifiesta con diarrea mucosanguinolenta, dolor y distensión abdominal y fallo de crecimiento. En las pruebas de laboratorio se suele encontrar hipoalbuminemia, leucocitosis con aumento de polimorfonucleares en sangre periférica y presencia de sangre y azúcares en las heces. El alimento fundamental implicado es la leche, pero existe otra serie de alimentos adicionales, como la soja, arroz, avena y otros cereales de grano⁽²⁴⁾. Afecta tanto al intestino delgado como al grueso y, aunque las biopsias no suelen ser necesarias, cuando se realizan evidencian edema, inflamación aguda y lesión de las vellosidades a nivel del primero y abscesos crípticos e infiltrado inflamatorio difuso por células plasmáticas a nivel colónico. El diagnóstico suele basarse en la respuesta a la eliminación del alérgeno y prueba de provocación. La tolerancia al alimento implicado, en general, suele producirse a los 2-3 años.
- c. **Proctocolitis alérgica**: debuta en las primeras semanas o meses de vida y suele afectar al colon distal, sigma y recto, manifestándose con sangrado rectal recurrente (heces con manchas o estrías visibles de sangre mezcladas con moco) en lactantes sin afectación del estado general y con buena ganancia ponderal y, ocasionalmente, con dolor al defecar, eritema perianal y, más raramente, estreñimiento. La ausencia de síntomas sistémicos, vómitos, diarrea y retraso del crecimiento sirven para diferenciar este trastorno de otras alergias alimentarias gastrointestinales que también pueden cursar con colitis⁽²⁵⁾. Su causa más frecuente es la hipersensibilidad a proteínas vacunas y también se ha descrito con la soja y en lactantes alimentados con hidrolizados de proteínas. En un número importan-

te de casos se produce en niños alimentados al pecho y los síntomas son el resultado de la respuesta a las proteínas ingeridas por la madre y excretadas en la leche. El diagnóstico, en general, suele ser clínico, no existiendo prueba de laboratorio lo bastante sensible o específica para efectuarlo, pudiéndose establecer al ver la respuesta a la dieta de eliminación del alimento implicado o a la retirada de las proteínas vacunas a la madre que lacta. En algunos casos puede ser precisa la endoscopia, que muestra colitis focal o difusa con edema y erosiones, y la biopsia, que evidencia un infiltrado de tipo eosinofílico y en ocasiones hiperplasia linfonodular. El pronóstico a largo plazo es bueno y, en general, el trastorno suele resolverse entre el año y los dos años de edad.

C. Probable mecanismo mixto

Mediado por IgE y celular. En este apartado se incluyen la esofagitis, gastritis, gastroenteritis y colitis eosinofílica^(26,27), entidades de las que se hablará extensamente en otro capítulo y que han adquirido especial relevancia en los últimos años, constituyendo un grupo muy heterogéneo pero con una característica común: la presencia de un denso infiltrado eosinofílico que afecta a una o varias partes del tracto digestivo. La nomenclatura utilizada para describir los trastornos particulares se relaciona con la localización de la eosinofilia y la profundidad y gravedad de la inflamación influyen en la gravedad de los síntomas. La clínica aparece de forma tardía tras la introducción de la proteína alimentaria implicada y varía en función del tramo digestivo afectado y el grado de inflamación, con síntomas de reflujo o disfagia con impactación alimentaria en la esofagitis; cuadro de diarrea, náuseas, vómitos, saciedad prematura, dolor abdominal y malabsorción en la gastroenteritis y deposiciones sanguinolentas en la colitis, como hechos más comunes. El compromiso del intestino delgado puede conducir a una enteropatía pierde-proteínas y pérdida de peso y el compromiso de las serosas puede llevar a una ascitis. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante el hallazgo en la biopsia de la infiltración eosinofílica. Los alimentos implicados son múltiples y en el tratamiento, además de la retirada del alimento responsable, en ocasiones se precisa administrar determinadas medicaciones (por eje: corticoides).

D. No clasificadas

Son otras manifestaciones gastrointestinales menos definidas^(19,28) que han sido relacionadas en ocasiones con la alergia alimentaria, fundamentalmente con las proteínas de leche de vaca, y entre ellas se encuentran:

- a. **Estreñimiento**. Supone un problema muy frecuente en el niño y es conocido que alrededor del 95% de los casos son de origen idiopático, contribuyendo a su desarrollo numerosos factores (educacionales, psicológicos, dietéticos, etc.). Se ha incluido como expresión aislada de un síndrome de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE tras una revisión de Iacono y cols.⁽²⁹⁾ de 65 niños de 11-72 meses con estreñimiento crónico a quienes aplicaron un ensayo doble-ciego-placebo cruzado, demostrando que el 68% de ellos mejoraban tras la eli-

minación de leche de vaca. De ellos, sólo un 25% tenían manifestaciones atópicas. Posteriormente otros autores han corroborado estos hallazgos. Actualmente se admite un tratamiento de prueba mediante un hidrolizado de proteínas o fórmula de soja en niños estreñidos y que no responden a las medidas habituales⁽³⁰⁾.

- b. **Reflujo gastroesofágico (RGE).** Se asocia con frecuencia a alergia a proteínas vacunas. Ambas entidades comparten algunos síntomas y la edad de presentación, lo que sugiere una interrelación. Se admite que más del 30% de los casos de RGE del niño (16-42%), especialmente en caso de la enfermedad por reflujo, es debido a APLV. Se ha referido⁽³¹⁾ que lactantes con RGE inducido por APLV presentan en la pH-metría un “patrón fásico”, con una caída gradual y prolongada del pH después de la ingestión de leche. Este patrón contrasta con el del RGE típico, en el cual los descensos en el pH son múltiples, aleatorios y agudos⁽³²⁾. Sin embargo, otros investigadores encuentran un reflujo de naturaleza alcalina. Se ha hallado también retraso en el vaciamiento gástrico y aumento de la permeabilidad intestinal. Se considera que cuando existan síntomas adicionales de APLV y/o una pobre respuesta a otras medidas terapéuticas está indicada una prueba de eliminación.
- c. **Cólico del lactante⁽²¹⁾,** trastorno típico del lactante joven que experimenta, según los criterios de Wessel, llanto intenso durante más de 3 horas, al menos 3 días por semana y no menos de 3 semanas y que se supone de origen gastrointestinal dados los síntomas acompañantes. Entre las teorías propuestas en su mecanismo de producción están la intolerancia a proteínas alimentarias, inmadurez digestiva, inmadurez del sistema nervioso central, alteraciones del comportamiento del lactante, problemas en la interacción padres-hijos e incluso trastorno primario de motilidad. Su prevalencia es variable de unos estudios a otros (15-40%) y entre un 15-20% de estos niños mejorarían tras la exclusión de las proteínas de la leche de vaca y recaerían tras provocación con las mismas, lo que ha dado como resultado que a menudo se empleen dietas semielementales de prueba. Los lactantes que presentan síntomas de APLV tienen una elevada incidencia de cólicos (44%) y las fórmulas hipoalergénicas resultan más eficaces que los antiácidos o las fórmulas con bajo contenido en lactosa. Sin embargo, el papel de la alergia como causa de cólicos en niños sin otros síntomas de alergia alimentaria sigue siendo causa de controversia y necesita de estudios adicionales.
- d. **Otros síntomas,** como la hemorragia digestiva oculta y la anemia inducida por leche de vaca o las aftas recurrentes, se han relacionado también con la alergia alimentaria, pero, aun cuando estos cuadros sean reversibles tras las dietas de exclusión, es difícil demostrar que el mecanismo subyacente sea una reacción inmune a un alimento. Recientemente se ha descrito el “signo del ombligo rojo”⁽³³⁾ como marcador útil de alergia a proteínas vacunas en el lactante (grupo de niños con diferen-

tes manifestaciones clínicas de APLV que presentaban un eritema umbilical que desaparecía tras la exclusión de dichas proteínas y reaparecía tras la provocación).

4. Manifestaciones sistémicas

Además de estas expresiones variables de afectación gastrointestinal, cutánea y respiratoria, pueden ocurrir otras graves, como la anafilaxia, que supone riesgo vital ya que cursa con urticaria/angioedema acompañada de colapso, *shock*, broncoespasmo o síntomas gastrointestinales graves. Habitualmente se manifiesta de manera súbita como una emergencia. Las primeras series de episodios de anafilaxia inducidos por alimentos se publicaron en 1988 y posteriormente el porcentaje ha ido incrementándose de manera progresiva, aumentando también el espectro de los alimentos responsables. La anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos aparece en pacientes que presentan síntomas intensos durante la realización de ejercicio, relacionado con la ingesta previa de algún alimento al que esté sensibilizado pero que sin embargo tolera en reposo.

También se han descrito, sobre todo en el lactante y en relación con hipersensibilidad a las proteínas vacunas⁽³⁴⁾, cuadros de irritabilidad y fatiga, metahemoglobinemia (existencia de producción aumentada y subsiguiente absorción de nitritos a nivel intestinal que se ocasiona por el daño celular de la mucosa colónica por la inflamación y por las alteraciones de la flora intestinal, además de la inmadurez de los mecanismos reductores), hiperlactacidemia (cuyo origen posiblemente esté en relación, entre otros factores, con el sufrimiento tisular de la mucosa intestinal y la inmadurez de la misma) e incluso alteraciones del sueño (algunos estudios refieren que con la dieta de exclusión mejoraba el registro polisomnográfico además de presentar una mayor duración del sueño).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico correcto de alergia alimentaria es de gran importancia, ya que puede generar problemas tanto por exceso como por defecto. Si se sobrediagnostica se puede dar lugar a desórdenes alimentarios, malnutrición y problemas psicosociales y familiares y, en cambio, si se infradiagnostica se puede poner en riesgo la vida del paciente y, en el caso concreto de los niños, inducir un fallo de crecimiento y desarrollo. Se plantea de manera general a dos niveles: a) demostración de la existencia de una reacción adversa al alimento, b) demostración del posible mecanismo inmunológico. Clásicamente se ha basado en la historia clínica y en las pruebas de provocación con la ayuda de los diversos exámenes complementarios. Las condiciones mínimas para establecerlo son la mejoría clínica tras la retirada del alimento sospechoso y la recaída tras su reintroducción. Se basa^(35,36,37) en los siguientes pilares (Tablas I y II).

A. Historia clínica

Continúa siendo una herramienta fundamental del proceso diagnóstico, aunque tenga un valor relativo. Se intentará establecer, mediante una detallada anamnesis dirigida con encuesta dietética, si ha ocurrido una reacción alérgica y qué

TABLA I. Semiología sugerente de alergia alimentaria.

1. Relación temporal entre síntomas característicos e ingesta del alimento
2. Exclusión de otras causas (anatómicas, metabólicas, infecciosas, etc.)
3. Hallazgos patológicos sugestivos de una causa alérgica (p. ej.: eosinofilia)
4. Evidencia de Ac. IgE específicos frente a algún alimento
5. Asociación con otras enfermedades atópicas (p. ej.: dermatitis atópica)
6. Fracasos terapéuticos con terapias convencionales frente a otras causas
7. Mejoría clínica tras la retirada de la proteína responsable
8. Respuesta terapéutica a los tratamientos contra la inflamación alérgica (p. ej.: corticoides)
9. Similitud con síndromes clínicos alérgicos conocidos
10. Ausencia de otra explicación para la reacción clínica alérgica
11. Confirmación mediante pruebas de provocación

(Adaptado de Sampson y Anderson)

alimento ha participado. Además, son importantes los antecedentes personales con detalles de la existencia de otras enfermedades alérgicas y la historia familiar valorando antecedentes atópicos.

B. Exploraciones complementarias

Pruebas de laboratorio

- a. Hemograma e IgE sérica total, altamente inespecíficos. La presencia de eosinofilia e IgE muy elevada son de utilidad para distinguir entre individuos atópicos o no.
- b. IgE específica circulante, que detecta anticuerpos IgE específicos contra un alérgeno determinado y se puede realizar mediante diferentes métodos serológicos (RAST, CAP, ELISA, etc.). Guarda correlación con los resultados de las pruebas cutáneas y permite una valoración cuantitativa. Es especialmente útil cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas por el riesgo de anafilaxia o por enfermedades de la piel que dificulten su lectura y también es un parámetro útil para el seguimiento ya que su descenso se ha relacionado con la tolerancia. Tiene alto valor predictivo positivo y bajo negativo y es de gran utilidad en la anafilaxia gastrointestinal.

Pruebas cutáneas

- a. De lectura rápida (*Prick-Test*), técnica simple, rápida y muy específica de gran valor predictivo negativo⁽³⁸⁾. Consiste en el depósito de una gota conteniendo alérgenos estandarizados de la proteína que se va a probar, tras realizar una ligera punción en la piel de la cara volar de antebrazo, y observar la aparición de una zona de maculopápula, efectuando la lectura en 10-15 minutos. Tiene gran utilidad en la patología gastrointestinal como la anafilaxia y trastornos eosinofílicos. Mide reacción inmediata mediada por IgE.

TABLA II. Evaluación diagnóstica.

Metodología	Cuadros clínicos específicos
Historia clínica	Reacciones GI inmediatas (prurito oral, vómitos)
Dieta de eliminación	Deposiciones mucosas-sanguinolentas en un lactante
Pruebas cutáneas	Síndrome malabsorción/enteropatía pierdepoteínas
Determinación IgE específica circulante	Vómitos, diarrea o disfgia de curso subagudo/crónico
Prueba de provocación oral con alimentos	Retraso de crecimiento
Endoscopia y biopsia	Síntomas gastrointestinales en paciente con atopía (p. ej. D. atópica) RGE refractario a tratamiento habitual Cólico del lactante refractario Estreñimiento rebelde

- b. Epicutáneos (*Patch-Test*), con el inconveniente de ser un método aún no estandarizado, que exploran la hipersensibilidad retardada⁽³⁹⁾ y se realiza colocando el alérgeno en una cubeta con vaselina aplicando el parche sobre la piel de la espalda con lectura a las 48 horas. Son de utilidad en patologías mediadas por células o mecanismo mixto. Miden reacción celular retardada mediada por linfocitos T.

C. Pruebas de provocación controlada

Constituyen el procedimiento definitivo para verificar una relación causal entre la ingestión del alimento y los síntomas clínicos y es de utilidad diagnóstica y de seguimiento. Las realizadas a doble ciego controladas con placebo se han considerado el “*gold standard*” para el diagnóstico de alergia alimentaria. Las pruebas deben realizarse bajo supervisión, en previsión de una posible aparición de sintomatología en ocasiones grave, tras un período de exclusión y en ausencia de circunstancias como son el antecedente de una anafilaxia o que el estudio alergológico resulte positivo. Cuando sea posible es recomendable realizarlas de forma regular y programada para comprobar la adquisición de tolerancia y evitar así sobretratamientos y dietas restrictivas innecesarias.

D. Pruebas específicas

La endoscopia digestiva, con toma de biopsias esofágica y/o gastrointestinal, puede ser necesaria en determinados cuadros clínicos para el diagnóstico de certeza. Es evidente que las biopsias rara vez están indicadas en el niño con reacciones inmediatas a un alimento, pero sí está justificado este estudio en niños con manifestaciones gastrointestinales de la alergia no mediada por IgE. La endoscopia mostrará alteraciones del tubo digestivo en algunas situaciones clínicas específicas, p. e.: en la esofagitis eosinofílica (placas blanque-

cinas, anillos concéntricos, etc.). Un hallazgo también descrito en relación con la alergia alimentaria es la hiperplasia nodular linfoide del intestino^(20,40), comunicado en un porcentaje elevado de pacientes. La biopsia de intestino delgado puede ser aconsejable en niños con enteropatía inducida por proteínas alimentarias.

E. Otros métodos

Existen también otros métodos que son aplicables para el diagnóstico pero, en el momento actual, o bien han quedado superados o descartados o bien son más complejos y se utilizan preferentemente en la investigación⁽⁴¹⁾. La profundización en los conocimientos de los alérgenos alimentarios, así como de los mecanismos inmunitarios implicados en las reacciones alérgicas, están contribuyendo a nuevas formas de diagnóstico y terapéutica. Algunos de estos métodos son los siguientes: determinación de anticuerpos de clase IgM, IgG e IgG4, estudio de liberación de histamina, determinación de inmunocomplejos, transformación linfoblástica, inhibición de la migración leucocitaria, patrones de citoquinas (liberación de citoquinas bajo estimulación de alimentos y determinación de citoquinas proinflamatorias en suero/ heces como IL-4, IL-5 y TNF- α), marcadores de activación eosinofílica (la proteína catiónica del eosinófilo, ECP, es un mediador que se libera en el momento de la activación de los eosinófilos), o la técnica de análisis en micromatrices de los alérgenos capaces de detectar epítomos alérgicos específicos.

TRATAMIENTO

1. Farmacológico

A lo largo del tiempo varios medicamentos han sido utilizados en el intento de proteger a los pacientes con hipersensibilidad a los alimentos^(5,7,12). Los pacientes con historia previa de reacciones graves deberán disponer de adrenalina autoinyectable, además de un plan de urgencia en caso de ingestión accidental. Los antihistamínicos orales pueden aliviar parcialmente algunos síntomas, sobre todo los cutáneos. Los corticoides sistémicos tienen un uso limitado y pueden ser necesarios en casos con manifestaciones gastrointestinales graves y refractarias a las dietas de exclusión. Se utilizan, sobre todo, en síndromes mediados por células como la enteropatía alérgica y gastroenteropatía eosinofílica o en desórdenes crónicos mediados por IgE como la dermatitis atópica. Recientemente en algunos cuadros, como la esofagitis eosinofílica, se ha tratado con éxito a los pacientes con fluticasona tópica (deglutida de inhaladores). El cromoglicato de sodio y el ketotifeno, inhibidores de degranulación de los mastocitos en reacciones mediadas por IgE, así como los inhibidores de leucotrienos (montelukast), han sido estudiados en algunos procesos pero sin obtener unos resultados que hayan sido altamente satisfactorios.

Se han explorado también nuevas formas de inmunoterapia⁽⁴¹⁾, además de la convencional, con alérgenos recombinantes, secuencias inmunoestimuladoras y proteínas químicas y se ha propuesto la aplicación de anti-IgE (omalizumab)⁽⁴²⁾.

En los últimos años se ha trabajado, además, en la utilización de procedimientos de inducción de tolerancia o hiposensibilización. Es conocido que en la alergia alimentaria los antígenos de la dieta inducen una respuesta inmunoinflamatoria que daña la función de barrera intestinal y que esta disfunción conduce a una absorción intraluminal anormal de antígenos y a la generación de citoquinas proinflamatorias, acompañándose la inflamación intestinal de un desbalance de la microflora intestinal. La interacción de todos estos factores lleva a perpetuar la inflamación. El tratamiento de la alergia debe, pues, contrarrestar el mecanismo que inicia y perpetúa la inflamación intestinal y favorecer los mecanismos antiinflamatorios. Basándose en estos aspectos⁽⁴³⁾ se ha propuesto la utilización de probióticos (función de barrera intestinal) e intervenciones dietéticas, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que regulan la función inmune y pueden modificar la adherencia de microorganismos en la mucosa, y antioxidantes como las vitaminas A y E (se ha sugerido que su deficiencia puede asociarse con síntomas de enfermedad alérgica), que juegan un importante papel en la diferenciación celular y en la función de la mucosa.

2. Eliminación del alérgeno responsable

Es la acción más importante, pero no se puede olvidar un aspecto fundamental como es un correcto manejo nutricional⁽⁴⁴⁾ para evitar una posible malnutrición secundaria, siendo preciso garantizar que la dieta sea adecuada para asegurar un crecimiento y desarrollo apropiados. La exclusión del alérgeno debe ser absoluta e incluir cualquier preparado alimenticio que pueda contenerlo, aunque sea en mínimas cantidades. Esta dieta debe ser estricta, existiendo el peligro de las transgresiones y teniendo en cuenta el umbral de tolerancia y, además, debe cumplir las normas habituales de la alimentación en todo niño y adaptarse a las condiciones funcionales gastrointestinales.

3. Fórmulas especiales

Al ser la APLV el cuadro más frecuente en los lactantes, la dieta de exclusión, al recomendarse cambiar el origen de las proteínas, conlleva sustituir la leche de vaca (fórmula adaptada) por una de estas fórmulas^(45,46). Cuando la dieta sea ya diversificada la exclusión afecta a todos aquellos alimentos que pueden contenerla. No es aceptable la utilización, como alternativa, de leche de otros mamíferos, como la cabra y oveja, por la existencia de reactividad cruzada. Existen tres tipos de estas fórmulas, según las posibilidades de sustitución: 1) fuente proteica alternativa: fórmula de soja; 2) fuente proteica de proteína de leche de vaca modificada: fórmulas hidrolizadas; y 3) dietas elementales (aminoácidos) (Tabla III).

Fórmulas con proteínas de soja

La materia prima es el aislado proteico de soja tratado con calor y adicionado con L-metionina, L-carnitina y taurina. La grasa proviene de aceites vegetales y el aporte hidrocarbonado es a base de polímeros de glucosa y almidón, no

TABLA III. Fórmulas especiales.**Composición****F. Hidrolizadas**

	G° hidrólisis proteínas	Hidratos de carbono	Lípidos
DSE	+++	DxM	MCT
FAH	+++	Lactosa / DxM	No MCT
FPH	+	Lactosa / DxM	No MCT

F. Soja

Proteína vegetal modificada con adición de algunos aminoácidos, hidratos de carbono como DxM o polímeros de glucosa y grasa vegetal sin MCT

Dietas elementales

Constituidas por L-aminoácidos, DxM, aceite de maíz que aporta AGE y MCT

Indicaciones**Fórmulas de soja**

- APLV- IgE (> 6 meses de edad)

Fórmulas hidrolizadas

- DSE
 - APLV / IPLV
 - Prevención 1ª en niños de alto riesgo atópico
- FEH
 - APLV sin manifestaciones digestivas o ya resueltas
 - Prevención 1ª en niños de alto riesgo atópico
- FPH
 - Nunca como tratamiento
 - ¿Prevención primaria?

Dietas elementales

- Fracaso de las anteriores fórmulas
- Alergia alimentaria múltiple
- Malnutrición grave/tras nutrición parenteral

(MCT: triglicéridos de cadena media; DxM: dextrinomaltsa; AGE: ácidos grasos esenciales)

conteniendo lactosa. El contenido en fitatos y otros compuestos disminuye la biodisponibilidad de algunos elementos como el cinc, calcio, magnesio, hierro, yodo y cobre. Además, son fórmulas ricas en aluminio (puede disminuir la mineralización ósea) y contienen manganeso (posibilidad de toxicidad para el sistema nervioso central) y fitoestrógenos que pudieran relacionarse con efectos adversos a largo plazo. Aunque no se ha demostrado que exista reactividad cruzada con las proteínas de leche de vaca, si es conocido que un importante porcentaje de niños con alergia / intolerancia a proteínas de leche de vaca la desarrollan también a la soja. Son bien toleradas en la APLV mediada por IgE y suponen la segunda opción tras las fórmulas hidrolizadas en niños mayores de 6 meses, siempre que no exista reactividad clínica.

Fórmulas hidrolizadas

Se obtienen mediante diferentes técnicas (calor, hidrólisis enzimática) que buscan disminuir su alergenicidad y mejorar su digestión y absorción. La fuente proteica puede proceder de la caseína, de las proteínas séricas, de ambas o de otra fuente proteica y, en función del grado de hidrólisis, pueden ser: dietas semielementales (DSE), fórmulas de alto grado de hidrólisis o extensivamente hidrolizadas (AAGH o FEH) y fórmulas de bajo grado de hidrólisis o parcialmente hidrolizadas (FBGH o FPH). Las DSE y las FEH, indicadas en la APLV, contienen proteínas muy hidrolizadas, de manera que los péptidos tienen pesos moleculares inferiores a 5.000 daltons, aunque conservan algunos epítomos que justifican que se puedan producir algunas reacciones de hipersensibilidad. La diferencia entre ambas estriba en que las FEH contienen lactosa, por lo que los pacientes que no presenten problemas de digestión y absorción pueden ingerirla, y respecto al componente graso las DSE tienen aceite MCT (triglicéridos de cadena media) añadido. Las FPH han sufrido un grado de hidrólisis menor por lo que quedan péptidos de peso molecular elevado, y contienen lactosa y grasas vegetales. Están contraindicadas como tratamiento y su eficacia en la prevención primaria es muy controvertida.

Dietas elementales

Fórmulas a base de L-aminoácidos, polímeros de glucosa, MCT y aceites vegetales, cuya capacidad sensibilizante es teóricamente nula. Están indicadas fundamentalmente en los pacientes en los que hayan fracasado las anteriores fórmulas o en aquellos altamente sensibilizados y/o que presenten una malnutrición grave.

4. Alimentación complementaria

En el lactante alérgico debe ser controlada de manera estricta, introduciéndola preferiblemente a partir de los 6 meses de edad y teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones generales:

- Hasta los 6 meses: lactancia materna exclusiva o hidrolizado amplio.
- A partir de los 6 meses, igual que en el lactante normal, introducción de manera sucesiva y con intervalo de unos días entre ellos.
- Los alimentos potencialmente más alergénicos serán retrasados.
- Los nuevos alimentos hay que ofrecerlos diariamente y no de manera esporádica.

PREVENCIÓN

Es evidente que la sensibilización a los alérgenos alimentarios se produce en sujetos genéticamente predispuestos en los primeros meses de su vida y es a estos niños a los que pueden aplicarse las medidas de prevención^(13,34,35).

Prevención primaria

Trata de evitar la sensibilización a los alimentos y se plantea en dos grandes niveles: sobre la dieta materna y sobre la dieta del lactante:

- a. **Dieta materna:** aunque la restricción dietética durante el embarazo y la lactancia esté encaminada a reducir la exposición alérgica, no se ha podido demostrar un efecto beneficioso sobre la prevalencia de enfermedades alérgicas y, por otro lado, las restricciones podrían ocasionar algún déficit nutricional.
- b. **Dieta del niño:** se deberá producir esta intervención en el período perinatal y durante el primer año de vida, aplicándose a aquellos niños con predisposición para el desarrollo de enfermedades atópicas, sobre todo dermatitis atópica y APLV, ya que son ellos los que presentan una mayor probabilidad de sensibilización al contacto con los alérgenos alimentarios. Se definen como niños de riesgo elevado a aquellos que tienen al menos un pariente de primer grado (padres o hermanos) con enfermedad alérgica documentada. Las medidas generales de protección indicadas han sido: 1) lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida; 2) de no ser posible la leche materna optar por fórmulas hidrolizadas; 3) alimentación complementaria de inicio tardío, comenzando con los alimentos menos alérgicos en intervalos semanales y evitando el pescado, huevo y leche de vaca hasta el año de vida; 4) evitar el consumo de alimentos manufacturados con aditivos alimentarios y evitar tabaquismo (contaminación).

Prevención secundaria

Se basa en la evitación del alérgeno, lo cual obliga a modificar los hábitos alimentarios del niño, con la consiguiente implicación en las costumbres familiares y sociales. Las dietas son uno de los tratamientos que resultan más fáciles de prescribir pero más difíciles de cumplir y la educación del paciente y de su entorno es fundamental para saber cómo evitar el alimento alérgico. Hay que tener en cuenta, además, que los alérgenos se pueden encontrar ocultos en alimentos no sospechados (control del etiquetado de los mismos) y que existe la posibilidad de contaminación cruzada. Por todo ello, la alergia a alimentos debe abordarse como un problema clínico y terapéutico, pero también como un hecho social en el que están involucrados, los médicos, los padres, los cuidadores, la escuela, la industria alimentaria, las autoridades sanitarias y los poderes legislativos.

Probióticos

El conocimiento de que la microflora intestinal puede influir en el desarrollo de la sensibilización alérgica ha conducido a la realización de diversos estudios con probióticos que regulan la composición de esta microflora, observándose la mayor efectividad en la dermatitis atópica. En el momento actual se debe continuar investigando su papel en la prevención de la alergia alimentaria⁽⁴⁷⁾.

RESUMEN

La alergia a alimentos representa un problema especial y cada vez más frecuente durante la lactancia y los primeros años de vida, manifestándose con un amplio espectro clínico, fundamentalmente con afectación cutánea y digestiva. Puede ser el resultado de uno o más mecanismos inmunes

que, a menudo, son reacciones inmediatas mediadas por IgE o bien puede estar mediada por un mecanismo no inmunológico. El diagnóstico debe basarse en los síntomas clínicos, en la respuesta a la eliminación del alimento implicado y en las pruebas de provocación con el mismo, con la ayuda de los diferentes exámenes complementarios. El tratamiento básico es la supresión total y absoluta del alimento causal y, en los casos precisos, la utilización de fórmulas de alergenidad muy reducida, sin olvidar la importancia capital de los aspectos nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niggeman B, Heine RG. Who should manage infants and young children with food induced symptoms? Arch Dis Child. 2006; 91: 379-82.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 832-6.
3. Murch SH. Clinical manifestations of food allergy: the old and the new. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1287-91.
4. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 638-46.
5. Sicherer SH. Food allergy. Lancet. 2002; 360: 701-10.
6. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 805-20.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 470-5.
8. Alergia a alimentos. En: Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: SEAIC y Alergia e Inmunología Abelló, SA eds.; 1995. p.163-83.
9. Wood RA. The natural history of food allergy. Pediatrics. 2003; 111: 1631-7.
10. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in children. Med J Aust. 2006; 185: 394-400.
11. Bischoff S, Crowe S. Food allergy and the gastrointestinal tract. Curr Opin Gastroenterology. 2004; 20: 156-61.
12. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 221-9.
13. Bischoff S, Crowe S. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. Gastroenterology. 2005; 128: 1089-13.
14. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5: 249-53.
15. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. JAMA. 1992; 268: 2840-4.
16. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. JPGN. 2000; 30: S87-S94.
17. Burks AW. Skin manifestations of food allergy. Pediatrics. 2003; 111: 1617-24.
18. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. Pediatrics. 2003; 111: 1625-30.

19. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003; 111: 1609-16.
20. García-Careaga M, Kerner JA. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutrition Clinical Practice*. 2005; 20: 526-35.
21. Hill DJ, Hosking CP. Infantile colic and food hypersensitivity. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: S67-S76.
22. Torrente F, Murch SH. Food-allergic enteropathy. En, WA Walker et al. (Eds). *Pediatric Gastroenterologic Disease*, fourth edition. Kent (UK): Elsevier Science; 2004. p.944-65.
23. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *JPGN*. 2000; 30 Suppl: S45-9.
24. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food protein. *Pediatrics*. 2003; 111: 829-35.
25. Xanthacos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 16-22.
26. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 11-28.
27. Vilar Escrigas P, Martín de Carpi J. Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. En: SEGHN (Ed). *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2004. p. 231-40.
28. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 220-5.
29. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1100-4.
30. Carroccio A, Iacono G. Chronic constipation and food hypersensitivity: an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1295-304.
31. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *JPGN*. 2000; 30: S36-S44.
32. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow's milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 283-91.
33. Iacono G, Di Prima L, D'Amico, Scalici C, Geraci G, Carroccio A. The red umbilicus: a diagnostic sign of cow's milk protein intolerance. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 531-4.
34. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994; 5: 5-36.
35. Sicherer SH, Teuber S and the Adverse Reactions to Food Committee. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 1146-50.
36. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-908.
37. Riffeman B, Beyer K. Diagnosis of food Allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 399-404.
38. Hill D, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 435-41.
39. Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch-tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr*. 2003; 142: 203-5.
40. Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 361-6.
41. Nowak-Węgrzyn A. Future approaches to food allergy. *Pediatrics*. 2003; 111: 1672-80.
42. Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: other indications and unanswered questions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005; 29: 17-30.
43. Laitinen K, Isolauri E. Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 1305-11.
44. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003; 111: 1645-53.
45. Ballabriga A, Moya M, Martín M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M et al. Comité de Nutrición de la AEP. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 372-9.
46. Osborn DA, Sinn J. Fórmulas que contienen proteínas hidrolizadas para la prevención de alergias y de la intolerancia en los niños. Revisión Cochrane traducida. En: Oxford, La Biblioteca Cochrane Plus, nº 2, Update Software Ltd.; 2006.
47. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics and prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17: CD006474/CD006475.

3.2.9 Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios

J. Martín de Carpi, P. Vilar Escrigas

El acúmulo de un cierto número de eosinófilos en el tracto gastrointestinal es un hallazgo frecuente en múltiples patologías gastrointestinales y en determinadas enfermedades de carácter sistémico (Tabla I).

Bajo el término trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP) se engloban una serie de entidades caracterizadas por una inflamación rica en eosinófilos que afecta primariamente a una o varias partes del tracto gastrointestinal, en ausencia de causas conocidas de eosinofilia⁽¹⁾. Dentro de este grupo de patologías se incluyen la esofagitis eosinofílica, la gastroenteritis eosinofílica (gastritis/enteritis) y la colitis o proctocolitis eosinofílica. Debido a su relativamente reciente conocimiento, existen discrepancias, en cuanto a considerarlas como entidades independientes o formando parte de una misma enfermedad con diferentes formas de presentación (Fig. 1).

No existen datos epidemiológicos claros. Consideradas hasta hace poco tiempo como poco frecuentes, en los últimos años su diagnóstico está experimentando un claro aumento en los países industrializados, especialmente en el caso de la esofagitis eosinofílica, cuya incidencia se estima en la actualidad en torno al 1-2/10.000 niños en algunas regiones de Estados Unidos. Lo que parece evidente, aparte de un aumento real en la incidencia de estas patologías, es el hecho de que existe un mayor conocimiento de las mismas por parte del clínico, lo que facilita su mejor y más precoz identificación. Pueden presentarse en todas las edades y razas, siendo más frecuente en varones.

Parece ser que los TGIEP son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Hasta un 10% de los pacientes afectados de TGIEP tienen otro familiar de primer grado afecto de este tipo de patologías⁽²⁾. Diferentes evidencias apoyan una etiología alérgica de estos procesos. Se calcula que aproximadamente el 75% de estos pacientes son atópicos. Por otro lado, se ha comprobado que la instauración de dietas exentas de alérgenos puede revertir estas enfermedades. Pese a que estos procesos presentan muchas de las características de la alergia alimentaria mediada por IgE, las reacciones anafilácticas inducidas por dichos alimentos son complicaciones raras en los TGIEP. Por todo ello, estos procesos presentan características que los situarían a mitad de camino entre la alergia alimentaria mediada por IgE y los fenómenos de hipersensibilidad mediada por células.

Los TGIEP pueden ocurrir independientemente de la existencia de una hipereosinofilia periférica (en más del 50% de los casos), lo que indica la importancia de los mecanismos específicos a nivel gastrointestinal implicados en la regulación de los niveles tisulares de eosinófilos. Pero, por otro lado,

existe un subgrupo de pacientes afectados de TGIEP (más frecuentemente aquellos con gastroenteritis eosinofílica) en los cuales se encuentran niveles de eosinófilos circulantes muy elevados y que cumplen los criterios que definen el síndrome hipereosinofílico idiopático (SHEI). Este síndrome es un desorden leucoproliferativo que se caracteriza por la presencia de eosinofilia periférica masiva ($>1.500/\text{mm}^3$) durante al menos 6 meses, en ausencia de causa conocida y con posible afectación de cualquier órgano. Se calcula que hasta un 14% de los pacientes con SHEI presentan afectación digestiva, pero la implicación de otros órganos (principalmente corazón, piel, SNC), diferencia esta entidad de los TGIEP⁽³⁾. La relación entre estos dos procesos sigue siendo controvertida. Mientras algunos autores consideran que se trata de dos enfermedades diferentes, otros postulan que la gastroenteritis eosinofílica (GEE) es un subgrupo de SHEI con afectación aislada del tracto gastrointestinal. La primera teoría vendría avalada por dos hechos: 1) mientras que la gastroenteritis eosinofílica suele tener un curso benigno, pese a las recaídas, el pronóstico del SHEI es generalmente grave e incluso fatal; y 2) existen diferencias entre los dos procesos respecto a sus causas: reclutamiento local y activación de eosinófilos en el tracto gastrointestinal en la gastroenteritis eosinofílica y reclutamiento y activación sistémicos en el síndrome hipereosinofílico primario. De todas formas, la posible existencia de formas transicionales entre ambos hace a veces difícil la diferenciación de estos dos procesos. Por ello se recomienda descartar el SHEI en pacientes con TGIEP, especialmente en aquellos en los que se objetivan manifestaciones extradigestivas (cutáneas, cardíacas, respiratorias, neurológicas).

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR EOSINÓFILOS

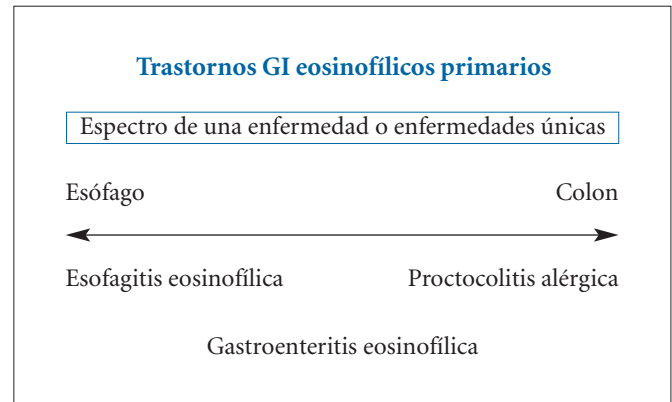
El eosinófilo se forma en la médula ósea. Su proceso de maduración dura unos 8 días y se produce bajo la regulación de los factores de transcripción GATA-1, GATA-2 y c/EBP. El aumento en la expresión de GATA-1 y GATA-2 son señales suficientes para promover el desarrollo de los eosinófilos en el ser humano. La acción de estos factores de transcripción se realiza de forma conjunta con los factores de crecimiento de los eosinófilos IL-3, IL-5 y GM-CSF. La IL-5 es responsable de la expansión selectiva de los eosinófilos y de su liberación desde la médula. Subsecuentemente, los eosinófilos pasan a la circulación periférica durante 8-12 horas y, finalmente, emigran hasta tejidos específicos, fundamentalmente el tracto gastrointestinal, donde residen aproximadamente durante una semana.

TABLA I. Patologías que pueden acompañarse de aumento de los eosinófilos en el tracto gastrointestinal.

- Esofagitis por reflujo gastroesofágico
- Hipersensibilidad medicamentosa
- Parasitosis
- Infecciones
- Síndrome hipereosinofílico primario
- Alergias alimentarias
- Leiomiomatosis esofágica
- Conectivopatías (esclerodermia)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Vasculitis
- Enfermedad celíaca
- Linfoma de Hodgkin
- Enfermedad linfoproliferativa
- Carcinomatosis
- Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios

En estos mecanismos de reclutamiento desde la circulación y la localización en los tejidos inflamados intervienen diferentes marcadores inflamatorios (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, RANTES, eotaxina...). De todas estas citoquinas y quemoquinas implicadas, únicamente la IL-5 y la eotaxina regulan de manera específica la migración de eosinófilos. La IL-5 es una citoquina producida por células Th2 que induce el crecimiento, diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos. Su implicación en la expansión y movilización de dichas células desde la médula ósea hasta el tejido pulmonar era ya conocida en los cuadros de alergia respiratoria, habiéndose demostrado en estudios recientes su papel limitante en la eosinofilia esofágica frente a estímulos antigénicos orales y aeroalergenos⁽⁴⁾. Asimismo es importante el papel de la eotaxina en la localización de eosinófilos en la lámina propia del tracto gastrointestinal. Parte de la importancia de la IL-5 en estos procesos se debe al estímulo que esta citoquina produce en los eosinófilos para que respondan frente a la eotaxina, si bien se considera que parte de esta emigración eosinofílica está mediada por otras quemoquinas. Así lo han demostrado estudios experimentales en animales deficientes en eotaxina que presentaban infiltración eosinofílica, si bien en menor cuantía, tras el estímulo con IL-5.

El eosinófilo es una célula pleiotrópica que responde a multitud de estímulos (alergenos, injerto, helmintos, daño tisular, infecciones víricas). Los eosinófilos producen una serie de mediadores inflamatorios contenidos en sus gránulos intracelulares: mediadores lipídicos (leucotrienos, factor activador de plaquetas), quemoquinas (eotaxina, MIP-1, RANTES), citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , GM-CSF, TGF- β , TNF- α , VEGF), proteínas citotóxicas (ECP, EDN, EPO, MBP), neuromediadores (sustancia P, VIP)... En respuesta a los diferentes estímulos, se produce la liberación de estos mediadores, que son tóxicos para diferentes tejidos, entre los que se incluye el epitelio intestinal. Dicha toxicidad puede ser directa (a través de las proteínas citotóxicas), o indirecta (a través de la liberación de leucotrienos y la activación de los mastocitos).

**FIGURA 1.** Esquema de afectación del tracto digestivo en los TGIEP.

Clínica y diagnóstico

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios pueden presentarse con una amplia variedad de síntomas, en dependencia del tramo o los tramos del tracto gastrointestinal afectados: dolor abdominal, vómitos, disfagia, atascamiento de alimentos, diarrea, síndrome malabsortivo, enteropatía pierde-proteínas, retraso pondero-estatural, rectorragias... Debe sospecharse un TGIEP en todo paciente con clínica sugestiva, especialmente en aquellos en que se asocian antecedentes alérgicos, eosinofilia periférica, aumento de IgE y/o historia familiar de TGIEP. Pero, como se ha comentado previamente, hay que tener en cuenta que la ausencia de eosinofilia periférica, de IgE elevada o de pruebas específicas frente a alérgenos, no excluye el diagnóstico.

El diagnóstico se basa, en el examen anatomopatológico de las biopsias del tracto gastrointestinal, prestando especial atención a la cantidad, localización y características de la inflamación eosinofílica. Teniendo en cuenta que el aspecto endoscópico puede ser normal y que la afectación puede ser parcheada, es recomendable la toma de biopsias múltiples ante la sospecha de un TGIEP. No existen criterios histológicos comúnmente aceptados. Por otro lado, la valoración de los eosinófilos tisulares y su significación patológica dependen del tramo estudiado: mientras que el esófago sano no presenta eosinófilos, el resto del tracto gastrointestinal puede contener un cierto número de los mismos en condiciones de normalidad. De ahí que la cantidad de eosinófilos considerada como normal varía a lo largo del tubo digestivo: <10 eosinófilos por campo de gran aumento en antro gástrico, < 20 en duodeno y <10-20 en colon. Por todo ello, el diagnóstico histológico de los TGIEP deberá basarse, según algunos autores, en: 1) la cuantificación de los eosinófilos en el tramo estudiado según los valores de normalidad para dicho tramo; 2) la localización de los mismos (patológico en zona intraepitelial, en mucosa superficial, en criptas intestinales y en glándulas gástricas); 3) la presencia extracelular de componentes eosinofílicos; 4) la existencia de otras anomalías asociadas (como la hiperplasia epitelial en la esofagitis eosinofílica); y 5) la ausencia de características histológicas propias de otra patología primaria (parasitosis, atro-

TABLA II. Esquema diagnóstico ante la sospecha de TGIEP.**General**

- Hemograma
- IgE total
- IgE específicas (alergenos alimentarios y aeroalergenos)
- VSG
- Prick y *patch* tests
- Descartar parasitosis: heces y serologías
- Endoscopia alta y baja con biopsias múltiples

En presencia de hipereosinofilia (>1.500/m³)

- Aspirado de médula ósea
- Triptasa sérica y vitamina B₁₂ (elevadas en SHEI)
- Ecocardiograma
- Análisis genético para mutaciones específicas (FIP1L1-PDGFR α)
- Evaluación y biopsia de otros órganos implicados

fia vellositaria, neutrofilia, granulomas no caseificantes...). Otro aspecto importante a tener en cuenta es que en las formas con infiltración de las capas más profundas de la pared digestiva (muscular y serosa), la superficialidad de las biopsias endoscópicas no permitirá llegar a un diagnóstico concluyente, siendo necesaria en estos casos la realización de biopsias quirúrgicas de toda la pared gastrointestinal.

Si existe la sospecha de TGIEP se recomienda enfocar el estudio con los siguientes exámenes complementarios: hemograma, VSG como marcador inflamatorio, IgE total y específicas a alimentos y aeroalergenos, *prick* tests y *patch* tests, estudio de parásitos intestinales (heces y serologías disponibles), así como endoscopias alta y baja con toma de biopsias múltiples (Tabla II).

Se describen los diferentes cuadros incluidos en los TGIEP, haciendo especial mención a la esofagitis eosinofílica por ser un proceso cuyo diagnóstico ha experimentado un espectacular aumento en los últimos años⁽⁵⁾, lo que hace a algunos autores calificarla como nueva enfermedad epidémica dentro de la patología gastrointestinal pediátrica.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EE), también denominada esofagitis alérgica o idiopática, es una inflamación crónica del esófago caracterizada por una importante infiltración mucosa eosinofílica. Mientras que en otras localizaciones del tracto digestivo la presencia de un pequeño número de eosinófilos puede formar parte de una respuesta defensiva tisular fisiológica, el aislamiento de eosinófilos en el espesor del esófago siempre responde a una situación patológica, al tratarse de un órgano exento de los mismos en situaciones de normalidad. La denominación de esofagitis eosinofílica *primaria* diferencia esta entidad de otras patologías que pueden acompañarse de una infiltración secundaria como es el caso de la esofagitis asociada al reflujo gastroesofágico, esofagitis infecciosas (candidiasis herpéticas, infestaciones parasitarias), enfermedad de Crohn, síndrome hipereosinofílico, hipersensibilidad a fármacos o conectivopatías (Tabla III).

TABLA III. Diagnóstico diferencial de eosinofilia esofágica.

- Esofagitis por reflujo gastroesofágico
- Esofagitis eosinofílica
- Gastroenteropatía eosinofílica
- Enfermedad de Crohn de afectación alta
- Conectivopatías
- Síndrome hipereosinofílico
- Esofagitis infecciosas (víricas, parasitarias)
- Hipersensibilidad medicamentosa

Los primeros casos de adultos con EE y disfagia como forma de presentación fueron descritos ya en 1975 y fue Landres⁽⁶⁾ quien tres años más tarde utilizó por primera vez el término esofagitis eosinofílica. Pero no será hasta 1995, cuando Kelly y Sampson identifican a un grupo de 10 niños con infiltración eosinofílica a nivel esofágico, sin respuesta a las medidas anti-reflujo convencionales (inhibidores de la bomba de protones e incluso cirugía), pero con buena evolución y reducción de las lesiones anatomopatológicas tras la instauración de una dieta elemental, cuando la EE queda definida como un cuadro específico diferente de la esofagitis por reflujo gastroesofágico (RGE)⁽⁷⁾. A partir de ese momento y de forma muy importante en los últimos años, la EE ha experimentado un importante aumento en su diagnóstico, hecho éste que parece corresponder tanto a un aumento en su incidencia como a una mejor detección de un cuadro cada vez más conocido por el clínico⁽⁸⁾.

Pese a que en la actualidad la mayoría de los autores consideran la EE como una infiltración exclusiva del esófago, diferenciándola así de la gastroenteritis eosinofílica (con afectación más generalizada del tracto gastrointestinal y de presentación habitualmente más grave), estudios recientes han objetivado hasta en un 45% de los pacientes afectados de EE infiltración eosinofílica mucosa en otras localizaciones, principalmente en duodeno, ileon terminal y ciego, presentando estos pacientes un cuadro clínico superponible al de aquellos con afectación esofágica exclusiva⁽⁹⁾. En estos casos, la EE sería la manifestación clínica predominante de un proceso extenso y continuo de infiltración eosinofílica a nivel del tracto digestivo.

Definición

A pesar de que la definición de la EE viene determinada por criterios histológicos, es curioso comprobar cómo en la literatura existen hasta 10 puntos de corte diferentes a la hora de establecer el criterio de eosinofilia tisular, desde 5 a 30 por campo de gran aumento (lo que equivale a una magnificación x 400), siendo los más utilizados 15, 20 y 24⁽¹⁰⁾. Asimismo, tampoco existe un único criterio en cuanto a cómo realizar la cuantificación; mientras algunos autores recomiendan considerar el área más densamente infiltrada, otros abogan por obtener un valor medio de las diferentes muestras. El criterio más ampliamente aceptado establece como diagnóstica la presencia de un número superior a 20 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA). El establecimiento de unos valores de corte en la cantidad de eosinófilos es importante fundamentalmente para diferenciar la EE de la

eosinofilia secundaria al RGE. Así, la interpretación general establece que la presencia de <10 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en el esófago distal indica cambios inflamatorios secundarios a RGE, 10-20 eosinófilos por CGA constituye una zona intermedia que precisaría la realización de nuevas pruebas diagnósticas incluida la repetición de endoscopia, y >20 eosinófilos por CGA es indicativa de EE. La localización de la infiltración también varía entre ambas entidades. Mientras en el RGE la infiltración se limita a las capas superficiales del esófago distal, en la esofagitis eosinofílica puede presentarse en capas más profundas y a lo largo de toda su extensión.

La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN), en conjunto con la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), ha recomendado recientemente unos criterios de consenso para la EE en pacientes pediátricos y adultos⁽¹¹⁾: 1) síntomas clínicos de disfunción esofágica; 2) infiltración mucosa \geq 15-20 eosinófilos por campo de gran aumento; 3) falta de respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a altas dosis (hasta 2 mg/kg/día); y 4) pHmetría normal.

Epidemiología

Existen escasos datos contrastados respecto a la epidemiología de la EE, si bien hay dos hechos característicos de esta entidad. Por un lado, hay una clara diferencia en cuanto al sexo, siendo una enfermedad de predominio en los varones (entre 66 y 91% en las series publicadas), sin que se conozcan las causas de dicha diferencia. Otro hecho relevante es la mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes pediátricos o adolescentes, con un pico de incidencia alrededor de los 10 años de edad, si bien en los últimos años también se ha experimentado un aumento de casos en adultos⁽¹²⁾.

Los datos disponibles sugieren que la EE es una enfermedad nueva, que probablemente surgió en la década de 1970, y cuya incidencia ha experimentado un claro crecimiento en los últimos años. Muy pocos estudios publicados evalúan la incidencia y prevalencia de la EE. Un estudio cifraba en el año 2003 la incidencia en los EE.UU. en 1,3/10.000 individuos menores de 19 años⁽¹³⁾, superior a la de la enfermedad inflamatoria intestinal en esa edad, y una prevalencia de 4,3/10000. Existen escasos datos epidemiológicos procedentes de Europa, donde parece que la incidencia es menor. En el año 2005, Straumann⁽¹⁴⁾ comunicaba un aumento en la prevalencia de EE en adultos suizos, de 2 a 23 /100.000, en los últimos 16 años. Es interesante comprobar cómo estos estudios muestran, no sólo un aumento en el número de pacientes afectados, sino también una mayor gravedad de la inflamación esofágica de los mismos, con un mayor número de eosinófilos, un aumento de la hiperplasia basal y una mayor elongación papilar. No existen datos epidemiológicos publicados en población pediátrica europea.

Algunos estudios publicados abogan por un cierto carácter familiar de la enfermedad⁽¹⁵⁾, si bien no está claro si este hecho respondería realmente a una predisposición genética o sería debido a ciertas condiciones ambientales, comunes. En esta línea de investigación, recientes estudios inci-

den en la búsqueda de cierta susceptibilidad genéticamente determinada en base a polimorfismos implicados en la respuesta inflamatoria mediada por eosinófilos, como es el caso de la citoquina eotaxina-3⁽¹⁶⁾.

Etiología

La etiología de la EE es desconocida pero comúnmente se acepta que constituye una nueva manifestación de la alergia alimentaria. Varias razones apoyan esta posible base alérgica. Por un lado, el aumento de su prevalencia en los países industrializados es paralelo al creciente desarrollo de otros cuadros alérgicos. La presencia de eosinofilia periférica es variable, hallándose en alrededor del 55% de los pacientes. Asimismo, existe disparidad en cuanto a la presencia de niveles elevados de inmunoglobulina E circulante.

Estudios publicados establecen que hasta el 81% de los pacientes afectos de EE son atópicos, en base a la coexistencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica y/o asma. La realización de CAPs y *prick-tests* específicos a determinados alimentos pone de manifiesto mecanismos alérgicos mediados por IgE, como responsables de la esofagitis eosinofílica, hasta en dos tercios de los pacientes estudiados. Los alimentos más frecuentemente implicados son los alérgenos alimentarios más comunes: leche de vaca, huevo, soja, cacahuete y trigo. La desaparición de la clínica tras la instauración de dietas de exclusión en estos pacientes apoya esta implicación. Pero parece ser que estos mecanismos IgE mediados no son los únicos implicados en la EE. Por ello, algunos autores postulan la búsqueda de otros mecanismos subyacentes diferentes de alergia alimentaria. La realización de tests cutáneos con alimentos (*patch tests*) a los pacientes con *prick tests* negativos logra demostrar la implicación de mecanismos de hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T CD4(+), en una reacción de tipo T_H1⁽¹⁷⁾. Por tanto, la realización conjunta de *prick tests* y de *patch tests* en estos pacientes contribuye a demostrar tanto las reacciones alérgicas mediadas por IgE como aquellas otras con un mecanismo linfocito T-dependiente.

La teoría más ampliamente aceptada es que la sensibilización alimentaria se produciría a nivel duodenal, produciéndose posteriormente la emigración e infiltración de los eosinófilos en el esófago (Fig. 2). Ello explicaría lo que algunos autores califican como la paradoja de la EE: que el órgano diana sea aquel por el que el alérgeno entra y sale rápidamente, haciéndolo además en su forma más preservada.

Si bien son los alimentos los alérgenos que con mayor frecuencia se relacionan con la esofagitis alérgica, existen evidencias de la implicación de otros antígenos, fundamentalmente aeroalérgenos. Recientes estudios experimentales han demostrado la infiltración eosinofílica del esófago en animales expuestos a neumoalérgenos intratraqueales⁽¹⁸⁾, siendo muy importantes en estos mecanismos determinadas citoquinas, cuyo papel en la sensibilización a través de la vía aérea ya se conocía previamente. Estos resultados llevan a los autores a teorizar sobre la estrecha conexión entre la inflamación respiratoria y la esofágica. Dos teorías diferentes se postulan a la hora de explicar esta relación. Por un lado, el paso de pequeñas cantidades de neumoalérgenos al tracto digestivo,

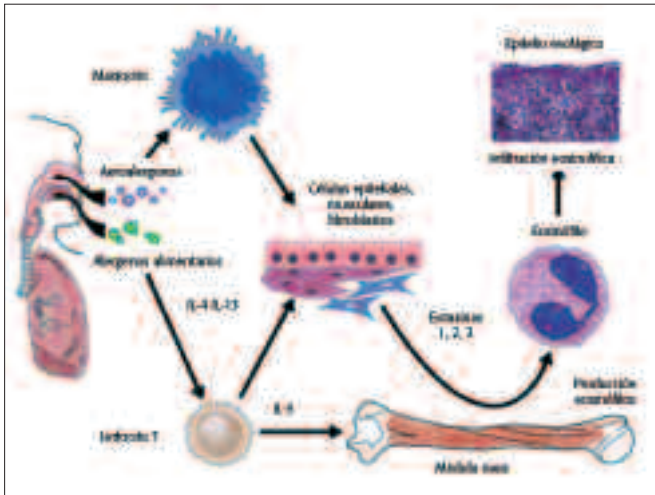


FIGURA 2. Fisiología propuesta para la EE (modificado de Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus* 2007;20:2-8).

lo que pondría en marcha la sensibilización, la movilización de eosinófilos circulantes y, finalmente, la localización de los mismos en la pared esofágica. Por otro lado, la implicación activa de la sensibilización a través de la vía aérea. En 2003 se publicaba el primer caso de esofagitis eosinofílica inducida por alergia al polen en una paciente sin alergia alimentaria demostrada y con brotes de exacerbación en periodos de polinización⁽¹⁹⁾. Estas variaciones estacionales han sido también reportadas recientemente en población pediátrica, en la que se objetiva una menor tasa de diagnóstico de EE en los meses de invierno, estación caracterizada por la menor densidad ambiental de alérgenos⁽²⁰⁾. Asimismo, en el año 2005 se publicaba una serie de 38 pacientes afectados de rinitis y/o bronquitis alérgica por sensibilización al polen, en los cuales se objetivaba un mayor número de eosinófilos esofágicos en comparación con los aislados en pacientes afectados de RGE, si bien por debajo del rango de esofagitis eosinofílica⁽²¹⁾. Estos datos parecen corroborar un cierto papel activo de la sensibilización por vía aérea en la patogénesis de la EE. Por todo ello se recomienda evaluar una posible sensibilización a neuroalérgenos en estos casos, preferentemente en aquellos en los que no se logre demostrar alergia alimentaria. Recientemente se ha sugerido también la vía cutánea como posible vía de sensibilización en la EE, a partir de un modelo experimental en ratones⁽²²⁾, si bien no existe todavía ninguna observación de este tipo en humanos.

Por último, otro de los factores que apoyan la base alérgica de esta entidad es la buena respuesta con tratamientos antialérgicos habituales.

Clinica

Las formas de presentación clínica pueden ser variadas, siendo en ocasiones los síntomas equiparables a los presentes en el RGE: dispepsia, pirosis, acidez, dolor abdominal, regurgitación y vómitos; habitualmente estos pacientes presentarán pH-metría normal y mala respuesta al tratamiento antirreflujo. Sin embargo, la disfagia de predominio para

sólidos (29-100%) y la impactación alimentaria (25-100%) son los síntomas descritos con mayor frecuencia en los pacientes adolescentes y adultos. Los episodios de impactación de alimentos en pacientes preadolescentes y adolescentes, en ocasiones de repetición y subsidiarios de desimpactación endoscópica de urgencia, deben hacernos sospechar la posibilidad de una esofagitis eosinofílica. La sintomatología no se debe a una alteración primaria de la motilidad esofágica (acalasia). Existen estudios que demuestran la existencia de cierto grado de dismotilidad secundaria a la inflamación muscular, lo que condiciona la existencia de contracciones terciarias, aperistalsis, espasmos difusos así como esófago “en cascanueces”⁽²³⁾. Los niños de más corta edad, quizás por la dificultad para referir con exactitud su sintomatología, presentan un abanico más amplio de síntomas, en ocasiones superponibles a los de reflujo gastroesofágico: náuseas, vómitos, pirosis, dolor torácico, rechazo del alimento, retraso del crecimiento y dolor abdominal.

Recientemente se han publicado diferentes asociaciones de EE con otras patologías en pacientes pediátricos, sin que se hayan podido establecer con exactitud las bases etiopatogénicas de dichas asociaciones. Verzebbasi *et al*⁽²⁴⁾ observaban hallazgos endoscópicos e histológicos de esofagitis eosinofílica en tres pacientes celíacos asintomáticos desde el punto de vista de su patología esofágica, y llegaron a postular la búsqueda de enfermedad celíaca en los casos de EE probada. La retirada del gluten en estos pacientes no conseguía la remisión de las lesiones en el esófago. Por otra parte, Quaglietta *et al*⁽²⁵⁾, al evaluar a un grupo de 17 pacientes pediátricos afectados de EE, observaron en 6 de ellos alteraciones analíticas. Curiosamente, al instaurar medidas dietéticas en los dos grupos resultantes (dieta sin gluten en aquellos con esofagitis eosinofílica y enfermedad celíaca, o dieta exenta de alérgenos demostrados en aquellos con EE exclusiva), observaron una desaparición de la infiltración eosinofílica en los pacientes celíacos con dieta sin gluten, frente a una mejoría sin resolución completa en el grupo de EE con dieta de eliminación. En base a estos resultados los autores concluyen que no se puede excluir la posibilidad, que en un subgrupo de pacientes celíacos, la intolerancia al gluten pueda ser la responsable de la infiltración eosinofílica.

Otras asociaciones recientemente descritas son EE con lesiones de eritema nudoso⁽²⁶⁾, EE formando parte del síndrome de disfagia familiar⁽²⁷⁾, caracterizado por EE, gastroenteropatía eosinofílica, eosinofilia periférica y anillo de Schatki en diferentes miembros de la misma familia y esofagitis eosinofílica asociada al síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes⁽²⁸⁾, causado por una reacción idiosincrásica a la carbamacepina.

Técnicas diagnósticas

Endoscopia

Los hallazgos endoscópicos en la EE pueden ser variables, habiéndose descrito diferentes patrones de alteración endoscópica: imágenes erosivas longitudinales (*linear furrows*) (Fig. 3), granularidad, pérdida del patrón vascular, estenosis focales (Fig. 4), estenosis de larga extensión (“esófago de peque-

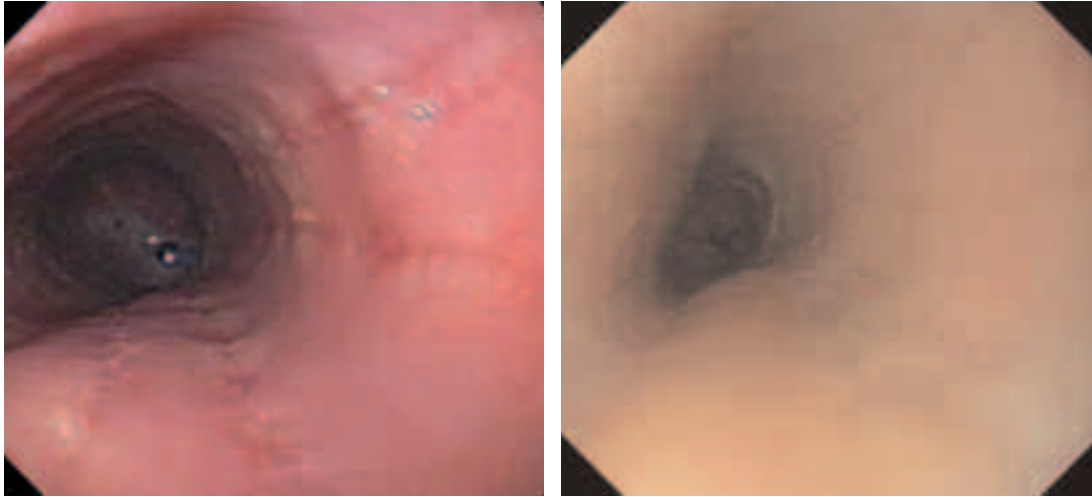


FIGURA 3. Imagen de erosiones longitudinales (*linear furrows*).

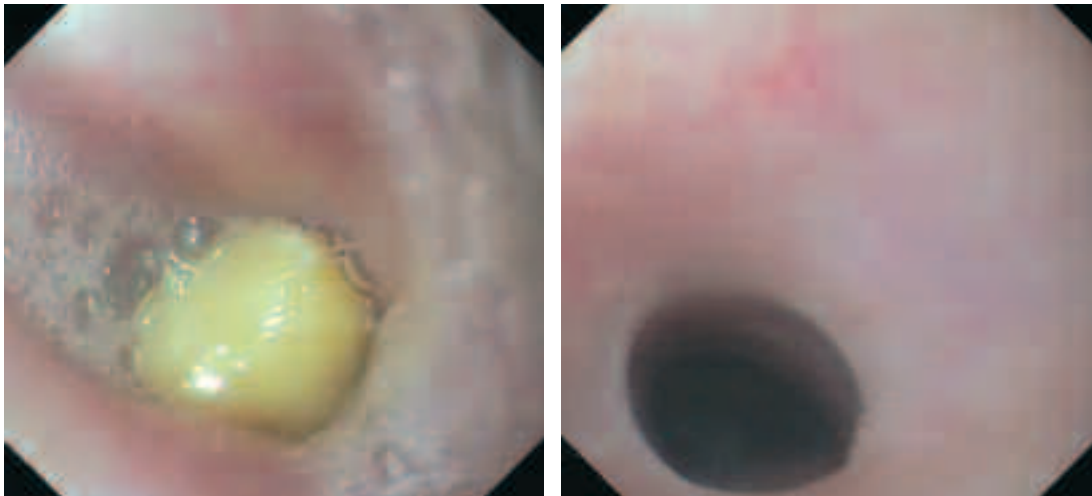


FIGURA 4. Implantación alimentaria (garbanzo) secundaria a estenosis transitoria en esófago medio.

ño calibre”) y fragilidad mucosa de fácil erosión al contacto con el endoscopio (denominado como “*crêpe paper esophagus*”) (Fig. 5). Pero el patrón más frecuentemente comunicado es el de traquealización esofágica, denominado así por la presencia de imágenes de anillos transversales consecutivos que recuerdan el aspecto “corrugado” de la tráquea y que corresponden a contracciones intermitentes de la musculatura circular esofágica (Fig. 6). Otra imagen frecuente y sugestiva de EE es un punteado blanquecino que semeja el aspecto de candidiasis esofágica y que corresponde a acúmulos o microabscesos constituidos por eosinófilos que protruyen sobre la superficie mucosa, como se demuestra por el estudio anatomopatológico (Figs. 7 y 8). Pese a que ninguno de estos hallazgos puede ser considerado como patognomónico de EE, en el contexto clínico adecuado, la presencia de uno o más de los mismos es altamente sugestiva de esta patología. Pero es importante tener en cuenta que la EE también puede cursar con imágenes endoscópicas estrictamente normales. Se calcula que hasta el 32% de los pacientes pediátricos con EE presentan una mucosa esofágica endoscópicamente normal, por lo que se recomienda la realización de biopsias esofágicas múltiples en todo paciente con sospecha de EE, independientemente del aspecto endoscópico del esófago.

Histología

El diagnóstico de EE viene determinado por la demostración de una importante infiltración eosinofílica (≥ 15 -20 eosinófilos por CGA) (Fig. 9). Gonsalves *et al.* realizaron en 2006 un análisis retrospectivo de 341 biopsias de adultos afectados de EE y demostraron que, fijando el valor diagnóstico en 15 eosinófilos por CGA, la sensibilidad aumentaba de un 55% si se evaluaba una única biopsia, a un 100% si el estudio se realizaba en 5 muestras⁽²⁹⁾. La infiltración eosinofílica puede presentarse a nivel de cualquiera de sus capas, si bien predomina a nivel de la mucosa, en el epitelio peripapilar y lámina propia, de los tercios superior y medio esofágicos. Otros hallazgos característicos son los agregados o microabscesos de eosinófilos superficiales responsables del aspecto macroscópico de punteado blanquecino, las papilas elongadas y la hiperplasia epitelial basal.

Otras técnicas diagnósticas

Nueve estudios publicados en adultos y once en niños estudian los hallazgos de pHmetría en pacientes con EE, siendo normal en el 82 y el 90% de los casos, respectivamente. De hecho, la normalidad en la pHmetría en pacientes con sintomatología sugestiva de RGE, constituye un dato bastan-

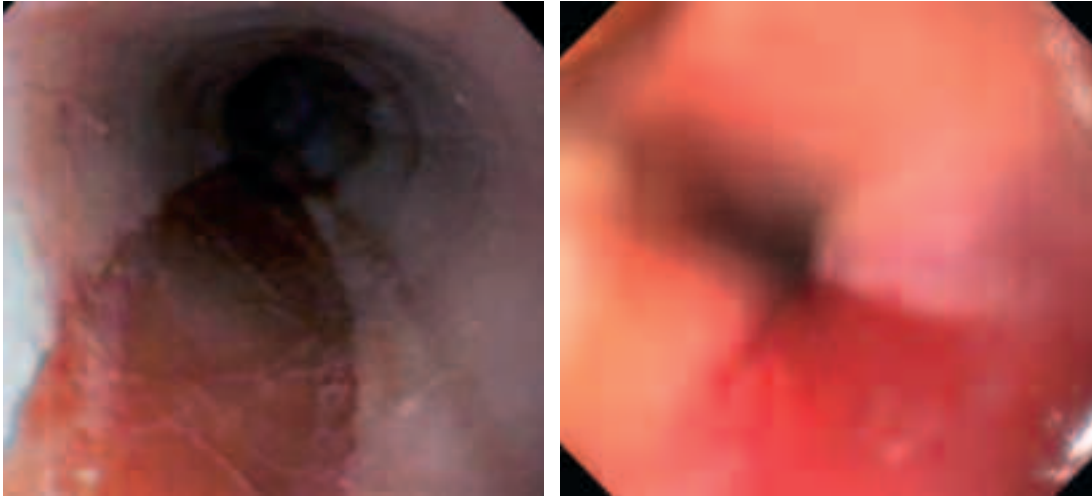


FIGURA 5. Laceración superficial al contacto debido a una mayor fragilidad, lo que recibe el nombre de *Crêpe paper esophagus*.

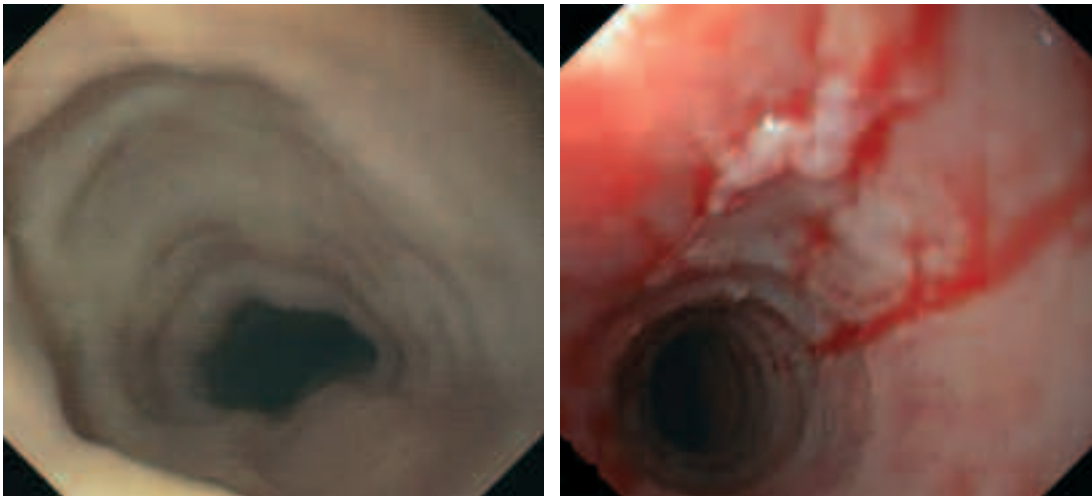
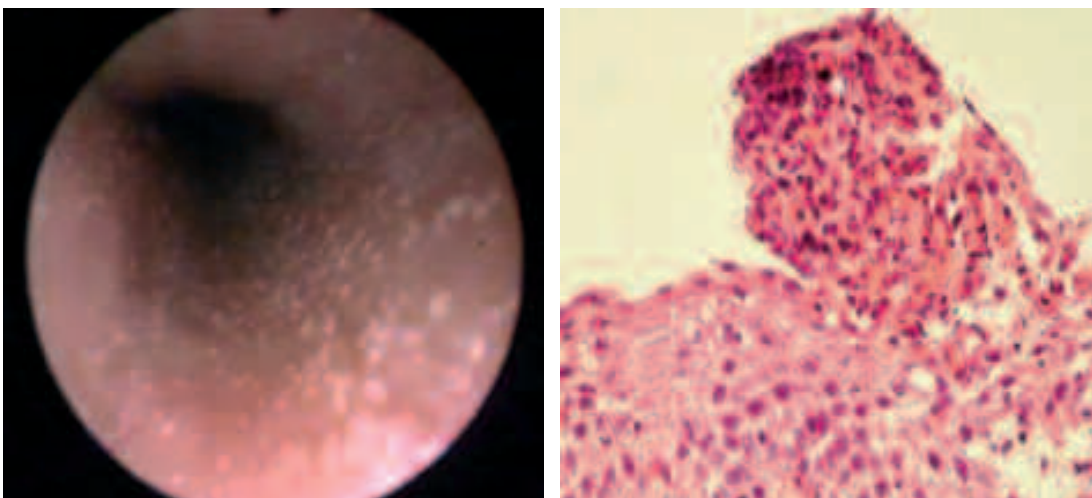


FIGURA 6. Diferentes aspectos de traquealización esofágica, en uno de los casos acompañada de erosiones longitudinales y friabilidad.



FIGURAS 7 y 8. Aspecto de exudados blanquecinos puntiformes que corresponden a microabscesos de eosinófilos protuyendo a la luz esofágica.

te sugestivo del diagnóstico de esofagitis eosinófila. Pero, mientras en la población pediátrica existen hechos diferenciales importantes entre la EE y la enfermedad por RGE (patogénicas, anatomopatológicas y de respuesta al tratamiento), algunos autores defienden una relación más compleja entre estas dos entidades en los pacientes adultos, llegando a defi-

nir cuatro situaciones: 1) el RGE como causa de un daño esofágico que resultaría en infiltración eosinofílica a ese nivel; 2) coexistencia de ambas entidades (derivada de la alta prevalencia de RGE en adultos); 3) la esofagitis como causa o factor facilitador de la aparición de reflujo; y 4) el RGE como causa o factor facilitador de la aparición de EE⁽³⁰⁾. Se des-

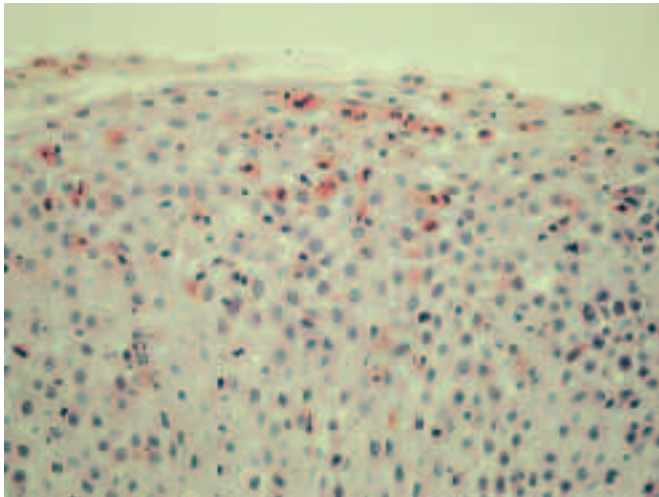


FIGURA 9. Infiltrado eosinofílico intraepitelial característico de esofagitis eosinofílica, en cantidad superior a 20 eosinófilos/campo de gran aumento (HE x 40).

conoce en qué medida la cronicidad y larga evolución de estos procesos en el adulto pueden determinar estas posibles interacciones.

Pese a que los estudios de manometría esofágica en pacientes pediátricos con EE publicados no muestran anomalías importantes, se ha descrito cierto grado de dismotilidad que condiciona la existencia de contracciones terciarias, aperistalsis, espasmos difusos y esófago “en cascanueces” hasta en el 53% de los pacientes adultos estudiados. Los estudios baritados del esófago suelen ser normales, si bien en algún caso, generalmente en adultos, se han evidenciado estenosis, esófago de pequeño calibre o imágenes sugestivas de anillo de Schatzki. Hay que tener en cuenta que estas imágenes anilladas, que se corresponden con contracciones transitorias, pueden no tener traducción endoscópica. Estudios eco-endoscópicos realizados en niños con EE ponen de manifiesto un aumento del espesor tanto de la mucosa, como de la submucosa y de la *muscularis mucosae*, sin apreciarse cambios significativos a nivel de las capas de la musculatura circular⁽³¹⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la EE es una materia controvertida ya que se dispone de escasa experiencia sobre su evolución a medio y largo plazos⁽³²⁾. Existen evidencias de complicaciones atribuidas a la infiltración eosinofílica esofágica de manera mantenida (estenosis más o menos extensas, desgarros y roturas esofágicas), pero la mayor parte de ellas corresponden a observaciones clínicas aisladas y siempre en pacientes adultos tras una larga evolución de la enfermedad. No se ha descrito la evolución a esófago de Barrett, metaplasia cardial o adenocarcinoma en pacientes afectados de EE, ni en casos de enfermedad grave. Por todo ello existen dudas acerca de si el objetivo terapéutico a alcanzar debe ser la curación de la mucosa (desaparición o mejoría de la infiltración eosinofílica) o bien únicamente la mejoría clínica y el control de la sin-

tomatología. El mayor conocimiento de esta entidad debería arrojar luz sobre esta cuestión, lo que permitiría optimizar la terapia teniendo en cuenta que, mientras algunos tratamientos combinan los efectos sobre la mejoría clínica con la resolución histológica, otros igualmente eficaces en cuanto a control de los síntomas fracasan en la curación mucosa.

Tratamiento nutricional

En los pacientes con EE y alergia alimentaria demostrada, la exclusión de la dieta del alérgeno o alérgenos implicados supone la primera medida terapéutica a realizar. Es notable la clara relación que algunos pacientes establecen entre alimentos concretos y la aparición de la sintomatología, fundamentalmente los episodios de atascamiento. Parece obvia, por tanto, la necesidad de eliminar dichos alimentos de la dieta habitual del individuo. Los *tests* de hipersensibilidad a alimentos, que deberían cubrir tanto los mecanismos mediados por IgE (pruebas cutáneas y CAPs o RASTs de IgEs específicas) como aquellos no mediados por IgE (*patch tests*), que pueden poner de manifiesto hipersensibilidad previamente desconocida a otros alimentos. En estos casos la opción adecuada debe ser establecer el ensayo terapéutico mediante la exclusión de dichos alimentos. La eliminación selectiva de los mismos consigue en algunos casos, por sí solos, la desaparición de la sintomatología. En el caso de los pacientes con alergias alimentarias múltiples, diversos estudios han evaluado la efectividad de determinadas dietas elementales, objetivándose una buena repuesta tanto clínica como histológica (hasta el 98% de los casos)⁽³³⁾. Pero la edad de presentación de esta enfermedad (pre-adolescentes y adolescentes) supone una limitación importante de cara a la aceptación y cumplimentación de estas dietas tan restrictivas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la EE se ha basado fundamentalmente en el uso de los esteroides. En uno de los estudios más amplios publicados hasta la fecha en pacientes pediátricos, Liacouras *et al.* demostraron la desaparición de la sintomatología y la mejoría, que no resolución, de la infiltración mucosa en pacientes tratados con corticoterapia sistémica (metilprednisolona a 1,5 mg/kg/día)⁽³⁴⁾. Sin embargo, la supresión del tratamiento se acompañó de una alta tasa de recurrencia tanto clínica como anatomopatológica. La experiencia existente hasta el momento justifica la utilidad de los esteroides sistémicos en caso de necesidad de un alivio rápido de la sintomatología, incluyendo aquí a los pacientes con disfagia grave, deshidratación, importante pérdida de peso o estenosis esofágica. Las dosis a utilizar serían 1-2 mg/kg/día de prednisona, máximo 40-60, cifras equiparables a las utilizadas en la enfermedad inflamatoria intestinal, y el descenso progresivo de las dosis debería hacerse también de manera semejante al realizado en dicha enfermedad.

Con el fin de minimizar los efectos secundarios, que el uso de esteroides puede ocasionar en estos pacientes (supresión del eje suprarrenal, retraso del crecimiento, alteración del metabolismo óseo, entre otras), diferentes estudios han evaluado la efectividad de tratamientos tópicos a base de pre-

parados esteroides, comúnmente utilizados como anti-inflamatorios inhalados en el caso de asma bronquial, como es el caso del propionato de fluticasona. La técnica consiste en la utilización de los dispositivos MDI (*metered dose inhaler*) indicando al del paciente que, a diferencia de lo que es habitual en el tratamiento del asma, no realice una inspiración coordinada, produciéndose así el depósito del polvo seco en la pared posterior de la faringe. La deglución de dicho polvo, junto a la ausencia de ingesta de sólidos o líquidos en los 30 minutos posteriores, favorece la acción tópica del fármaco sobre la mucosa esofágica. Los estudios publicados que han utilizado esteroides tópicos en pacientes pediátricos y adultos, han mostrado altas tasas de remisión tanto clínica como histológica, si bien en la mayor parte se trata de grupos pequeños de pacientes^(35,36). Asimismo, en estos trabajos no se ha evaluado adecuadamente el efecto a largo plazo de la terapia ni la posibilidad de recurrencia. En la actualidad constan en la literatura unos 80 pacientes (entre niños y adultos) tratados con esta medicación, habiéndose comunicado únicamente la candidiasis oral como efecto secundario reseñable. La dosis comúnmente utilizada en niños es de 4 *puffs* de 220 microgramos de propionato de fluticasona, dos veces al día y mantenida durante 6-12 semanas. Recientemente, Aceves *et al.* han comunicado la utilización de un preparado de budesonida oral de consistencia viscosa (1-2 mg al día) en 20 pacientes pediátricos con dificultades para utilizar los MDI, demostrando su eficacia en el control de los síntomas y la mejoría histológica (superior al 80%), así como su seguridad⁽³⁷⁾.

Otros fármacos habitualmente utilizados como antialérgicos, como es el caso de los agentes estabilizadores de la membrana de los mastocitos (cromoglicato y ketotifeno), también han sido empleados en cuadros de enteropatía eosinofílica con infiltración diseminada a lo largo del tubo digestivo, si bien no existen datos en la literatura de su utilización en la EE.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de los antagonistas de los receptores de leucotrienos en la EE⁽³⁸⁾. El montelukast bloquea selectivamente los receptores D₄ de los cisteinil leucotrienos presentes en los eosinófilos. Los leucotrienos inducen, entre otros efectos importantes en las reacciones de alergia a aeroalergenos (contracción de la musculatura lisa, edema de la vía aérea, hipersecreción de moco, reducción de la motilidad ciliar), la migración y la activación de los eosinófilos. El bloqueo de sus receptores en el eosinófilo reduciría así su acción inflamatoria. Se ha demostrado una buena respuesta clínica, con desaparición de los síntomas, en los pacientes tratados con montelukast (a dosis entre 10 y 100 mg/día) así como un muy buen perfil de seguridad, condiciones ambas que podrían convertirlo en una buena alternativa a los esteroides pero, en la mayor parte de los estudios publicados, el uso de montelukast no consigue una reducción en el grado de inflamación eosinofílica esofágica. Pese a ello, en nuestra experiencia hemos observado la desaparición de la infiltración eosinofílica de manera mantenida en algún caso de EE asociada a hipersensibilidad frente a aeroalergenos con tratamiento exclusivo con montelukast.

Dentro de los potenciales futuros tratamientos para la

EE, los tratamientos biológicos podrían jugar un importante papel. La interleukina 5 (IL-5) es una citoquina implicada en diferentes aspectos de la acción de los eosinófilos (producción, activación y reclutamiento) y cuyo papel en la patogénesis de la EE ha quedado demostrado. Recientemente, dos estudios han valorado la eficacia y seguridad del uso de anticuerpos monoclonales anti IL-5 (mepolizumab) en pacientes afectados de síndrome hipereosinofílico primario, entre los cuales se incluía un caso de esofagitis eosinofílica⁽³⁹⁾. Tras tres dosis intravenosas de mepolizumab, todos los pacientes experimentaban mejoría clínica, reducción de la eosinofilia periférica y remisión histológica. Los autores de estos trabajos sugieren que el uso de anti IL-5 constituye una opción segura, efectiva y con capacidad de evitar el uso de corticoides. Pese a tratarse de una prometedora opción terapéutica, actualmente su uso en EE está limitado a la inclusión en ensayos clínicos. Otro tratamiento biológico recientemente ensayado es el omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE, que ha sido utilizado en pacientes afectados de gastroenteropatía eosinofílica con afectación esofágica, gástrica y duodenal, pero, pese a que dicho tratamiento, demuestra efectividad en la resolución histológica de las lesiones gástricas y duodenales las cifras de infiltración eosinofílica esofágica no presentan mejoría alguna⁽⁴⁰⁾.

Dilataciones esofágicas

La EE asociada a diferentes grados de estenosis esofágica se ha descrito en pacientes adultos con enfermedad de larga evolución. Estas situaciones pueden ser tributarias de dilataciones neumáticas, bien con balón, bien por medio de bujías de Savary. La dilatación esofágica es efectiva en la desaparición mantenida (hasta 6 meses) de la disfagia pero constituye una técnica dolorosa, no exenta de posibles complicaciones (laceraciones y, en menor medida, perforación), con alta tasa de recidivas subsidiarias de nuevas dilataciones y que no modifica la patología de base.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

También denominada gastroenteropatía eosinofílica (GEE) o alérgica, se caracteriza por ser un proceso en el cual la infiltración puede producirse a nivel de cualquier tramo del tracto gastrointestinal y, en mayor o menor extensión, de ahí que en algunos casos se le subdivida en gastritis, enteritis o gastroenteritis eosinofílica. El órgano afectado con mayor frecuencia es el estómago, seguido del intestino delgado, colon y, más raramente, el esófago y el tracto biliar. Se han descrito también casos esporádicos de afectación colónica aislada, en los que en ocasiones resulta difícil el diagnóstico diferencial con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn⁽⁴¹⁾. Tal y como hemos señalado previamente, al poderse hallar cierta cantidad de eosinófilos en la pared gástrica y la intestinal en condiciones de normalidad, el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica es más complejo que en el caso de la EE. Al igual que en ésta, existen antecedentes familiares de TGIEP hasta en un 10% de los pacientes y, pese a que se desconoce su etiología, se ha sugerido un mecanismo alérgico en un subgrupo de pacientes en los que se objetivan niveles

elevados de IgE total y de IgE específica a determinados alimentos (alrededor del 50%).

La presentación clínica de estos procesos va a depender de dos factores fundamentales: la profundidad de la lesión en la pared digestiva y la localización del tramo afecto dentro del tracto digestivo. La GEE se ha subclasificado en función de la capa de la pared intestinal principalmente afectada, observándose una correlación entre la profundidad de la infiltración y la sintomatología. La forma mucosa se caracteriza por la afectación de mucosa y submucosa. Se trata de la forma de presentación más frecuente y suele asociarse a abdominalgias, diarrea, síndrome malabsortivo, anemia ferropénica, enteropatía pierde-proteínas⁽⁴²⁾ y retraso del crecimiento⁽⁴³⁾. La forma mural, con infiltración de la *muscularis propria*, se acompaña de síntomas obstructivos secundarios al engrosamiento de la pared, llegando a producir en lactantes cuadros superponibles a estenosis hipertrófica de píloro^(44,45), complicaciones bilio-pancreáticas secundarias a la obstrucción a la salida de cámara gástrica y afectación duodenal⁽⁴⁶⁾, obstrucción intestinal⁽⁴⁷⁾ e incluso invaginación⁽⁴⁸⁾. La afectación serosa constituye la forma menos frecuente y es la responsable de la aparición de ascitis eosinofílica^(49,50).

No existen criterios establecidos para el diagnóstico de GEE, si bien una serie de hallazgos lo apoyan. El principal de ellos es la presencia aumentada de eosinófilos en la pared gastrointestinal (que oscilaría según los autores entre 10 y 50 eosinófilos/CGA). Algunos autores han demostrado que el número de eosinófilos activados presentes en la mucosa se correlaciona con la gravedad del cuadro. Mientras que la presencia de eosinófilos en pequeñas cantidades en mucosa puede ser normal, se considera que su hallazgo en la submucosa, muscular o serosa, es siempre patológico. Otros datos sugestivos de GEE son la infiltración a nivel de las criptas y glándulas gástricas, el depósito extracelular de constituyentes eosinofílicos (MBP, ECP), la falta de afectación de otros órganos extradigestivos y la ausencia de otras causas de eosinofilia. En cuanto a los hallazgos endoscópicos, se han descrito edema y eritema mucosos, erosiones y ulceraciones gástricas y duodenales, así como nodularidad y pseudopólipos⁽⁵¹⁾. La demostración de alergia alimentaria y la eosinofilia periférica (ausente hasta en un 20% de los pacientes) no son criterios necesarios para el diagnóstico de GEE.

La instauración de dietas de exclusión en aquellos pacientes en los que se demuestra alergia alimentaria logra en la mayoría de los casos la desaparición del cuadro clínico. Pero hay un subgrupo de pacientes que no presentan historia de alergia, que no relacionan su sintomatología con la ingesta de determinados alimentos y que no presentan buena respuesta a dietas de exclusión ni a fórmulas elementales. En estos pacientes, el tratamiento con cursos cortos de esteroides (sistémicos clásicos o budesonida de liberación ileal) ha demostrado su eficacia en el control de los síntomas y en la desaparición de la ascitis. Pese a ello, un grupo de pacientes presentarán enfermedad recidivante y requerirán tratamientos prolongados con esteroides. Otros tratamientos, como cromoglicato sódico (estabilizador de la membrana de los mastocitos)⁽⁵²⁾, ketotifeno (agente anti-histamínico)⁽⁵³⁾,

y montelukast⁽⁵⁴⁾ han sido invocados como agentes ahorradores de esteroides en la GEE. Existen, asimismo, en la literatura casos descritos refractarios o dependientes de esteroides que han precisado el uso de alimentación parenteral e inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina).

COLITIS EOSINOFÍLICA PRIMARIA

La proctocolitis alérgica es un cuadro que se presenta típicamente en los recién nacidos y lactantes. Se caracteriza por la presencia de cambios inflamatorios en el colon y en el recto, consecuencia de una reacción inmunológica frente a determinados alérgenos alimentarios. Pese a que se ha demostrado la implicación de múltiples alimentos (huevo, soja, trigo, pescado...), la causa más frecuentemente implicada es la proteína de la leche de vaca. Descrita por primera vez en 1966, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas y actualmente se considera como la causa más frecuente de rectorragias en los recién nacidos y lactantes sanos. Paralelamente a este aumento en su incidencia, es de destacar el aumento de la presentación en pacientes con lactancia materna exclusiva, corroborado por recientes estudios en nuestro país^(55,56). Como mecanismo causal, se postula el paso de alérgenos ingeridos por la madre a través de la leche materna.

Se desconoce el mecanismo inmunológico responsable pero parece que la inmadurez de la función inmunitaria, una cierta alteración de la permeabilidad intestinal y una posible predisposición genética, en presencia de alimentos especialmente sensibilizantes, jugarían un papel importante en ello. Un hallazgo común en estos pacientes es la negatividad de las pruebas de alergia IgE mediada (IgE totales y específicas a leche y fracciones, pruebas cutáneas).

El cuadro clínico más habitual es la aparición de rectorragia profusa durante los dos primeros meses de vida, en lactantes con estado general conservado, buena ganancia ponderal y en ausencia de otra sintomatología acompañante. Excepcionalmente, el sangrado de repetición puede causar anemia tributaria de transfusión. Algunos pacientes pueden presentar un cuadro clínico semejante al de la enfermedad de Hirschsprung, en los que se demuestra un estrechamiento espástico del recto secundario a la inflamación y engrosamiento de la pared⁽⁵⁷⁾. Se han comunicado en la literatura casos de presentación durante las primeras 24 horas de vida y tras la primera ingesta de fórmula y algún caso en neonatos pretérmino, apuntando algunos autores la posibilidad de una sensibilización intraútero⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en un neonato o lactante que presenta un cuadro de deposiciones mucosanguinolentas, de aparición en las primeras semanas o meses de vida, en ausencia de otra sintomatología y sin repercusión en su estado general y nutricional. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras patologías responsables de rectorragia del lactante, como colitis infecciosas, enterocolitis necrotizante o malrotación intestinal. No se recomienda la realización de pruebas de alergia (RAST, CAP o tests cutáneos), ya que el mecanismo alérgico mediado por IgE es excepcional en estos casos. El hallazgo de eosinofilia periférica y el aislamiento de eosinófilos en las heces, pese

a que no son datos patognomónicos, pueden apoyar el diagnóstico. El estudio endoscópico muestra imágenes inespecíficas de inflamación colónica difusa: pérdida del patrón vascular, granularidad, hiperemia, friabilidad e hiperplasia nodular linfoide. El estudio anatomopatológico muestra una arquitectura mucosa bastante preservada en la que destacan agregados focales de eosinófilos en la *lamina propria*, epitelio de las criptas y *muscularis mucosae*, y, ocasionalmente, la presencia de células gigantes multinucleadas. Actualmente, la necesidad de realizar estudio endoscópico en todos los lactantes con sospecha de colitis alérgica es discutida según los autores, abogando algunos de ellos por reservar dichas exploraciones a aquellos con importante repercusión clínica o en los que fracasan las medidas terapéuticas.

El diagnóstico de certeza viene dado por la respuesta a la instauración de restricciones dietéticas. En los casos de aparición de los síntomas durante la lactancia materna, se recomienda el cumplimiento de una dieta exenta de leche de vaca por parte de la madre, con posible limitación de otros alimentos con importante poder sensibilizante. Si no se observa la resolución del cuadro (normalmente se resuelve en unas 72 horas), se recomienda la retirada de la lactancia materna y el inicio de lactancia artificial con hidrolizado extenso de proteínas de leche de vaca o fórmula elemental; igualmente, en la coyuntura de aquellos casos cuyos síntomas se inician durante la lactancia artificial. Se aconseja iniciar el ensayo terapéutico con un hidrolizado extenso (por mejor palatabilidad y menor costo) y pasar a fórmula elemental en el caso de falta de respuesta. Si con estos cambios no cede el cuadro, habrá que replantear el diagnóstico. El pronóstico de este proceso es benigno, presentando la mayor parte de los pacientes una buena tolerancia al año de vida y la práctica totalidad a los 2-3 años de vida. Se recomienda por tanto introducir la leche adaptada (con una primera etapa de hidrolizado si el paciente ha requerido leche elemental) al año de vida y, en caso de fracaso, hacer nuevos intentos a los 18 y 24 meses. Con ello, la mayor parte de los pacientes ingerirán leche de vaca a los dos años de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 11-28.
2. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002; 141: 576-81.
3. Martín de Carpi J, Rives S, Prada F, Varea V. Eosinophilic ascites as the first sign of idiopathic hypereosinophilic syndrome in childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 864-5.
4. Mishra A, Hogan SP, Brandt B, Rothenberg E. IL-5 Promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol.* 2002; 168: 2464-69.
5. Martín de Carpi J, Gómez M, Castejón E, Masiques ML, P. Vilar P, Varea V. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Pediatr.* 2005; 62: 333-9.
6. Landres RT, Kuster GC, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology.* 1978; 74: 1298-301.
7. Kelly K, Lazenby A, Rowe P, Yardley J, Perman J, Sampson H. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1503-12.
8. Martín de Carpi J, Varea V, Gómez M, Castejón E, Villegas P, Masiques ML, et al. Eosinophilic Esophagitis: increasing prevalence or best recognized? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39,s1: s240-1
9. Martín de Carpi J, Varea V. Eosinophilic esophagitis as part of disseminated eosinophilic gastroenteritis? *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 285-6.
10. Dellon ES, Aderojou A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2300-13.
11. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1342-62.
12. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: what is the clinical significance? *Endoscopy* 2006; 38: 515-20.
13. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 940-1.
14. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 418-9.
15. Meyer GW. Eosinophilic esophagitis in a father and a daughter. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 932.
16. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006; 116: 536-47.
17. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 363-8.
18. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001; 107: 83-90.
19. Fogg M, Ruchelli E, Spergel, J. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 796-7.
20. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 451-3.
21. Onbasi K, Sin AZ, Doganavargil B. Eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 1423-31.
22. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology.* 2005; 129: 985-94.
23. Nurko S, Fox V, Fortunato C. Esophageal motor abnormalities in patients with allergic esophagitis. A study with prolonged esophageal ph/manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 417.
24. Verzeznassi F, Bua J, De Angelis P, Dall'Oglio L, Di Leo G, Ventura A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association? *Gut.* 2006; 56: 1029-30.
25. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, pascarella F, Troncone R, Staiano A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 487-93.

26. Ogden S, Denyer ME, Wilkinson SM. Erythema nodosum and eosinophilic oesophagitis: More than a chance association? *British journal dermatology* 2007; 156: 1388-9.
27. Zink DA, Amin M, Gebara S, Desai TK. Familial dysphagia and eosinophilia. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65: 330-4.
28. Balatsinou C, Milano A, Caldarella MP, Laterza F, Pierdomenico SD, Cuccurullo F, Neri M. Eosinophilic esophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome: description of two cases. *Digest Liv Dis*; 2007.
29. Gonsalves N, Policarpio-Nicolás M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64: 313-9.
30. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1301-6.
31. Fox V, Nurko S, Teitelbaum JE, Bradizadegan K, Furuta GT. High resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 30-6.
32. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher K, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1660-9.
33. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras C. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 777-82.
34. Liacouras C, Wenner W, Brwn K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: succesful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 380-5.
35. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology.* 2002; 122: 1216-25.
36. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 568-75.
37. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil RD. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2271-9.
38. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut.* 2003; 52:181-5.
39. Garret JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 115-9.
40. Foroughi S, Foster B, Kim NY, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophilic associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 594-601.
41. Persic M, Stimac T, Stimac D, Kovac D. Eosinophilic colitis: a rare entity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 325-6.
42. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liv Dis.* 2006; 38: 55-9.
43. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic gastroenteritis with protein-losing gastropathy as manifestation of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 360-7.
44. Aquino A, Domini M, Rossi C, D'Incecco C, Fakhro A, Lelli Chiesa P. Pyloric stenosis due to eosinophilic gastroenteritis: presentation of two cases in mono-ovular twins. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 172-3.
45. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. *Clin Pediatr.* 2000; 39: 55-7.
46. Lyngbaek S, Adamsen S, Aru Am Bergenfeldt M. Recurrent acute pancreatitis due to eosinophilic gastroenteritis. Case report and literature review. *J Pancreas.* 2006; 7: 211-7.
47. Yun MY, Cho YU, Park IS, Choi SK, Kim SJ, Shi SH, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting as small bowel obstruction: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1758-60.
48. Sihanidou T, Mandyla H, Dimitriadis D, Van-Vliet C, Angnotakis D. Eosinophilic gastroenteritis with perforation and intussusception in a neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 335-7.
49. Fortman LM, Johanson JF, Baskin WN, Greenlow RL. Eosinophilic ascites without eosinophilia: a unique presentation of serosal eosinophilic gastroenteritis. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 1280-1.
50. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, Ananay A, Wulhfard K, Trapani M, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ascites. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1013-20.
51. Chehade M, Sicherer SH, Magid MS, Kotlus Rosenberg K, Morotti R. Multiple exudative ulcers and pseudopolyps in allergic eosinophilic gastroenteritis that respond to dietary treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 354-7.
52. Pérez-Millán A, Martín JL, López A, Yuquero L, Sáez F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci.* 1997;42:342-4.
53. Pérez-Millán A, Martín JL, López A, Yuquero L, Sáez F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci.* 1997;42:342-4.
54. Schwartz DA, Pardi DS, Murria JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1787-90.
55. Sierra C, Blasco J, Olivares L, Barco A, del Río L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente alimentados al pecho. *An Pediatr.* 2006; 64: 158-61.
56. Masiques ML, Castejón E, Martín de Carpi J, Gómez M, Varea V, Vilar P. Rectocolitis a proteínas de llet de vaca. *Pediatr Catalana.* 2006; 66: 273-8.
57. Bloom DA, Buonomo C, Fishman SJ, Furuta G, Nurko S. Allergic colitis: a mimic of Hirschsprung disease. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 37-41.
58. Hatzidaki EG, Mansura AE, Korakaki EV, Galanakis E, Gourgiotis D, Giannakopoulou CC. Cow's milk allergy presented with bloody stools from day 1 of life. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 214-5.
59. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 31: 195-7.
60. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JHJM, Tolboom JJM, Draaisma JMTH. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 1514-5.

3.2.10 Enterocolitis necrotizante neonatal

L. Quero Acosta, F. Argüelles Martín

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una patología específica de neonatos, en especial si tienen menos de 33 semanas de edad gestacional y pesan menos de 1.500 g⁽¹⁾. Esta entidad constituye la urgencia gastrointestinal más frecuente en las UCI neonatales⁽²⁾. Se trata de una enfermedad grave que presenta, además, una incidencia y morbi-mortalidad elevadas y se caracteriza por una necrosis de la mucosa y/o de las capas más profundas de la pared intestinal. Este fenómeno ocurre predominantemente en íleon terminal y, con menos frecuencia, en colon e intestino delgado proximal. Existe consenso en pensar que la enfermedad constituye la expresión final de un proceso multifactorial en un huésped sensible, iniciándose como una cascada inflamatoria que desemboca en necrosis de la pared intestinal. Se presenta como un síndrome gastrointestinal y sistémico con síntomas tales como apnea, letargia, distensión e hipersensibilidad abdominal, intolerancia a la alimentación, sangre en heces y, en casos graves, acidosis, sepsis, coagulación intravascular diseminada, *shock* y muerte.

En estos últimos años se ha asistido a una disminución de la mortalidad por ECN, debido probablemente a una mejora general del cuidado neonatal, al establecimiento de pautas de alimentación estandarizadas en los recién nacidos pretérmino y de bajo peso y a la instauración de protocolos diagnóstico-terapéuticos. Sin embargo, a pesar de que se han publicado más de 3.000 trabajos científicos sobre esta patología, al momento actual y 44 años después de la primera descripción por Berdon y colaboradores^(3,4), todavía no se conoce con detalles su etiología y, por ende, su tratamiento continúa siendo de soporte y sintomático.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de ECN se estima en torno al 1 a 3 por 1.000 recién nacidos vivos. Esta incidencia puede aumentar hasta un 13% de los RN ingresados en unidades neonatales y con muy bajo peso al nacer⁽⁵⁾. Es una patología que afecta típicamente a prematuros (edad gestacional media de 31 semanas) con un peso al nacer menor de 1.500 g.

A mayor edad gestacional es menos frecuente la enfermedad, sin embargo hasta un 13% de los casos pueden corresponder a recién nacidos a término con peso adecuado a edad gestacional, pero en este grupo, en general, se evidencia alguna patología asociada que puede actuar como factor predisponente.

La mayor parte de los casos de ECN se presentan de manera esporádica. Sin embargo, se han descrito brotes epi-

démicos, los cuales presentan características poblacionales distintas, tales como mayor peso al nacer y menor morbi-mortalidad. Los estudios epidemiológicos demuestran que algunos de estos brotes se asocian a microorganismos específicos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, estafilococos coagulasa-positivos, etc), aunque a menudo no se identifica ningún patógeno concreto.

Como regla general se considera que, a menor peso y menor edad gestacional, mayor gravedad de la enfermedad e inicio más precoz en el tiempo de vida del recién nacido, es decir, que son más vulnerables los recién nacidos pretérmino, de muy bajo peso al nacer⁽²⁾.

ETIOPATOGENIA

En los recién nacidos que desarrollan una ECN existen habitualmente tres factores relacionados con el intestino: un episodio isquémico previo (con hipoxia tisular a nivel enteral), colonización bacteriana con patógenos potencialmente invasivos y un sustrato intraluminal (es decir, alimentación enteral)^(6,7). Adicionalmente hay que recordar que los niños afectados por esta enfermedad son prematuros, lo que condiciona una mayor inmadurez intestinal, y esto se traduce por disminución de la motilidad y de la capacidad funcional digestiva, alteraciones de la regulación de la circulación, alteración en la función de barrera y cambios en el sistema inmune⁽⁸⁾ (Fig. 1).

Sin embargo no se conoce cuál es el factor iniciador de la ECN⁽⁹⁾. Se postula que un episodio isquémico lesiona el revestimiento intestinal, esta lesión interrumpe la producción de moco y se alteran los componentes del moco ya existente (como la mucina y la Ig A)⁽¹⁰⁾, por tanto el intestino es más sensible a la invasión bacteriana. Además, en los niños prematuros las uniones intercelulares de los enterocitos y sus proteínas transmembrana, ocludina Z -1, 2 y 3, claudina y otra proteína de adherencia, llamada proteína funcional, están alteradas y no se debe olvidar que, por añadidura el peristaltismo intestinal no es eficiente. Todo lo anterior favorece la acumulación de antígenos de microorganismos en el lumen intestinal, activando la cascada inflamatoria y el estrés sistémico⁽¹¹⁾ (Figs. 2, 3).

En general las bacterias patógenas intestinales juegan un papel importante en la mayoría de las teorías que intentan explicar cómo se inicia el proceso patológico en la ECN. Marcadores, tales como la procalcitonina, pueden dar pistas del papel real que juegan las bacterias en este proceso. Tunner y colaboradores⁽¹²⁾, utilizando este planteamiento de base, cuan-



FIGURA 1. Representación esquemática de la etiopatogenia multifactorial de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.

tificaron procalcitonina en niños con ECN, sepsis y prematuros que evolucionaron adecuadamente durante su ingreso. Estos autores encontraron que los niveles de procalcitonina en los niños con ECN que no desarrollaron sepsis no se elevaban y que se asemejaban al grupo control de niños sanos. Estos resultados apoyan la teoría de que en la ECN predomina el proceso inflamatorio descontrolado iniciado por productos bacterianos como liposacáridos o el factor activa-

dor de plaquetas, que conducen a una necrosis aséptica de la pared.

Al iniciar la alimentación enteral⁽¹³⁾ se añade un sustrato que permite la proliferación de las bacterias putrefactivas existentes en la luz, que pueden penetrar en la pared intestinal, previamente lesionada por las condiciones descritas, y en estas circunstancias el contacto de la bacteria con el epitelio intestinal daría origen a una translocación bacteriana^(14,15). Se desencadenaría así la activación de citoquinas, con producción de IL-1, TNF y HMGB1⁽¹⁶⁾ (proteína *High Mobility Group Box One*)⁽¹⁾, todo lo que a su vez provocaría la lesión tisular. La progresión de la enfermedad puede causar la necrosis de la totalidad del grosor de la pared del intestino, con perforación, peritonitis, sepsis y muerte del recién nacido.

La lesión isquémica podría ser consecuencia de un vasoespasmo de las arterias mesentéricas, resultado de una lesión anóxica desencadenante del reflejo primitivo de inmersión, que reduce notablemente el flujo sanguíneo intestinal, o puede ser secundaria a un estado de bajo flujo sanguíneo durante una esanguinotransfusión o del uso de fórmulas hiperosmolares⁽¹⁷⁾. Asimismo, las cardiopatías congénitas con disminución del flujo sanguíneo sistémico o la desaturación de O₂ en la sangre arterial por asfixia perinatal pueden provocar una isquemia/hipoxia intestinal que predisponga a la ECN⁽¹⁸⁾. Estudios realizados en animales demuestran que la reducción de la producción endotelial de óxido nítrico aumenta la predisposición a presentar lesión isquémica intestinal⁽¹⁹⁾. En la regulación vascular intrínseca hay dos elementos importantes: la endotelina 1 (ET-1) y la síntesis de óxido nítrico (eNOS)⁽²⁰⁾; la primera produce vasoconstricción

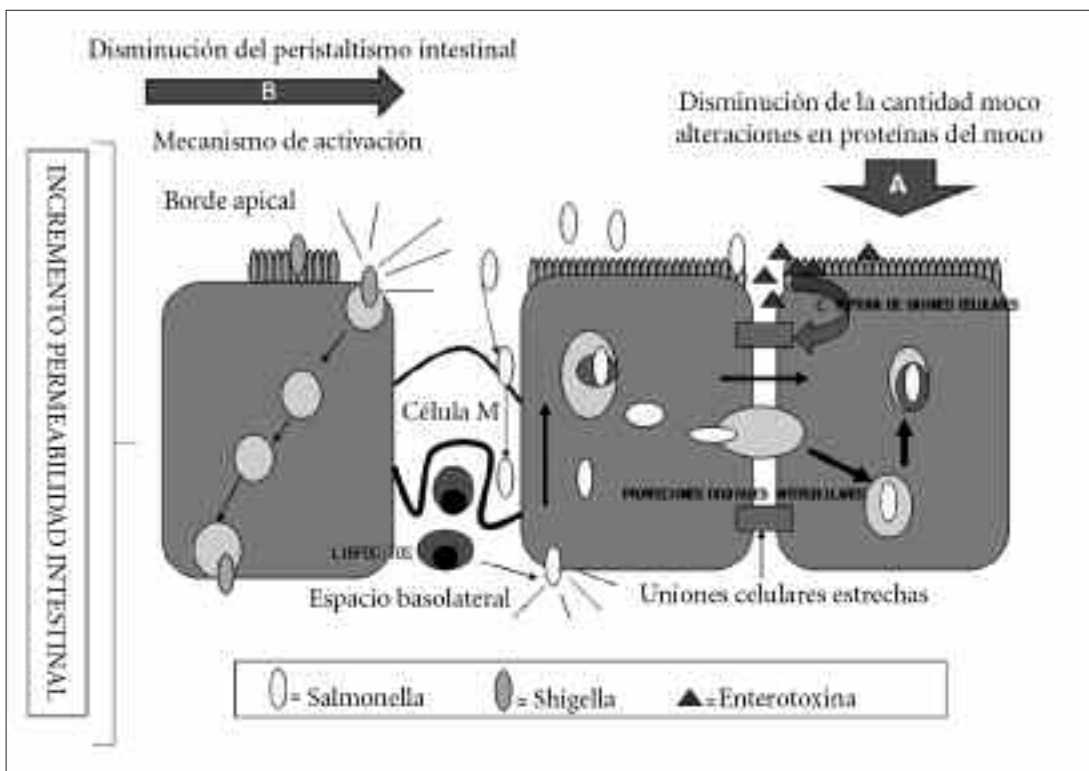


FIGURA 2. Esquema donde se muestra la interacción entre bacterias enteroinvasivas con los enterocitos. A-B: Muestran las alteraciones postuladas en los recién nacidos que conducen a un aumento de la permeabilidad intestinal para las bacterias.

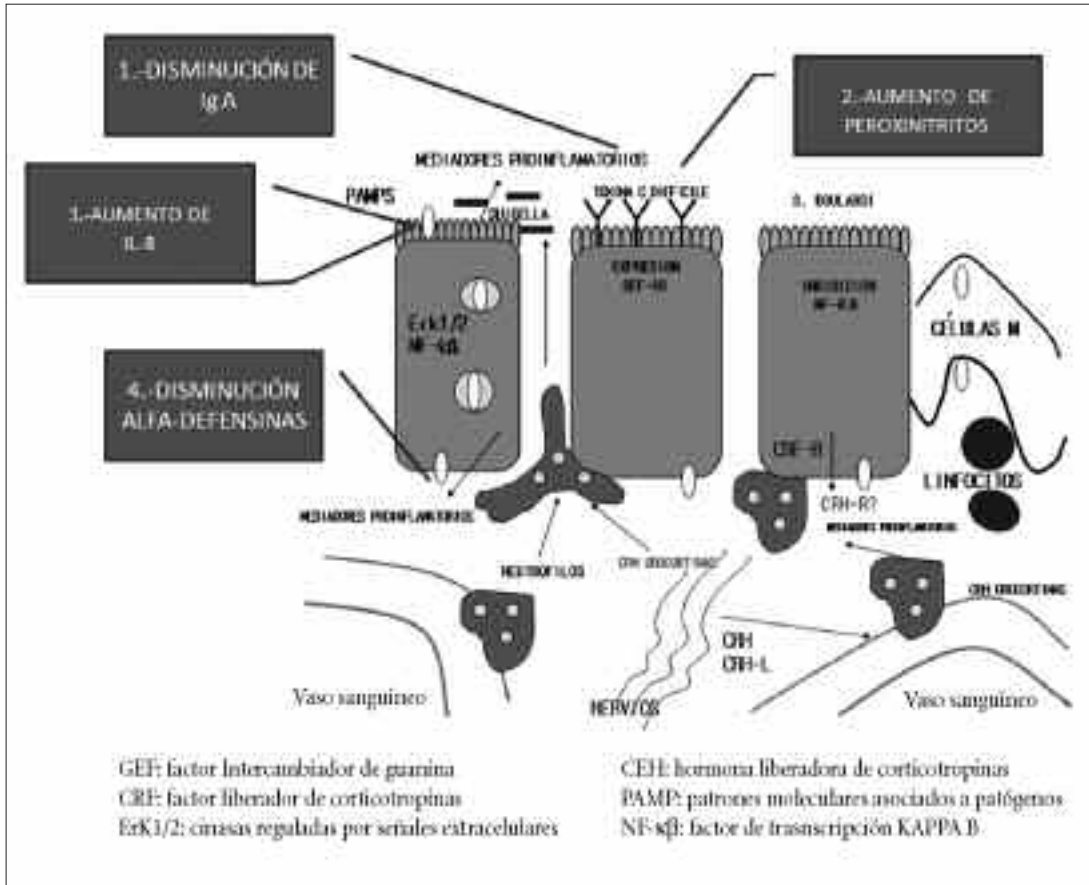


FIGURA 3. Interacciones epitelio/ neutrófilo/sistema nervioso ante el estímulo desencadenado por un agente patógeno. En los cuadros azules numerados se muestran algunos de los factores alterados en los recién nacidos que pueden alterar la respuesta inflamatoria y predisponer a sufrir ECN.

vascular y la eNOS, en un endotelio intacto, estimula la síntesis de óxido nítrico, lo que produce vasodilatación. Por lo tanto, cualquier lesión puede alterar el equilibrio a favor de los mecanismos vasoconstrictores, aumentando la vasoconstricción y la resistencia arteriolar y disminuyendo el flujo sanguíneo, con la consiguiente hipoxia y acumulación de productos intermedios como peroxinitratos, siendo estos últimos tóxicos para la célula epitelial intestinal^(21,22). Nowick y colaboradores diseñaron un estudio utilizando intestino resecaado de recién nacidos con ECN con el objetivo de cuantificar la función y expresión de la eNOS en arterias submucosas de intestino resecaado por ECN. Se disecó el tejido, se efectuó un trabajo hemodinámico en las arteriolas de la submucosa y se observó que, cuando el flujo de las arteriolas se reducía hasta bajar la presión a 20 mmHg, su diámetro siempre era inferior a 73 micrones, mientras que las arteriolas de la submucosa de los niños sin ECN (resecciones efectuadas por otra patologías) tenían alrededor de 112 micrones de diámetro. En este estudio también se estimularon dichas arteriolas con acetilcolina, papaverina y óxido nítrico y se observó un efecto vasodilatador en las arteriolas estimuladas con acetilcolina, no así en las estimuladas con papaverina, en el grupo con ECN^(23,24).

La necrosis comienza en la mucosa y puede progresar hasta afectar a la totalidad de la pared intestinal, con la consiguiente perforación. En la tercera parte de los lactantes se produce una sepsis con punto de partida enteral.

Flora bacteriana y enterocolitis necrotizante

El tubo digestivo es un sistema donde se produce una interacción importante entre el huésped y el ambiente externo. Particularmente, la mucosa intestinal está expuesta continuamente a una variedad amplia de microorganismos no patógenos y patógenos y a sus toxinas. Los mecanismos protectores inmunes y no inmunes están implicados en la interacción del huésped con estos estímulos ambientales. El componente central de la interacción entre los microorganismos ubicados en el lumen y la defensa del huésped intestinal es el epitelio intestinal. El enterocito desempeña un papel activo en defensa del huésped a nivel intestinal. Por ejemplo, en respuesta al estímulo microbiano o a la enterotoxina, el enterocito puede regular en forma positiva (aumentar) la transcripción de citoquinas inflamatorias y de moléculas en la superficie de la membrana celular, mecanismos ambos que hacen más eficaz la participación de la mucosa intestinal²². Se tiene actualmente una comprensión limitada de cómo se regulan las respuestas inmunes e inflamatorias a nivel del enterocito y de cuáles son las contribuciones específicas de la mucosa intestinal a la defensa del huésped en salud y enfermedad. En las figuras 2 y 3 se proponen algunos mecanismos novedosos de interacción de epitelio-sistema nervioso y sistema inmune ante la presencia de gérmenes patógenos. Es importante resaltar la importancia de factores como el NF-κb, el cual forma parte de una familia de factores de transcripción inducibles que participan en la respuesta inmune y en

la inflamación, además de estar involucrado en la prevención de la apoptosis inducida por citoquinas. El factor liberador de corticotropinas (o CRF, *corticotropin-releasing factor*) fue aislado y caracterizado en 1981 como el principal factor encargado de la respuesta endocrina al estrés en mamíferos. Actualmente los investigadores intentan establecer la importancia de estos factores en la respuesta exhibida por el enterocito al interactuar con un patógeno bacteriano⁽²⁵⁾. Además, hay que recordar que la inmunidad intestinal innata inmadura de los niños prematuros hace que la presencia de bacterias patógenas produzca una inflamación exagerada, ocasionando daño de la barrera intestinal⁽¹⁰⁾. Según algunos modelos animales, los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas se unen a un receptor del enterocito *toll-like 4* (TLR 4), activándolo y enviando una señal al núcleo, donde se activa la expresión de genes responsables de la síntesis de proteínas proinflamatorias, básicamente citoquinas, y de enzimas inducibles con capacidad de generar mediadores inflamatorios, lo que exagera la respuesta inflamatoria descrita en el apartado anterior⁽¹²⁾. Estudios *in vitro* señalan que los niños prematuros tienen alteraciones en el patrón relacionado con los receptores TLR, ubicados en enterocitos, macrófagos y células dendríticas, esta deficiencia influye de varias formas cuando la flora bacteriana predominante es putrefactiva; así, por ejemplo, los liposacáridos de las bacterias gram negativas pueden interactuar con los TLR-4 desencadenando la translocación bacteriana e inducción de la cascada inflamatoria⁽¹⁰⁾.

Alimentación enteral y riesgo de enterocolitis

Estadísticamente se postula que el 90% de los neonatos que desarrollan ECN lo hacen después de comenzar la alimentación, por lo que se ha sugerido la posibilidad de que la alimentación aumente el riesgo de enterocolitis necrotizante. Como estrategia preventiva se ha propuesto que los neonatos de alto riesgo reciban nutrición parenteral sin alimentación enteral durante períodos prolongados. El aporte de alimentación trófica (pequeña cantidad de alimentos dados en una misma proporción durante al menos 5 días) durante este período de nutrición parenteral ha sido desarrollado como una estrategia tendente a mejorar la tolerancia alimentaria y disminuir el tiempo necesario para alcanzar la alimentación completa. La gran mayoría de los estudios publicados comparan ayuno *versus* alimentación trófica, sólo uno compara alimentación trófica con alimentación gradual (aumentos progresivos y rápidos)⁽²⁶⁾ y, según un metaanálisis realizado por Tyson para Cochrane en el año 2005⁽²⁷⁾, los hallazgos de estos estudios clínicos deben ser interpretados con cautela debido a que las muestras no son homogéneas y se necesita un número muy elevado de casos para encontrar significancia en las diferencias estadísticas encontradas. Además, la naturaleza de la enfermedad y el tipo de pacientes hacen imposible realizar los ciegos pertinentes. Hay que considerar también que, a pesar de que la alimentación muy retardada ocasiona una incidencia francamente menor de enterocolitis necrotizante que la alimentación trófica, este beneficio de la alimentación retardada es compensado por una mayor mortalidad o una morbilidad a largo plazo como resultado de la

desnutrición o por los riesgos del uso prolongado de líneas vasculares y de nutrientes parenterales. Este metaanálisis concluye que, a pesar de las posibles razones y de los beneficios sugeridos acerca del uso inicial de la alimentación trófica, no está claro si la alimentación trófica es beneficiosa en relación con la ausencia de alimentación o la alimentación gradual en neonatos de alto riesgo. Por ello es necesario realizar un ensayo multicéntrico a gran escala utilizando la alimentación trófica en neonatos con un peso al nacer de 1.000 g o menos, comparándola con alimentación gradual.

La leche materna ha demostrado ser un factor protector para los recién nacidos, reduciendo claramente el riesgo de padecer la enfermedad en los prematuros que son alimentados con ella^(15,28).

¿Es el factor de crecimiento epidérmico la clave que buscamos?

Los factores de crecimiento son un grupo formidablemente complejo de proteínas, que exhiben un incremento cuantitativo constante, al descubrirse nuevos miembros cada día. Esta familia está formada por varios integrantes, los cuales, según sean sus homologías estructurales, se han subdividido en subfamilias, definiéndose también componentes aislados. En la especie humana esta familia la constituyen, hasta la fecha, 16 miembros. Entre ellos, sobresale la familia del factor de crecimiento epidérmico, nombre asignado inicialmente al ser éste el primer miembro identificado en esta familia⁽²⁹⁾.

Los factores de crecimiento actúan como mediadores de comunicación celular, funcionando como interconectores de las células entre sí para organizar diversos aspectos de la biología celular, tisular y sistémica, modulando diversos eventos como la especificación, la proliferación y la división celular, la migración e invasión celular normal, la diferenciación y la maduración celular, el mantenimiento y el trofismo celular y tisular, y el remodelado y la regeneración celular y tisular en el contexto orgánico.

Algunos factores de crecimiento intestinal aceleran la maduración y renovación del epitelio. Uno de ellos es el factor de crecimiento epidérmico (EGF), éste es un péptido gastrointestinal pequeño, estable en medio ácido, presente de forma natural en las secreciones salivales e intestinales y en otros líquidos corporales y producido en grandes cantidades en el calostro y en la leche. El EGF promueve:

- a. La proliferación y diferenciación de las células intestinales durante las etapas tempranas de la vida
- b. La maduración funcional del intestino previa al destete, y, por último,
- c. La proliferación epitelial en el tubo digestivo adulto.

Además el EGF regula aumentando de forma aguda (en minutos) la absorción intestinal de electrolitos y nutrientes, un efecto que, según se ha demostrado, está relacionado con un alargamiento simultáneo de las microvellosidades apicales de los enterocitos. Los beneficios terapéuticos potenciales del EGF se han resaltado por la observación de que la administración de EGF potencia la absorción de nutrientes en el resto de intestino después de la resección masiva⁽³⁰⁾.

TABLA I. Criterios de Bell, modificados por Walsh y Kliegman.

Etapas	Clasificación	Signos sistémicos	Signos intestinales	Radiología
I	Sospecha de ECN	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuos, distensión leve, vómito, sangre oculta, rectorragia	Normal o leve distensión
II	ECN comprobada	Igual a I, más acidosis metabólica y leve trombocitopenia	Igual a I, más ausencia de ruidos hidroaéreos, con dolor abdominal o sin el, con celulitis o sin ella, masa en cuadrante inferior derecho	Dilatación intestinal, íleo marcado, neumatosis, gas portal con ascitis o sin ella
III	ECN avanzada			
A	Intestino intacto	Igual a II, más hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis mixta, CID, neutropenia	Igual a II, más signos de peritonitis, dolor y distensión marcada	Igual a II más ascitis
B	Intestino perforado	Igual que III A pero más grave	Igual a III A con signos peritoneales evidentes, celulitis de la pared abdominal	Igual a III A, más neumoperitoneo local o aire libre abdominal

Warner⁽³¹⁾ describe una relación positiva entre edad gestacional y niveles de factor de crecimiento epidérmico; además, niveles bajos de EGF en las dos primeras semanas de vida se correlacionaron con el desarrollo de ECN. Conociendo todas las propiedades de este factor, tal vez sea una herramienta terapéutica en un futuro cercano.

CLÍNICA

La ECN se presenta con signos y síntomas digestivos y sistémicos⁽³²⁾. El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia alimentaria en un niño prematuro, con buena evolución hasta ese momento y que comienza a presentar residuos gástricos. Los síntomas sistémicos asociados son inespecíficos y con un abanico extenso de manifestaciones en su presentación. Los niños pueden presentar apneas, alteración del patrón respiratorio, alteraciones de la temperatura corporal, inestabilidad hemodinámica con bradicardias, hipotensión, letargia, *shock* séptico y coagulación intravascular diseminada.

En el sistema gastrointestinal, la ECN se presenta con distensión abdominal, residuo gástrico, abdomen doloroso, vómitos, diarrea o hematoquecia.

En 1978, Bell y colaboradores⁽³³⁾ elaboraron un sistema clínico de clasificación que era más útil para comparar casos, al unificar criterios. Esta clasificación era la siguiente:

- **Etapas I:** sospecha de enfermedad.
- **Etapas II:** enfermedad establecida (signos radiológicos positivos)
- **Etapas III:** enfermedad avanzada (*shock* séptico y neumoperitoneo)

Posteriormente, Walsh y Kliegman⁽³⁴⁾ modificaron estos criterios de manera de realizar una clasificación con valor terapéutico y pronóstico en base al estadio clínico⁽³⁵⁾ (Tabla I).

LABORATORIO

Tanto el hemograma como la bioquímica pueden apoyar el diagnóstico de ECN, pero no existe un patrón específico. La trombocitopenia persistente, neutropenia, coagulopatías

o acidosis leve podrían indicar enfermedad grave. Pueden ser indicativos de necrosis intestinal los siguientes hallazgos: acidosis metabólica, hiponatremia y trombocitopenia, signos que también pueden estar asociados a sepsis.

La sangre oculta en heces es un hallazgo inespecífico, pero que puede ser confirmatorio. Es recomendable investigar cuerpos reductores en heces, cuya positividad indica malabsorción de carbohidratos, fenómeno frecuentemente asociado a la ECN.

Las determinaciones seriadas de proteína C reactiva (PCR) podrían ayudar en el seguimiento de la enfermedad, como lo sugieren Massaro y colaboradores en un estudio prospectivo poblacional, realizado en la Universidad de Tennessee, Memphis⁽³⁶⁾, estudio en el que determinaron la relación entre ECN en estadio II y III y la PCR. Las conclusiones de este estudio fueron las siguientes:

- En niños con sospecha de ECN y valores normales de PCR en forma seriada, tal vez lo recomendado sería suspender antibióticos y reiniciar vía oral.
- Los niños con ECN II o III + PCR persistentemente elevada después de iniciar un tratamiento médico apropiado, es probable que requieran cirugía por complicaciones asociadas a la enfermedad.

RADIOLOGÍA

El diagnóstico de ECN se establece en base a los hallazgos clínicos y al estudio radiológico. La radiología es fundamental en el diagnóstico y en el seguimiento de la progresión de la enfermedad, así como también en la detección de complicaciones precoces o tardías.

La radiografía simple de abdomen es el examen radiológico más importante y más frecuentemente usado para el diagnóstico de ECN⁽³⁷⁾. Es sencillo, fácil de realizar, de rápida obtención, no necesita de equipos sofisticados y está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios. Deben efectuarse una proyección AP y otra lateral, con el paciente en decúbito dorsal y con rayo horizontal, lo que permite efectuar el examen sin movilizar al paciente de la incubadora. La



FIGURA 4.
Neumatosis intestinal grave en recién nacido con ECN.



FIGURA 5.
Neumatosis intestinal grave, con aire libre en cavidad.

proyección lateral permite detectar gas libre intraperitoneal y niveles líquidos. El movilizar al paciente para obtener proyecciones en otras posiciones (lateral con rayo vertical, posición vertical) no aporta mayor información. Las radiografías obtenidas de esta manera son diagnósticas de ECN cuando muestran neumatosis intestinal y/o gas en la vena porta. Sin embargo, algunos pacientes con ECN pueden no presentar estas alteraciones, lo que hace que en ocasiones el diagnóstico sea difícil e impreciso, debido a lo cual en los últimos años se ha agregado el estudio con ecografía Doppler color y estudios de flujo intestinal.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, es importante destacar que las radiografías en decúbito lateral proporcionan mayor información que las radiografías en decúbito supino, debido a que son más precisas para observar neumoperitoneo. Asimismo, la neumatosis intestinal (Figs. 4, 5) sugiere el diagnóstico de certeza de ECN, aunque este signo no es específico ya que se puede ver en otras enfermedades, como invaginación o atresia intestinal, enfermedad de Hirschprung e intolerancia alimentaria.

En etapas iniciales de sospecha, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos, incluyendo dilatación de asas, distensión y en ocasiones edema de pared, constituyendo éstos los hallazgos más habituales. La neumatosis intestinal aparece hasta en el 95% de los casos, como signo radiológico que define la enfermedad. Se manifiesta por burbujas de gas intramural o en forma lineal y representa el acumulo de gas producto del metabolismo bacteriano. Con más frecuencia se observa en el cuadrante inferior derecho, pero puede ser difusa, afectando a los cuatro cuadrantes (neumatosis grave), como un signo de extensión del proceso y mal pronóstico (Figs. 4, 5).

Cuando este gas se extiende a través de venas y linfáticos al territorio de la vena porta, aparece un nuevo signo radiológico, descrito hasta en un 30% de los casos, relacionado con un aumento de la mortalidad y extensión de la enfermedad (Figs. 6, 7).

El 55% de los pacientes con necrosis panintestinal presentan aire en porta, más frecuente en RN menores de 1.500 g, y está relacionado con el uso de fórmulas lácteas especiales, la administración de vitamina E y el uso de aminofilina, inhibidores de la secreción de ácido gástrico o de catéteres en la arteria umbilical.

Los signos de neumoperitoneo aparecen en estadios avanzados en los cuales se produce una perforación intestinal y este

signo conlleva aumento de la mortalidad. La presencia de un asa centinela en la radiografía, en ausencia de aire libre intraperitoneal, puede indicar necrosis intestinal y/o perforación.

Hasta en un 12% de los casos se han descrito perforaciones ocultas, ya sea debido a mala técnica radiológica, perforación retroperitoneal, oclusión precoz de la perforación o escasez de gas intraluminal. El aire libre se detecta en zonas no declives y a menudo define el ligamento falciforme hepático y las asas intestinales.

La ecografía puede ser útil para realizar el diagnóstico precoz de gas en vena porta antes de su aparición en radiografías simples, así como de engrosamiento de la pared, existencia de aire intramural y en estadios más avanzados de signos de necrosis intestinal (Fig. 7). Sin embargo, la carencia de estos hallazgos no descarta la enfermedad. La ecografía es un método útil y no invasivo en el diagnóstico de la enfermedad cuando existe sospecha clínica no confirmada radiológicamente.

Para evaluar la correlación entre resultados clínicos, radiológicos y eco-Doppler, en la Universidad de Toronto se efectuó un ensayo prospectivo en 62 neonatos⁽³⁸⁾, a quienes se les realizó eco-Doppler a color de la pared intestinal. Los niños fueron divididos en dos grupos: un grupo control (n= 30, grupo A) y otro con sospecha clínica de ECN o ECN comprobada (n=32, grupo B); en este grupo a 22 pacientes se les confirmó el diagnóstico de ECN y en 8 se descartó la enfermedad; a todos se les efectuó radiografía abdominal secuencial cada 48 horas. Se encontró que en los estadios I y II no había presencia de neumatosis intestinal; en cambio, 4 niños clasificados como estadio III presentaron aire intramural o libre en cavidad. El gas venoso portal fue evidente en un niño que no tenía diagnóstico de ECN y en dos con ECN con estadio III. En este estudio se concluyó que, para el diagnóstico de ECN grave, la sensibilidad del aire libre en la radiografía abdominal, como signo positivo, fue del 40%, comparado con 100% de sensibilidad de la ausencia de flujo mesentérico en la ecotomografía Doppler (p menor de 0,03); por lo tanto, se plantea que la ecotomografía Doppler color debe ser parte de la evaluación estándar, especialmente en los pacientes que no responden a tratamiento médico convencional. Este procedimiento no se plantea como una alternativa a la radiografía, pero, en el futuro, la ecografía Doppler color formará parte de la evaluación de los recién nacidos prematuros⁽³⁹⁾.

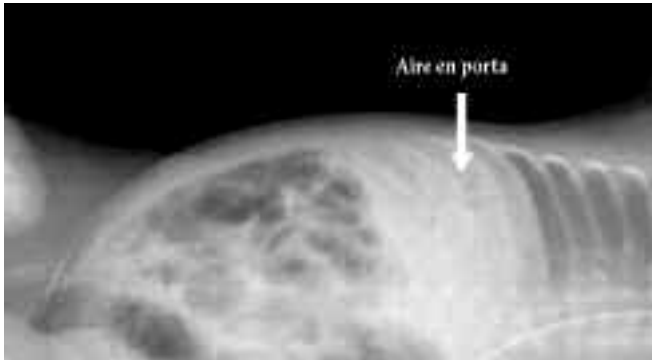


FIGURA 6. Radiología en decúbito lateral con rayo horizontal, se evidencia aire en porta.



FIGURA 7. Ecografía abdominal, recién nacido con ECN, se visualiza aire en porta e intramural.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Sobreviven a la ECN alrededor de dos terceras partes de los niños afectados. El pronóstico ha mejorado significativamente gracias al tratamiento agresivo de sostén y a la mejor elección del momento de la intervención quirúrgica. Sin embargo, existen diferencias en las estadísticas de mortalidad cuando se contempla el peso al nacer, la edad gestacional y gravedad de la enfermedad; niños con peso al nacer menor de 800 g y edades gestacionales por debajo de 26 semanas exhiben cifras de mortalidad mucho más altas⁽⁴⁰⁾.

En alrededor del 70% de los casos el tratamiento no es quirúrgico. Ante la sospecha de ECN hay que interrumpir inmediatamente la alimentación y descomprimir el intestino con una sonda nasogástrica. Se inicia nutrición parenteral, antibioterapia y se realiza corrección de las alteraciones hematológicas y/o electrolíticas que pudieran estar presentes. Se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados, con un aporte suficiente de líquidos para mantener la circulación apropiada, para lo que se administran líquidos parenterales, ya que la amplia inflamación intestinal y la peritonitis pueden causar pérdidas considerables debido a un tercer espacio. La duración total de la nutrición parenteral es, en general, de 14 a 21 días, en tanto el intestino vuelve a ser funcional⁽⁴¹⁾. Además, se iniciará desde el principio la administración de antibióticos sistémicos de amplio espectro como, por ejemplo, un betalactámico o cefalosporina (ampicilina, cefotaxima) sumado a un aminoglucósido. Puede considerarse la conveniencia de añadir una cobertura para anaerobios como clindamicina o metronidazol. Es importante que las unidades neonatales conozcan y monitoricen los gérmenes más frecuentes en su centro y las sensibilidades o resistencias a antibióticos que estos tengan⁽⁴²⁾. Es esencial tener en cuenta que el RN con ECN requiere una reevaluación clínica frecuente (es decir, al menos cada 6 h), radiografías abdominales seriadas, gasometría arterial, recuentos de leucocitos y plaquetas. Deben suspenderse todos los fármacos relacionados como posibles factores de riesgo⁽⁴²⁾. En tabla II se presenta un resumen del tratamiento según el estadio de Bell.

TABLA II. Tratamiento según la clasificación de Bell⁽³⁵⁾. Se han añadido las nuevas estrategias terapéuticas expuestas en la literatura reciente.

Estadios Bell	Tratamiento
I Sospecha	Dieta absoluta+hidratación parenteral Sonda nasogástrica Hemograma-electrolitos Balance hídrico Hemocultivo Sangre en heces y sustancia reductora Ampicilina+gentamicina x 48 horas Probióticos?
II Confirmado	Dieta absoluta +nutrición parenteral ¿Inmunonutrición? Sonda nasogástrica Hemograma-electrolitos Balance hídrico Radiología abdominal (ap. y lateral) c/6-8 h según necesario Hemocultivo-coprocultivo. Sustancias reductoras heces Ampicilina-gentamicina-clindamicina x14 días Valoración cirujano
III Avanzado	Dieta absoluta + nutrición parenteral Sonda nasogástrica Balance hídrico ¿Dopamina a bajas dosis? Hemograma- electrolitos Radiología cada 6-8 horas según necesario Ampicilina-gentamicina-clindamicina Valoración por cirugía ¿Factor de crecimiento epidérmico?

Como medidas de soporte se incluye la asistencia respiratoria temprana, ante la aparición de episodios de apneas o patrón respiratorio debido a la acidosis, la corrección de la acidosis metabólica, de la hiponatremia o de la trombocitopenia. La acidosis metabólica persistente es un indicador de progresión de la lesión intestinal e incluso necrosis.

La dopamina a dosis bajas puede ser útil en mejorar la perfusión sistémica y aumentar el flujo mesentérico.

El **tratamiento quirúrgico** es necesario en alrededor de la tercera parte de los pacientes⁽⁴³⁾. Sus indicaciones absolutas son la perforación intestinal (neumoperitoneo), los signos de peritonitis (ausencia de ruidos intestinales y defensa difusa y dolor a la palpación o eritema y edema en la pared abdominal) o la aspiración de material purulento de la cavidad abdominal por paracentesis. Debe considerarse también en los lactantes con ECN cuyas situaciones clínica y analítica empeora a pesar del tratamiento médico⁽⁴⁴⁾. En la intervención quirúrgica se extirpa el intestino gangrenado y se crean ostomías. Si el intestino restante no muestra signos de isquemia puede hacerse una anastomosis primaria. Cuando la sepsis o la peritonitis curan puede restablecerse la continuidad intestinal, en general varias semanas después. En raras ocasiones los pacientes no intervenidos desarrollan estenosis intestinales en las semanas o meses siguientes, que suelen localizarse en el ángulo esplénico del colon. En estos casos es necesario extirpar la zona estenótica para eliminar la obstrucción intestinal. Si el paciente es de muy bajo peso o está muy inestable el drenaje peritoneal es considerado el tratamiento primario⁽⁴⁵⁾.

Como algunos brotes de ECN pueden tener una causa infecciosa, se recomienda aislar a los lactantes con ECN y, si en un corto intervalo temporal se producen varios casos de ECN, considerar la posibilidad de establecer cohortes de recién nacidos probablemente expuestos.

PROBIÓTICOS EN ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Una estrategia propuesta recientemente en la prevención de ECN es la administración oral de probióticos. Los probióticos han demostrado una reducción de ECN en modelos experimentales en ratas y en los últimos años han sido empleados en ensayos clínicos⁽⁴⁶⁾.

Los efectos de los probióticos en el intestino incluyen los siguientes: disminución de la permeabilidad intestinal, aumento de la respuesta intestinal de IgA y un incremento de la producción de citoquinas inflamatorias. La evidencia clínica es positiva en el uso de probióticos en la prevención de la infección por *Clostridium difficile*, reducción de la gravedad en diarreas causadas por rotavirus y modificaciones en la respuesta inflamatoria de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los probióticos han sido utilizados en modelos de ratas pretérmino, demostrando una disminución de la incidencia de ECN. La administración de probióticos en lactantes y recién nacidos, incluyendo a prematuros con peso menor de 1.500 g, ha demostrado una modificación de la flora del colon. Sin embargo es útil recordar que ha sido notificado como efecto adverso un caso de sepsis por *Lactobacillus* en un niño tratado con probióticos.

En una revisión sistemática de los artículos disponibles hasta el momento publicada por Barclay⁽⁴⁷⁾ y colaboradores en el 2007 se concluye que los probióticos previenen la ECN en recién nacido y en prematuros de muy bajo peso y que tal vez son una estrategia de futuro si se garantiza su seguridad, y se unifican criterios que incluyan: tipo de probiótico a utilizar, tiempo y dosis de uso. El conocer más a fondo la patogénesis de la enterocolitis ayudará a establecer

el mecanismo por el cual parece que los probióticos previenen la enfermedad.

INMUNONUTRICIÓN: ARGININA Y GLUTAMINA

Los niveles plasmáticos de arginina y glutamina son significativamente menores durante el período neonatal temprano en prematuros que desarrollan ECN, al ser comparados con prematuros que no desarrollan la enfermedad⁽⁴⁸⁾. La arginina está implicada en la génesis de óxido nítrico, sustancia llave reguladora del tono vasomotor del intestino. Se ha postulado que la suplementación enteral de arginina puede aumentar la producción de óxido nítrico y por ende mejorar la perfusión intestinal. Solamente se ha realizado un ensayo clínico utilizando arginina en prematuros con el objetivo de reducir la incidencia de ECN. Este estudio, realizado por Amin y colaboradores, demuestra una reducción de la incidencia en los niños que recibieron suplementación con este aminoácido⁽⁴⁹⁾. Sin embargo es necesario ampliar este estudio para que su conclusión sea validada.

El aminoácido glutamina es el combustible celular preferido por células con un ciclo celular corto, como enterocitos y linfocitos. Es muy abundante en la leche materna y no tanto en las fórmulas lácteas.

La suplementación con glutamina puede aumentar la integridad de la mucosa intestinal y la función de barrera del intestino en prematuros de muy bajo peso. Sin embargo, ensayos clínicos utilizando la suplementación con glutamina no demuestran una disminución en el riesgo de ECN en prematuros⁽⁵⁰⁾. Es importante destacar que la suplementación con glutamina tiene un lugar en la terapéutica de niños con enfermedad gastrointestinal grave (síndrome de intestino corto, enteritis por radiación, etc.), ya que ha demostrado acelerar la recuperación en estos pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PROPUESTAS

En la etapa de la medicina basada en la evidencia científica⁽⁵¹⁾ es importante conocer y dominar dos conceptos clave como son: reducción absoluta de riesgo (RAR) y número necesario a tratar (NNT); conceptualmente se puede esbozar esta visión estadística de la siguiente forma.

Reducción absoluta de riesgo

Se calcula como la diferencia entre el riesgo en el grupo control y el riesgo en el grupo con el factor; es, por tanto, igual a la diferencia absoluta de riesgo multiplicada por -1. Este parámetro estadístico puede tener valores entre -1 y +1. La interpretación lógica de acuerdo a los valores observados será:

- Si la RAR = 0 no hay asociación entre la presencia del factor y el evento.
- Cuando se da la circunstancia de que la RAR < 0 la asociación es positiva y la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento.
- Si acontece un valor de RAR > 0 entonces la asociación es negativa y la ocurrencia del factor es protector del evento.

TABLA III. Estrategias propuestas para la prevención de ECN, derivadas de revisiones Cochrane.

Estrategia	Reducción absoluta del riesgo	Número necesario a tratar
<i>Antibióticos por vía oral</i>	0,089	11
<i>Administración adecuada de fluidos</i>	0,084	12
<i>Lactancia materna</i>	0,069	15
<i>Probióticos</i>	0,019	40
<i>Alimentación progresiva o retraso en su inicio</i>	No efectividad demostrable	

Número necesario a tratar

Es el índice más reciente y fue propuesto en el contexto de los ensayos clínicos para evaluar el impacto del un tratamiento específico. Tiene sentido cuando el factor a estudio es un tratamiento. Se define como el número de individuos que hay que tratar con el tratamiento experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento control. Se calcula como el inverso de la RAR.

Estos conceptos son importantes a la hora de valorar resultados expuestos en la numerosa bibliografía existente en ECN. Eduard Bell⁽⁵²⁾ realiza un magnífico análisis de estos dos factores. La tabla III es un resumen del análisis esbozado por este autor.

BIBLIOGRAFÍA

- Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 432-5.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 147.e1-8.
- Berdon WE, Grosman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*. 1964; 83: 879-85
- Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975; 55: 376-87.
- Lemons JA, Bauer CR, Korones OW, Papile SB, Stoll L, Verter J, et al. For the NICHD Neonatal Research Network, Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics*. 2001; 107: e1.
- Kliegman, RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing Enterocolitis: Research Agenda for a Disease of Unknown Etiology and Pathogenesis. *Pediatric Research*. 1993; 34: 701-8.
- Chan S-Y, Chan K-L. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Annals of the College of Surgeons of Hong Kong*. 2001; 5: 52-54.
- Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: Case-Control Study and Review of the Literature. *J Perinatol*. 2004; 24: 494-9.
- Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 449: 100-5.
- Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the Susceptibility of the Premature Infant to Necrotizing Enterocolitis (NEC). *Pediatric Research*. 2008; 63: 117-23.
- Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 111-115.
- Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Wine E, Muise A et al. Low Levels of Procalcitonin During Episodes of Necrotizing Enterocolitis. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2972-76.
- Van Haver ER, Oste M, Thymann T, Sys SU, Lamers WH, Weyns AL et al. Enteral Feeding Reduces Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Caudal Intestinal Microvasculature of Preterm Piglets. *Pediatr Res*. 2008; 63: 137-142.
- Brook I. Microbiology and Management of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Am J Perinatol*. 2008; 25: 111-8.
- Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93: F162-F166.
- Palumbo R, Sampaolesi M, De Marchis F, Tonlorenzi R, Colombetti S, Mondino A et al. Extracellular HMGB1, a signal of tissue damage, induces mesoangioblast migration and proliferation. *J Cell Biol*. 2004; 164: 441-9.
- Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, Hammond SB et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2005; 146: 805-10.
- Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. *Physiology and pathophysiology*. *Clin Perinatol*. 2002; 29: 23-39.
- Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, González-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003; 6: 6-23.
- Nowicki PT, Caniano DM, Hammond S, Giannone PJ, Besner G, Reber KM et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2006; 150: 40.
- Edelblum KL, Yan F, Yamaoka T, Polk DB. Regulation of apoptosis during homeostasis and disease in the intestinal epithelium. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 413-24.
- Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis: Part 1. *Adv Neonatal Care*. 2003; 3: 107-120
- Cheung PY, Barrington KJ, Bigam DL. Temporal effects of prolonged hypoxaemia and reoxygenation on systemic, pulmonary and mesenteric perfusions in newborn piglets. *Cardiovasc Res*. 1998; 39: 451-8.
- Nowicki PT, Dunaway DJ, Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM, Hammond SB et al. Endothelin-1 in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2005; 146: 805-10.
- Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR, García-Lafuente A, Antolin M, Guarner F et al. Mucosal barrier function and the commensal flora. *Gut*. 2002; 50: 441-2.
- Lynn BC, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2003; 111: 529-34.
- Tyson JE, Kennedy KA. Alimentación trófica en neonatos alimentados por vía parenteral (Revisión traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd.

28. Henderson G, Anthony M, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4): CD002972.
29. O'Loughlin EV, Winter M, Shun A. Structural and functional adaptation following jejunal resection in rabbits: Effect of epidermal growth factor. *Gastroenterology.* 1994; 107: 87-93.
30. Shin CE, Falcone RA Jr, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 173-177.
31. Warner B, Ryan A, Seeger K, Anthony L, Erwin C, Warner B. Ontogeny of Salivary Epidermal Growth Factor and Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr.* 2007; 150: 358-63.
32. Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJ. Necrotizing enterocolitis-multisystem organ failure of the newborn? *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 396: 21-23.
33. Bell E, Terberg JE, Fringin R. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Therapeutic decisions based, upon clinical staging. *Ann of Surg.* 1978; 197: 187.
34. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 179-201.
35. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43: 409-32.
36. Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden T F, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005; 116: 1064-9.
37. Morrison SC, Jacobson JM. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21: 347-63.
38. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn P S. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US. *Radiology.* 2005; 235: 587-94.
39. Saxena AK, Daneman A, Navarro OM, Epelman M, Moore AM, Gerstle JT. Significance of Absent Bowel Perfusion in Patients with Necrotizing Enterocolitis. *RadioGraphics.* 2008; 28: 319-20.
40. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001;107.
41. Denne SC, Poindexter BB, Leitch CA. Parenteral nutrition. En *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 7th ed. 2002, Fanaroff AA, and Martin RJ, eds. St. Louis: Mosby, 598-617.
42. McAlmon KR. Necrotizing enterocolitis. En *Manual of Neonatal Care*, 5th ed. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, and Stark AR, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.643-650.
43. Parker LA, Moniaci VK, and Fike DL. Surgical intervention for the treatment of necrotizing enterocolitis. Retrieved September 11, 2003, from Medscape: <http://www.medscape.com/viewarticle/458476>.
44. Kaul A, Balistreri WF. 2002. Necrotizing enterocolitis. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 7th ed. En: Fanaroff AA, and Martin RJ, eds. St. Louis: Mosby; 1299-1303.
45. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2000; 9: 63-72.
46. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 405-11.
47. Barclay AR, Simpson BS, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 5: 569-76.
48. Becker RM, Wu G, Galanko J, Chen W, Maynor AR, Bose CL et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2000; 86: F178-81.
49. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in premature infant. *J Pediatr.* 2002; 140: 425-31.
50. Shah P, Shah V. Arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3): CD004339.
51. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB *Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.* 2nd Ed. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone; 2000.
52. Bell, E. Preventing Necrotizing Enterocolitis: What Works and How Safe? *Pediatrics.* 2005; 115: 173-174 (doi:10.1542/peds.) 2004-2360.

3.2.11 Enfermedad inflamatoria intestinal

D. Fuentes, E. Medina, L. Suárez

CONCEPTO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de trastornos intestinales caracterizados por la presencia de inflamación crónica intestinal de etiología desconocida y definidos por criterios clínicos, endoscópicos y radiológicos: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). En la EC la inflamación puede afectar a cualquier zona intestinal, es segmentaria y mucosa o transmural. En la CU la afectación es exclusivamente cólica, continua y exclusivamente mucosa. En la CI la afectación es cólica pero no existen datos específicos que permitan el diagnóstico de una de las dos anteriores. Son enfermedades que siguen característicamente un curso intermitente, en “brotes de actividad”, de respuesta variable al tratamiento.

En la edad pediátrica la EII tiene peculiaridades etiopatogénicas, fenotípicas, epidemiológicas o terapéuticas que la hacen diferente a la del adulto^(1,2). En especial las consecuencias físicas de la misma en el crecimiento o en la calidad de vida (salud emocional, social y familiar), hacen de la EII una de las enfermedades digestivas con mayor impacto en los servicios de gastroenterología infantil y debe ser enfocada desde un punto de vista multidisciplinar. La colaboración con otros especialistas pediátricos es importante y también con el gastroenterólogo de adultos, especialmente en el curso del traslado del paciente a su cuidado.

El interés por la EII pediátrica es enorme en la actualidad. Tanto en Europa como en Norteamérica se han organizado grupos multicéntricos para realizar investigación clínica y básica, clásicamente deficitarias en estudios de evidencia en el ámbito de la edad pediátrica⁽³⁾.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la EC y de la CU puede hacerse en función de la extensión de la zona afectada, de su gravedad y, en el caso de la primera, de su comportamiento. Recientemente se ha establecido una clasificación de consenso por grupos de expertos⁽⁴⁾ (Tablas I y II). El interés fundamental es unificar criterios para una correcta evaluación de los estudios clínicos, epidemiológicos o terapéuticos. En los niños la mayoría de los casos de CU son extensos, al contrario que los adultos, y en la EC el patrón predominante es inflamatorio. La nueva clasificación de Montreal incluye dentro de la variable “edad”, la que se presenta por debajo de los 16 años, puesto que se reconocen matices en cuanto a la influencia de factores causantes y expresión clínica, y la afectación perianal no se clasifica como “penetrante” por sí misma sino como

modificador, al igual que la afectación gastroduodenal, también más frecuente en la edad pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la EII en Europa y EE.UU se estima entre el 0,4 y 1% de la población a lo largo de la vida (por extrapolación se calcula que entre 45 y 100.000 niños tienen EII en EE.UU). Los estudios prospectivos pediátricos ponen de manifiesto en la mayoría de los casos una mayor incidencia de la EC que de la CU y algunos estudios de base poblacional secuencial en Reino Unido, Finlandia o Suecia, han objetivado un aumento de la incidencia en las últimas décadas^(5,6). En Reino Unido la incidencia global se sitúa en 5,2/100.000 (3,1 EC; 1,9 CU; 0,6 CI). En países del este de Europa (República Checa) también se ha producido este aumento. En EE.UU 7,1/100.000 (4,5 EC)⁽⁷⁾. No existen datos en España, pero los estudios realizados en población adulta ofrecen tasas parecidas a otros países de Europa.

Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas. Es más frecuente en la raza caucásica y especialmente entre los judíos Ashkenazy, única cohorte donde se ha demostrado el fenómeno de anticipación genética entre descendientes de afectados. En áreas de EE.UU la incidencia en niños afroamericanos es similar, no obstante, a la de los blancos y se ha descrito un aumento de la incidencia de CU entre emigrantes asiáticos al Reino Unido. Ello demuestra la influencia de factores ambientales en la expresión de la enfermedad. Distintos marcadores de *estatus* social o mejora de condiciones higiénicas se han relacionado con un mayor riesgo de EII.

La EII se puede presentar a cualquier edad. La mayoría de los casos en la segunda y tercera décadas de la vida. Un tercio de los casos aproximadamente lo hacen antes de los 20 años. La mayoría en los años de la adolescencia, un 20% antes de los 10 años y sólo un 4% antes de los 5 años. En este grupo de edad predomina la colitis ulcerosa o colitis indeterminada, aumentando con la edad la EC². En los niños, la EC es más frecuente en los varones (1,5:1) y no hay diferencias de sexo en la CU.

ETIOLOGÍA

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la EII. Sin embargo, aún no se conoce del todo bien cómo se produce esta interacción⁽⁸⁾.

TABLA I. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn.

Edad al diagnóstico		
A1 16 años o menos		
A2 17-40 años		
A3 Más de 40 años		
Localización	Modificador	
L1 Íleon terminal	Tracto GI superior L1+L4	Íleon terminal+GI superior
L2 Colon	L2+L4	Colon+GI superior
L3 Ileocolon	L3+L4	Ileocolon+Gi superior
L4 Tracto GI superior	-	
Conducta	Modificador	
E. perianal		
B1 No estenosante, no penetrante	B1p	No estenosante, no penetrante + perianal
B2 Estenosante	B2p	Estenosante + perianal
B3 Penetrante	B3p	Penetrante + perianal

Can J Gastroenterol 2005; 19 Suppl A: 5-36. B1: diagnóstico provisional. En los estudios se da un plazo variable hasta considerarlo definitivo (se sugieren 5-10 años).

TABLA II. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.

- E1. Proctitis ulcerosa
- E2. Colitis izquierda
- E3. Colitis extensa (la inflamación se extiende proximalmente al ángulo esplénico)

(El término "pancolitis" se refiere a la inflamación de todo el colon; es más frecuente en los niños que en los adultos).

Factores ambientales

Una serie de factores ambientales, en principio no relacionados, se han implicado en una mayor frecuencia de la enfermedad o una exacerbación de los brotes de actividad. El aumento de la incidencia de la EII en las últimas décadas no explicable por modificaciones genéticas, hace que se tengan muy en consideración en la etiopatogenia^(9,10). Entre ellos se encuentran: 1) determinadas dietas "occidentalizadas" ricas en azúcares y grasas; los estudios, de difícil elaboración y con debilidades metodológicas, hacen poco concluyentes los resultados; no obstante, el beneficio de la terapia nutricional apoya un papel no aclarado de los factores dietéticos; 2) la lactancia materna, en estudios de metaanálisis, se ha demostrado como factor protector, por la posible influencia de la modulación beneficiosa de la flora intestinal; 3) medicaciones: en algunos estudios la infección neonatal y la necesidad de antibióticos en periodo neonatal se han asociado con formas de colitis precoz; los antiinflamatorios no esteroides, y los anticonceptivos); 4) apendicectomía protectora para la CU, de riesgo para la EC; 5) agentes infecciosos: infecciones gastrointestinales, desencadenantes; *Mycobacterium paratuberculosis*, causa una ileítis granulomatosa en ruminantes muy parecida a la EC, pero aún no se han demostrado los postulados de Koch definitivamente; el sarampión o su vacuna; *Saccaromyces cerevisiae* y otros;

sobre ninguno de ellos hay evidencias definitivas; 6) el tabaco es un claro factor desencadenante y de mal curso de la EC y protector en la CU, con posible influencia negativa en la EC pediátrica por inhalación pasiva de humo; el efecto negativo en la EC mediado por un mayor aflujo de neutrófilos a la mucosa intestinal o alteraciones de la microcirculación es beneficioso en la CU por un aumento en la producción de moco y disminución de citoquinas y óxido nítrico; 7) factores de estrés psicológico, en ocasiones episodios vitales adversos o estrés crónico se han referido como desencadenantes de brotes; probablemente se trate de un factor modulador de las manifestaciones más que propiamente desencadenante.

La mayor frecuencia de enfermedades de base inmunológica a lo largo de la segunda mitad del siglo XX ha ido paralelo al descenso de las infecciones en países desarrollados. La "teoría de la higiene" postula que, entre otras, la EII ha aumentado en incidencia debido a un ambiente menos expuesto a antígenos bacterianos y un sistema inmune más débil y maleducado a la hora de controlar agresiones externas o modificaciones de la microflora intestinal. En estudios pediátricos se han correlacionado marcadores tales como la falta de agua caliente sanitaria antes de los 11 años, el compartir cuarto de baño, el contacto con animales domésticos o el hacinamiento, como factores protectores. Como contrapunto a esta teoría está también la de los "viejos amigos", que resalta que es un medio ambiente sin parásitos intestinales los que modulan la respuesta inflamatoria hacia la inflamación crónica; apoyaría esta teoría el beneficio de la terapia con helmintos de la CU.

En modelos animales se ha puesto en evidencia que la inflamación intestinal no se produce en ausencia de gérmenes intestinales comensales. La concentración de gérmenes enteroadherentes es mayor en pacientes con EII y se postula una pérdida de la tolerancia a dicha flora en la patogenia de la enfermedad.

Genética

La EC y la CU son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. La carga genética parece mayor para la EC con muchos genes relacionados, algunos de ellos compartidos con la CU. Varios aspectos epidemiológicos apoyan la base genética de la EII, como la influencia racial y la agregación familiar de casos, especialmente en gemelos. Se estima que el riesgo de padecer EII cuando un padre está afectado de EC es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de CU. Cuando ambos padres tienen EII el riesgo aumenta al 30%. Fenotípicamente los hijos tienen más probabilidad de reproducir el tipo de EII de sus padres. El riesgo es menor para familiares más lejanos. La influencia de factores genéticos se piensa que es mayor en general en la EII pediátrica, especialmente en la EII de comienzo precoz, antes de los 5-8 años. La concordancia en gemelos monocigotos para la EC es del 37,3% y del 10% para la CU (para dicigotos del 7% y 3%, respectivamente)⁽¹¹⁾.

Genes de susceptibilidad

La investigación genética ha revelado regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas, loci IBD, numeradas según su orden de descubrimiento (Tabla III). Distintas técnicas genéticas (clonado posicional o estudio de genes candidatos) han permitido describir genes en algunas de ellas. Las variantes genéticas condicionan distintos grados de susceptibilidad y afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria⁽¹²⁾.

A principios de este siglo se describió en el cromosoma 16 (loci IBD1) el gen NOD2/CARD15 ligado a la EC, no a la CU (Fig. 1). Codifica una proteína expresada en monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos y células epiteliales, que actúa como un ligando intracelular de péptidos bacterianos (muramilo dipéptido), cuya unión dispara una señal de transducción que conduce a la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) y la apoptosis. Así pues, forma parte del sistema inmune innato de reconocimiento bacteriano y control de la inflamación. Distintas mutaciones, que sobre todo afectan a la región LLR, se asocian a la EC ileal en edades más jóvenes, sobre todo en razas caucásica y judía. Las mutaciones se han relacionado con el déficit de alfa defensinas, péptidos antibacterianos secretados por las células intestinales.

Otros genes relacionados con la EII son: DLG5 (*Drosophila disk large homolog 5*). Locus IBD10, en el cromosoma 10. Codifica una proteína que interviene en la permeabilidad intestinal (pertenece a las guanilato-quinasas de membrana), favoreciendo las uniones intercelulares. Se ha descrito una asociación débil de algunas variantes con la EC de comienzo precoz y en varones, con discrepancias entre poblaciones. El OCTN1 y OCTN2 (*organic cation transporter 1 y 2*). Locus IBD5, en el cromosoma 5. Variantes asociadas a EC cólica, CU (con menos frecuencia) y enfermedad perianal en algunos estudios. El HLA. Locus IBD3, en el cromosoma 6. Región amplia y con desequilibrios del ligamiento complejos. Es conocido que las moléculas HLA presentan el anti-

TABLA III. Locus IBD y genes relacionados.

Locus	Región	Diagnóstico	Asociaciones
IBD1	16q	EC	NOD2/CARD15
IBD2	12p	EC, CU	
IBD3	6p	EC, CU	HLA
IBD4	14q	EC, CU	
IBD5	5q	EC	OCTNs
IBD6	19p	EC, CU	
IBD7	1p	EC, CU	
IBD8	16p		
IBD9	3p	EC	
IBD10	10q		DLG5
IBD11	1	EC, CU	IL23R

EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa

geno al receptor de los linfocitos T y juegan un papel importante en la respuesta inmune. El haplotipo DRB*0103 se ha asociado a EC cólica y CU extensa de curso agresivo. El HLA-B27 o B35 se ha asociado a artropatía y el B44 o DR3 a la uveítis. En este locus se han encontrado también polimorfismos del promotor TNF que se han asociado a la CU de predominio distal. El IL23R. Receptor de la IL23 en el cromosoma 1. Mediante estudios de asociación por genotipado amplio del genoma, se ha evidenciado que el polimorfismo Arg381Gly de este gen está asociado a EC ileal (el alelo con glutamina es protector, sin embargo). También se ha asociado a EII de comienzo en niños. Este receptor es un heterodímero cuya segunda parte es el receptor de la IL12. La importancia de esta vía de la inflamación se ha puesto en evidencia recientemente en modelos animales. La IL23 es una citoquina proinflamatoria heterodimérica producida por las células dendríticas (que comparte la subunidad p40 con la IL12) y que estimula un subtipo de linfocitos T CD4+ (Th17, diferentes a los Th1/Th2), a la producción de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL17. Este eje inflamatorio IL23-Th17 parece clave en la patogenia de la EII. Otros genes candidatos se han intentado relacionar con la EII pero los resultados de los distintos polimorfismos no están aún contrastados en poblaciones: genes de TLRs (*toll like receptors*); MDR1 en la CU; ATG16L1, gen de la vía autofagosómica intracelular, implicada en el procesamiento intracelular de bacterias, etc.

Otros genes sólo influyen en el curso de la enfermedad como variantes del gen de la interleuquina 6, relacionados con una mayor frecuencia de retraso del crecimiento⁽¹³⁾.

Respuesta inmune en la EII

En el intestino normal existe un balance entre la estimulación constante por antígenos presentes en la luz intestinal (alimentos, bacterias comensales) y la respuesta inmune innata y adaptativa. Durante los primeros años de la vida se establecen mecanismos de tolerancia inmunológica con la maduración del sistema inmune. La colonización bacteriana inicial dependerá de factores maternos (genéticos, tipo de parto, tipo de alimentación) y del ambiente (higiene). Los mecanismos de tolerancia inmunológica y sobre todo las

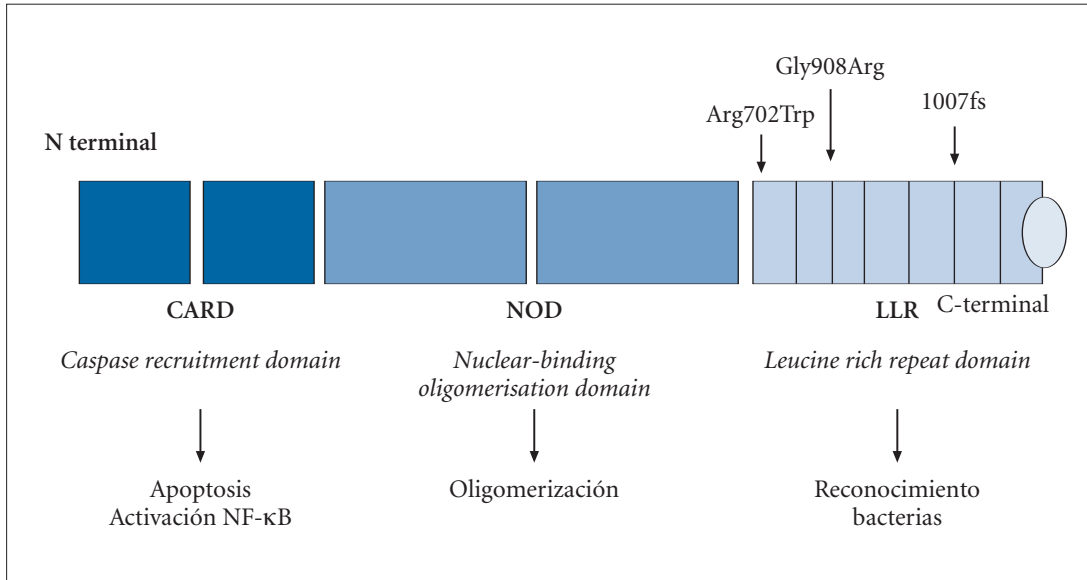


FIGURA 1. Estructura del gen NOD2/CARD15 y mutaciones más frecuentes. El gen consiste en dos dominios N terminales de reclutamiento de caspasas, un dominio central de oligomerización de nucleótidos y una región C-terminal rica en repeticiones de leucina donde se encuentran las mutaciones más frecuentemente descritas (1007fs, Arg702Trp, Gly908Arg).

variaciones en la densidad o tipo de flora que condicionan cambios en la respuesta inflamatoria no se conocen con certeza. El balance dinámico entre la flora microbiana endógena y la respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal es clave en la patogenia de la EII^(8,14).

La primera barrera protectora es la propia integridad del epitelio intestinal que contiene una capa de moco, donde están embebidas las bacterias comensales, la IgA secretora y glicocáliz o las uniones intercelulares. Las células de Paneth producen péptidos antibacterianos (defensinas...) que regulan la densidad microbiana. Las células epiteliales y las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos...) expresan receptores de reconocimiento de patrones, reconocen antígenos bacterianos específicos, especialmente los *toll like receptors* en la membrana celular y las proteínas NOD en el citoplasma. Estos receptores disparan respuestas de la inmunidad innata o adaptativa antimicrobiana tras una señal de activación del NF-κB. En las células epiteliales, NOD2 se expresa en especial en las células de Paneth. En el sujeto normal, en ausencia de patógenos intestinales, las células presentadoras de antígeno, especialmente las células dendríticas, estimulan la diferenciación de las células T *naive* (Th0) hacia células T CD4+ reguladoras (Th3 o Tr1) más que hacia respuestas efectoras Th1 (EC) o Th2 (CU). Se conseguiría así la tolerancia hacia la flora comensal. En presencia de patógenos, las células dendríticas maduran y provocan una respuesta inflamatoria protectora.

En la EII se han puesto de manifiesto varias alteraciones de todo este complejo sistema defensivo como son: 1) alteraciones de la permeabilidad intestinal, algunas de base genética comprobadas en familiares sanos de pacientes. Además, diversas citoquinas mediadoras de la inflamación pueden dañar las uniones intercelulares en el epitelio; 2) alteraciones de la inmunidad innata: sobreexpresión de algunos TLR (4 o 9) e infraexpresión de otros y sobre expresión de NOD2 en células epiteliales y dendríticas, que conducirían a un reconocimiento anómalo de bacterias comensales y a

respuestas proinflamatorias Th1, Th2 o Th17. En el caso de NOD2 está en discusión si los resultados funcionales de las distintas mutaciones descritas condicionan una pérdida o ganancia exagerada de función. Las células dendríticas pierden su capacidad reguladora y condicionan una activación permanente de la inflamación (escasez de células T reguladoras). Las células epiteliales en presencia de citoquinas proinflamatorias expresan moléculas HLA y se convierten en potentes células presentadoras de antígeno activando respuestas citotóxicas. 3). Alteración de la respuesta inflamatoria. En la EC predominan las células T efectoras tipo Th1 (interferón γ +, IL 12+), que estimulan a los macrófagos a producir otras citoquinas como TNF α , IL6 o IL1. En la CU la respuesta es de tipo Th2 (IL5 +) y de células *natural killer* (IL 13+). Recientemente se ha comprobado que, además de estas dos vías de respuesta inmune disregulada, interviene una tercera vía mediada por la IL23 que estimula la formación de linfocitos Th17, estirpe proinflamatoria en equilibrio con células reguladoras (Thr) por la mediación del TGF- β (*transforming growth factor* β)⁽¹⁵⁾. El resultado de todas estas respuestas es el predominio de citoquinas proinflamatorias, que mantienen la inflamación favoreciendo la migración o reclutamiento de linfocitos, células citotóxicas (NK) o neutrófilos (que a su vez liberan quemoquinas, que atraen también nuevas células) y estimulando la adhesión leucocitaria al endotelio vascular. Al final un amplio número de mediadores metabólicos: metaloproteinasas, prostaglandinas, radicales, etc., son los responsables directos del daño tisular.

En todo este complejo de homeostasis entre bacterias y sistema inmune se ha descrito recientemente un modelo animal de colitis transmisible por déficit del factor T-bet (factor de transcripción negativo de TNF- α) en las células del sistema inmune innato, en el cual la desregulación inmune creada por este déficit crea una flora colitogénica transmisible a otros animales sin déficit inmunológico alimentados o que simplemente cohabitan con los mismos⁽¹⁶⁾.

CLÍNICA

La EC y la CU comparten manifestaciones clínicas, pero existen diferencias en la frecuencia de cada uno de los síntomas y signos; además, algunos son exclusivos de la EC, que tiene en general una mayor heterogeneidad en su presentación y curso clínico^(7,13) (Tabla IV). Los síntomas dependerán de la localización anatómica de la inflamación (en el caso de la CU es uniformemente el colon) y de su gravedad (aunque no siempre hay correlación clínico-endoscópica). En muchos casos la presencia de síntomas inespecíficos o exclusivamente extradigestivos condiciona un retraso considerable en el diagnóstico, de varios meses, en especial en la EC. El paciente puede venir remitido de otros especialistas: endocrinólogo por fallo de crecimiento o retraso puberal, hematólogo por anemia, reumatólogo infantil por artritis o el oftalmólogo por uveítis, etc.

Enfermedad de Crohn

La forma más habitual de presentación es con un conjunto variable de manifestaciones digestivas. En otras ocasiones el único síntoma puede ser el retraso de crecimiento, que requiere disponer de un seguimiento adecuado del crecimiento con registros previos de talla, la enfermedad perianal exclusiva con una constelación variable de tags, abscesos o fístulas más o menos complejas o bien con manifestaciones extradigestivas en otros órganos (boca, ojos, articulaciones, hígado, etc.) con actividad inflamatoria intestinal encubierta o no. Recientemente se ha resaltado que la triada clásica de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, sólo ocurre en un 25% de los niños en el Reino Unido⁽¹⁷⁾. El dolor abdominal es el síntoma individual más frecuente en los niños, mientras que en el adulto predomina la diarrea. Suele estar localizado en cuadrante inferior derecho o periumbilical, ser intenso, a veces postprandial o nocturno y puede repercutir en la calidad de vida. Todo ello, junto a la presencia de otros síntomas o signos digestivos o extradigestivos, serán datos de alarma (*red flags*) que lo distinguirán del dolor funcional. En caso de afectación gastroduodenal (más frecuente en los niños), el dolor podrá ser epigástrico y tener características dispépticas. La presencia de dolor abdominal leve asociado a anorexia y apatía, inespecíficos en su consideración, puede retrasar mucho el diagnóstico. La diarrea puede variar en intensidad, ser nocturna y, en la enfermedad colónica, puede contener sangre o moco y asociarse a dolor cólico. Se estima que, al diagnóstico, al menos un 50% de los pacientes tienen pérdida de peso, sobre todo en la afectación del intestino delgado. En series de niños por debajo de los 5 años en que predomina la afectación cólica, la pérdida de peso es más frecuente en la EC que en la CU. La exploración física puede mostrar palidez (anemia), malnutrición, masa abdominal inflamatoria, dedos en palillo de tambor o enfermedad perianal. Esta última es más frecuente en caso de afectación cólica.

Colitis ulcerosa

Predominan la diarrea y rectorragia, asociadas a dolor cólico y síntomas de urgencia defecatoria o tenesmo, que reflejan afectación rectal. Las formas de presentación varían

TABLA IV. Síntomas de presentación en niños con EII.

Síntoma	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Dolor abdominal	+++	+++
Diarrea	++	+++
Sangrado rectal	+	+++
Pérdida de peso	+++	+
Fatiga	+	++
Aftas	+	++
Anorexia	++	+
Artritis	+	+
Naúseas/vómitos	++	+
Fístula o absceso anal	++	
Eritema nudoso	+	+
Hepatopatía	+	+
Megacolon tóxico		+
Fallo del crecimiento	+++	+

J Pediatr 2003; 143:525-31. *Arch Dis Child* 2003; 88. 995-1000.

en gravedad según la gravedad y extensión de la afectación. En los niños la proctitis aislada es menos frecuente y se extiende a zonas proximales en un 30-50% de los casos. La pancolitis es más frecuente en las series pediátricas y predomina en casos de debut precoz. En la afectación leve no existen síntomas sistémicos y la exploración física es normal. En casos moderados el número de deposiciones es mayor con malestar, fiebre o pérdida de peso y anemia. Al menos en un 10% de los casos la presentación es en forma de colitis grave con más de 5 deposiciones con sangre abundante e importante repercusión sistémica. En el caso de la CI los síntomas suelen ser parecidos a la CU.

Manifestaciones extradigestivas (Tabla V)

La EII es una enfermedad multisistémica. Aproximadamente un 30% de los pacientes desarrollan algún tipo de manifestación extradigestiva⁽¹⁸⁾. Se han descrito muchas pero la gran mayoría, raras. Las más frecuentes están relacionadas con la inflamación intestinal aunque algunas, como la colangitis esclerosante primaria, espondilitis anquilosante o uveítis puedan seguir un curso independiente de la actividad intestinal. Sin contar con el fallo de crecimiento, las más frecuentes son musculoesqueléticas (articulares, óseas), cutáneas, orales u oculares. Otras son consecuencia del daño intestinal por contigüidad (uropatía obstructiva, fístulas) o por malabsorción (hiperoxaluria, litiasis renal). Hay una fuerte base genética en las mismas, como lo demuestra la concordancia en gemelos, el predominio racial (en series americanas la raza negra parece tener mayor susceptibilidad) y, fundamentalmente, la asociación con los HLA, por ejemplo, HLA B27 con la espondilitis anquilosante, HLA B8/DR3 con la colangitis esclerosante. En modelos animales las manifestaciones extraintestinales sólo ocurren en presencia de bacterias intestinales (modelo de colitis en ratón transgénico HLA B27 y mutante para receptor de linfocitos T), lo que sugiere también el papel patogénico de la flora intestinal en las manifestaciones extradigestivas.

TABLA V. Manifestaciones extradigestivas en la enfermedad inflamatoria intestinal.**Relacionadas con la afectación digestiva****Articulares (25%)**

- Artropatía periférica* tipos 1 (pauciarticular) y 2 (poliarticular)
- Artropatía axial** : espondilitis anquilosante, sacroileítis

Oculares (2-6%)

- Periescleritis
- Uveítis*

Cutáneas (10-15%)

- Eritema nudoso*
- Pioderma gangrenoso**
- Otros (síndrome de Sweet, EC metastásica*)

Orales (5-20%)

- Estomatitis aftosa*
- Píostomatitis vegetans**
- Granulomatosis orofacial*

Hepáticas (<5%)

- Colangitis esclerosante primaria** (1,6-7,4% CU)
- Hepatitis autoinmune
- Hepatitis granulomatosa*
- Otras: esteatosis, colelitiasis*

Osteoporosis* (8-30%)**Fallo del crecimiento* (5-30%)****Complicaciones de la EII**

Litiasis renal*
 Uropatía obstructiva*
 Fístulas*
 Pancreatitis
 Cataratas
 Glaucoma
 Osteonecrosis
 Neuropatía
 Anemia, trombocitosis

Otras

Amiloidosis*
 Estados de hipercoagulabilidad
 Complicaciones pulmonares o cardíacas

* Más frecuentes en la EC. ** Más frecuentes en la CU.

Osteoporosis

La EII puede afectar a la maduración y mineralización ósea por diferentes razones: la actividad inflamatoria y el efecto negativo de las citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6...), el retraso puberal, la malnutrición, la malabsorción o ingesta reducida de nutrientes (vitamina D, calcio) y los tratamientos prolongados con corticoides⁽¹⁹⁾. Su prevalencia es variable (entre un 8 y 40%), mayor en la EC, sobre todo en casos de retraso del crecimiento, maduración sexual y bajo índice masa magra. Es algo más frecuente en varones. La variabilidad en los resultados se debe en parte a la dificultad de interpretación de los resultados de la densitometría ósea en los niños (estándares basados en huesos de adultos jóvenes sanos), que tienen huesos más pequeños, y en dife-

rentes estadios de maduración. Un importante pico de masa ósea se consigue en los años de la adolescencia con el desarrollo puberal. La pérdida de masa ósea puede predisponer a fracturas, sobre todo en la vida adulta. Este aspecto de la enfermedad, clínicamente silente en la mayoría de los casos, debe ser valorado siempre, sobre todo en casos de mal control de la enfermedad, con densitometrías seriadas, adecuado soporte nutricional y empleando terapias alternativas o ahorradoras de corticoides. Las terapias biológicas parecen tener un mejor impacto en este aspecto que los inmunomoduladores.

Fallo del crecimiento

Se presenta en un 15-40% de los niños con EII. Menos frecuente en la CU que en la EC. Aunque puede ser reversible con distintas terapias que controlen la inflamación, puede condicionar una pérdida de talla definitiva en un 15-30% de los pacientes. Su etiología es multifactorial: malnutrición (disminución de la ingesta, malabsorción, pérdidas incrementadas de nutrientes, aumento, requerimientos de energía), inflamación (influencia negativa de citoquinas), y el tratamiento con corticoides^(20,21). Los casos de EC más graves, con predominio de afectación del intestino delgado más que de afectación cólica exclusiva y los varones lo presentan con más frecuencia. Existen variantes genéticas que parecen predisponer a un mayor riesgo de fallo del crecimiento (polimorfismos del gen de la IL-6, polimorfismos de la región del promotor TNF). La malnutrición aumenta la resistencia periférica a la hormona del crecimiento y aumenta el IGFBP-1 (*insulin growth factor binding protein 1*), lo que condiciona un descenso de la forma activa libre de la GH o IGF-1 (*insulin growth factor 1*). Las citoquinas proinflamatorias tienen un efecto inhibitorio directo sobre el cartílago de crecimiento (TNF α), influyen negativamente en la nutrición (disminución de leptina, anorexia) y disminuyen por tanto los niveles de IGF-1. La IL-6 desciende directamente la IGF-1. La medición de la velocidad de crecimiento, la valoración del estadio puberal y el cálculo del *score z* cada 3 a 6 meses, forman parte del control específico pediátrico de la EII, individualizado en cada caso según la talla genética. La antropometría es un parámetro de valoración frecuente en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos con EII. Debe tenerse en cuenta su repercusión psicosocial (jóvenes adolescentes con aspecto de niños), la colaboración con endocrinólogos (posibles tratamientos específicos) y gastroenterólogos de adultos, en el momento del traspaso del paciente. La gravedad de la enfermedad parece un factor de riesgo más importante para el fallo de crecimiento que los corticoides, salvo en casos de exposición prolongada a los mismos. Los corticoides inhiben directamente las funciones de los condrocitos del cartílago de crecimiento. Existen recientes recomendaciones internacionales para el manejo del fallo del crecimiento en niños y adolescentes con EII⁽²¹⁾.

DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de EII es sospechar la posibilidad de su presencia. Una cuidadosa historia clínica y una detallada exploración física son indispensables

TABLA VI. Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Signo-Síntoma de presentación	Consideraciones diagnósticas
Dolor abdominal hipocondrio derecho	Infección (<i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>), adenitis mesentérica, divertículo de Meckel, quiste de ovario, apendicitis.
Dolor crónico periumbilical o epigástrico	Intestino irritable, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, enfermedad ulcerosa péptica
Rectorragia (sin diarrea)	Fisura, pólipos, divertículo de Meckel, úlcera rectal
Diarrea sanguinolenta (Disentería)	Infección (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> 157:H7, <i>Yersinia</i>), síndrome urémico-hemolítico, púrpura de Henoch-Schönlein, colitis por radiación, isquemia intestinal.
Diarrea acuosa	Intestino irritable, intolerancia a la lactosa, infección (<i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>), ingesta de sorbitol, laxantes
Enfermedad peri-rectal	Fisura anal, Infección (Estreptococo)
Retraso del crecimiento	Endocrinopatía
Artralgias	Infecciones, Enfermedades del colágeno
Anorexia, pérdida de peso	Anorexia nerviosa

junto con la realización coordinada de analíticas, endoscopia con toma de biopsias y diferentes técnicas de imagen, ya que no existe un método diagnóstico específico. Existen recomendaciones diagnósticas elaboradas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica (ESPGHAN)⁽²²⁾ y un consenso europeo basado en evidencia para el manejo de la UC⁽²³⁾ y EC en niños⁽²⁴⁾.

El diagnóstico diferencial de la EII debe realizarse con diversas enfermedades (Tabla VI) especialmente se deben excluir bacterias y parásitos que suelen causar infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E. coli* 0157:H7, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium* y *Giardia lamblia*, ya que pueden producir cuadros prolongados o lesiones endoscópicas parecidas a las de la EII. En el caso específico de la EC, es preciso descartar la presencia de tuberculosis intestinal, principalmente por el gran riesgo que implica administrar esteroides a pacientes con tuberculosis.

La historia clínica y todos los estudios disponibles permiten clasificar inicialmente al 90% de los casos. En el resto de los pacientes no es posible realizar el diagnóstico específico por lo que se catalogan como casos de colitis indeterminada (CI). Más del 50% de las CI eventualmente pueden ser reclasificadas como EC o CU. La importancia de definir a qué grupo pertenece, no sólo obedece intereses académicos, sino que es decisiva para fines pronósticos, de tratamiento y de prevención de complicaciones dadas las notables diferencias entre EC y CU⁽²⁵⁾.

Siempre debe realizarse una evaluación lo más completa posible para determinar la extensión y gravedad de la enfermedad así como identificar todas aquellas complicaciones que pueden existir desde etapas muy tempranas, como malnutrición, alteración del patrón de crecimiento, retraso de la maduración sexual y osteoporosis. Es obligatorio realizar una evaluación nutricional integral que incluya datos antropométricos, encuesta dietética de tres días o una semana, niveles serológicos de micronutrientes y oligoelementos como calcio, fósforo, magnesio y cinc, valoración de la maduración

sexual en pacientes adolescentes y, cuando sea posible, una densitometría ósea, estudio de composición corporal y medición del gasto energético en reposo.

Las alteraciones inespecíficas que se encuentran con mayor frecuencia en las pruebas de laboratorio incluyen anemia (70%), velocidad de eritrosedimentación aumentada (85%), hipoalbuminemia (70%), sangre en heces positiva (35%), trombocitosis (65%) y los leucocitos pueden estar normales o aumentados. Existe hipertransaminasemia en el 10% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial.

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Algunos reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y el orosomucoide, pueden encontrarse elevados, pero su especificidad es relativamente baja. En la actualidad existen marcadores inflamatorios con mayor especificidad, como la calprotectina y la lactoferrina fecal. La calprotectina fecal es una herramienta útil, no invasiva, y con un punto de corte de 30 mg/l presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% para discriminar entre pacientes con EC y pacientes con trastornos digestivos funcionales como el síndrome de colon irritable⁽²⁶⁾.

Los exámenes serológicos, como los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y los anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos perinucleares (pANCA), también pueden contribuir a establecer el diagnóstico. Su sensibilidad es limitada en ambas formas de EII (alrededor del 60%), pero su especificidad puede llegar hasta el 95%. Cuando se combinan ambos anticuerpos se mejora su precisión: un pANCA positivo con un ASCA negativo puede llegar a tener un 92% valor predictivo positivo para la CU, mientras que un ASCA positivo con un pANCA negativo un 96% de valor predictivo positivo para la EC⁽²⁷⁾.

Estudios de imagen

Los primeros estudios que deben realizarse son una placa simple de abdomen en dos posiciones y un tránsito intestinal con bario, ya que ambos pueden aportar información

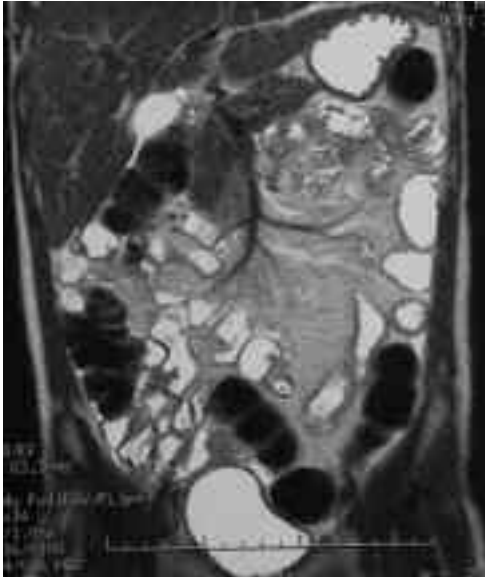


FIGURA 2.
RMN abdominal con contraste oral (manitol diluido). Enfermedad de Crohn. Corte coronal ponderado en T2: proliferación fibrograsa y afectación de asas de ileon proximal con pared engrosada.

importante que complemente los hallazgos clínicos y analíticos iniciales. El estudio baritado es especialmente útil para detectar la presencia de tramos con estenosis. Solo en casos seleccionados de CU o EC cólica, está indicado realizar un enema baritado.

La ecografía abdominal simple, cuando es realizada por ecografistas expertos, puede informar sobre situaciones de edema y fibrosis de la pared intestinal. Sin embargo, el ultrasonido con “doppler” permite medir la velocidad de flujo sanguíneo intestinal y parece tener mayor utilidad, especialmente en el seguimiento de los pacientes.

La tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal y la resonancia magnética nuclear (RMN) son exámenes que se realizan en casos seleccionados. Aunque no están indicadas como evaluaciones diagnósticas sistemáticas de primera elección⁽²⁷⁾, pueden indicarse en pacientes con complicaciones, enfermedad de Crohn estenosante o fistulizante especialmente la enfermedad perianal compleja. La enterografía con RNM, utilizando contraste oral (metilcelulosa o manitol diluido) es eficaz para valorar la afectación de la pared intestinal, sustituyendo al tránsito baritado y sin radiación, aunque tiene el inconveniente de la sedación o anestesia en niños pequeños (Fig. 2).

Endoscopia

La endoscopia con múltiple toma de biopsias sigue siendo el mejor método para realizar el diagnóstico y seguimiento de la EII. Aunque no hay hallazgos macroscópicos patognomónicos, existen datos muy característicos en cada una de ambas entidades. En la EC (Fig. 3) existe compromiso segmentario, la inflamación suele ser transmural, las úlceras tienden a ser longitudinales, hay eritema focal con úlceras aftoides y es frecuente la afectación del ileon terminal con ausencia de lesiones en el recto. El hallazgo más característico suele ser el patrón segmentario o en parches de la inflamación, alternando mucosa sana con mucosa afectada. En la CU (Fig. 4), suele haber compromiso continuo des-

de el recto en sentido ascendente, con mucosa de aspecto granular y erosiones. No existe enfermedad ileal ni perianal. Sin embargo, las ulceraciones iniciales pueden ser prácticamente iguales entre ambas formas de EII. Cuando existe CU o EC con participación colónica, la colonoscopia muestra la reacción inflamatoria de la mucosa cólica, con frecuencia edematosa y friable, con pérdida del patrón vascular y con lesiones ulcerosas y polipoideas. Por este motivo, cada día hay un mayor consenso en el hecho que en cualquier paciente con sospecha de EII se debe realizar una endoscopia oral junto con la colonoscopia como parte del abordaje diagnóstico inicial, especialmente en los casos en los que no es posible realizar la visualización del ileon terminal (Fig. 5).

Un estudio retrospectivo demuestra que la obtención de biopsias en el tracto digestivo superior permite confirmar el diagnóstico de EC en 20% de los casos que se hubieran diagnosticado como CU basados únicamente en la colonoscopia. Los hallazgos endoscópicos e histológicos positivos en intestino delgado y mucosa gástrica excluyen la CU y apoyan el diagnóstico de EC. Sin embargo existe evidencia de cambios histológicos en esófago y estómago en un porcentaje bajo de pacientes con CU. Cuando los hallazgos no permiten clasificar claramente la variedad de EII, se emite el diagnóstico de colitis indeterminada (CI).

La cápsula endoscópica (Given Imaging[®]) es una técnica relativamente reciente que permite la visualización de la mucosa del intestino delgado en toda su extensión. Es particularmente útil en la EC con patrón estenosante y en pacientes con un estado nutricional muy afectado en los que existe la sospecha de afectación yeyuno-ileal. El principal problema aparte de su coste, es que no es posible la obtención de biopsias para poder realizar la confirmación histopatológica. El tamaño de la cápsula además solo permite su utilización en niños mayores de 6-8 años⁽²⁸⁾.

Histología

Durante la endoscopia deben realizarse biopsias múltiples de la mucosa identificando cada zona e incluyendo tanto zonas lesionadas como respetadas, ya que la diligencia en este aspecto repercutirá en los hallazgos y en la fiabilidad diagnóstica. Las características histológicas sugestivas de CU son: disminución y distorsión de las criptas, aumento difuso e intenso del infiltrado celular de la lámina propia de la mucosa, plasmocitosis basal difusa e intensa depleción de mucina. La afectación es continua afectando predominantemente recto y colon. Típicamente se trata de una enfermedad del colon izquierdo, de tal modo que la proctitis (10%), la proctosigmoiditis (25%) y la colitis izquierda (25%) son las formas más frecuentes. La pancolitis se observa en 10-30% de los casos. En la EII pediátrica hay ausencia de lesiones en el recto con mayor frecuencia que en los adultos.

La EC se caracteriza por lesiones discontinuas y segmentarias, la inflamación es transmural, afectando todas las capas de la pared intestinal y es frecuente la presencia de granulomas epitelioides virtualmente diagnósticos si están bien

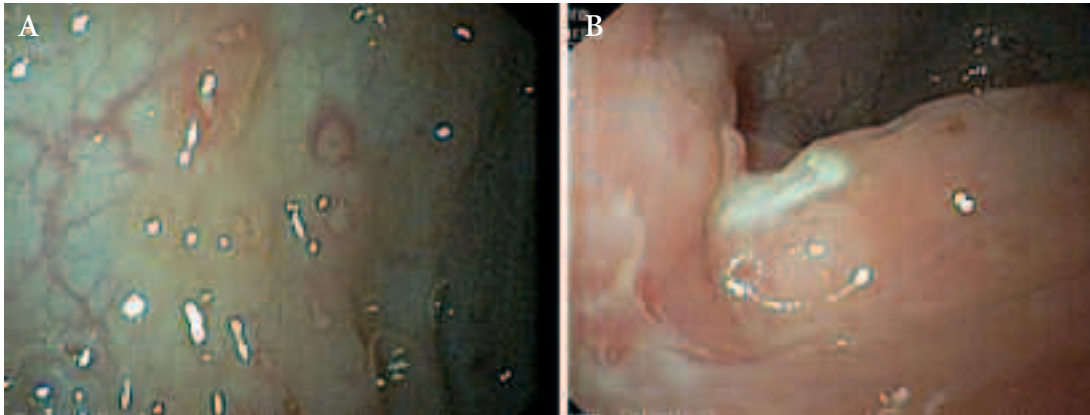


FIGURA 3. Colonoscopia en la enfermedad de Crohn. A) úlceras aftoides; y B) úlceras profundas irregulares con zonas respetadas de mucosa.

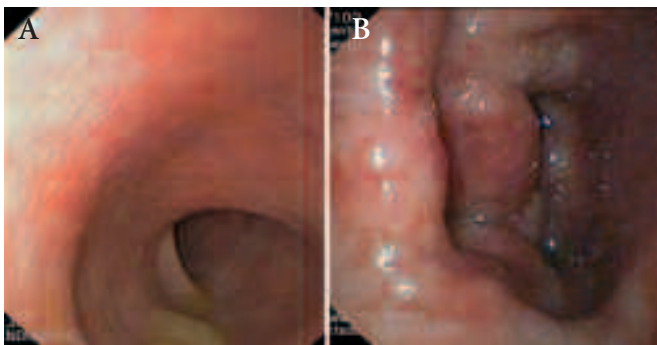


FIGURA 4. Colonoscopia en la colitis ulcerosa. A) eritema difuso y pérdida de patrón vascular; y B) aspecto granujiento, úlceras superficiales, hemorragia, afectación continua.



FIGURA 5. Estenosis pilórica por afectación gástrica de la enfermedad de Crohn, pared engrosada.

formados y no son necróticos ni caseificantes, a diferencia de los granulomas, que pueden encontrarse en la tuberculosis o enfermedades granulomatosas. Las criptas suelen estar dilatadas o ramificadas. Pueden existir células basales gigantes y un exceso de histiocitos en la lámina propia. Ocasionalmente puede existir depleción de mucina⁽²⁷⁾.

Técnicas de radioisótopos

El estudio de leucocitos marcados con indio 111 o tecnecio 99 (Tc^{99m} HMPAO) es útil para determinar las zonas con actividad inflamatoria durante las fases de actividad de la enfermedad pero no debe ser considerado como un estudio básico para el diagnóstico por su alto porcentaje de falsos negativos y por la incapacidad de demostrar con precisión la distribución de la enfermedad, en especial cuando afecta a la región ileal. Existen estudios que muestran unas sensibilidad y especificidad de la gammagrafía abdominal respecto a la biopsia intestinal del 100% y 89%, con un valor predictivo positivo del 92% y un valor predictivo negativo del 100%⁽²⁷⁾.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico capaz de curar las diferentes formas de EII, salvo la cirugía para la CU. En la mayoría de los casos es posible controlarla con fármacos capaces de frenar la actividad inflamatoria e inducir un estadio prolongado de remisión. Por tanto, el objetivo principal del tra-

tamiento es inducir y mantener un estado de remisión, prevenir las recaídas y evitar al máximo los efectos indeseables derivados del tratamiento.

No todos los fármacos controlan la enfermedad al mismo nivel. Las herramientas terapéuticas pueden dividirse en dos grupos de acuerdo a la fase en la que son utilizadas: por un lado, se encuentran todas las utilizadas para inducir la remisión (corticoesteroides, nutrición enteral, etc.) y, por el otro, todas aquellas que intentan mantener dicha remisión (inmunosupresores). En términos generales, los “inductores de la remisión” actúan sobre la parte más proximal de la cascada de activación inmunológica, que tiene efectos sobre la actividad citotóxica de los linfocitos T, sobre citoquinas pro-inflamatorias, como interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) y sobre moléculas reguladoras como el factor nuclear kappa B (NFκB). En contraste, los “agentes de mantenimiento” previenen la amplificación de la cascada inflamatoria, inhibiendo mediadores más distales e inespecíficos, como el factor activador plaquetario, prostaglandinas y leucotrienos. Algunos inmunosupresores y terapias biológicas tienen propiedades que les permiten ser útiles tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento (Tabla VII).

La historia natural de la EII ha propiciado el desarrollo de índices clínicos de actividad inflamatoria que se utilizan para el seguimiento de estos pacientes. En el caso de la EC, el índice pediátrico de actividad de la EC (PCDAI) es una

TABLA VII. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tratamiento	Enfermedad de Crohn		Colitis Ulcerosa	
	Inducción	Mantenimiento	Inducción	Mantenimiento
<i>Prednisona/prednisolona</i>	Formas graves	No	Todos los casos	No
<i>Budesonida</i>	Formas leves	No	Tópico	No
<i>Nutrición enteral</i>	Formas leves y moderadas	No	No	No
<i>5-ASA</i>	No	Posiblemente	Todos los casos	Todos los casos
<i>Antibióticos</i>	Perianal/proctitis Abscesos	NO	Reservoritis	NO
<i>AZA-6MP o MTX</i>	EC moderadas y graves	EC moderadas y graves	CU moderadas y graves	CU moderadas y graves
<i>Infliximab y otros biológicos</i>	EC moderadas y graves Refractaria Fistulizante	EC moderadas y graves EC Esteroide- dependiente o esteroide-resistente	Formas graves CU esteroide- dependiente o esteroide- resistente	Formas graves CU esteroide- dependiente o esteroide- resistente
<i>Ciclosporina</i>	Refractaria	NO	Refractaria Colitis fulminante	NO
<i>Tacrolimus</i>	Fístulas refractarias Perianal	NO	Refractaria Reservoritis	NO
<i>Cirugía</i>	Enfermedad refractaria	—	Curativa	—

5-ASA: 5 aminosalicílico. AZA: azatioprina. 6-MP: 6 mercaptopurina. MTX: metotrexato.
EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa.

puntuación que se obtiene con parámetros clínicos y biológicos, desarrollado para disponer de una forma más objetiva de establecer los períodos de remisión y de actividad de la enfermedad. En especialmente útil en las visitas de control, ya que, si bien no mantiene una buena correlación con el estado de la mucosa intestinal, tiene muy buena correlación con la actividad clínica y es, hasta el día de hoy, la manera más efectiva para detectar una recaída o la falla de un tratamiento para inducir la remisión⁽²⁹⁾. En el caso de la CU, ha sido validado recientemente un *score* de actividad pediátrico para medir la intensidad clínica y respuesta al tratamiento, que utiliza únicamente parámetros clínicos y no analíticos o endoscópicos: dolor abdominal, sangrado rectal, diarrea (consistencia, número, deposiciones nocturnas) y nivel de actividad del paciente. Ha mostrado una buena correlación con otros *scores* invasivos (Seo o Mayo *scores*) utilizados en el adulto⁽³⁰⁾.

El seguimiento de estos pacientes en fases de actividad debe realizarse cada semana, hasta inducir la remisión. Durante el mantenimiento es recomendable realizar visitas de control cada 10-12 semanas.

Es muy importante que los padres y los pacientes estén completamente involucrados en el tratamiento y ambos deben aprender a identificar los signos y síntomas guía que pueden indicar una recaída, los efectos adversos que pueden presentar algunos medicamentos y la gran importancia de la vigilancia nutricional, especialmente en la etapa previa a la pubertad.

Aminosalicilatos

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es ampliamente utilizado en la EII, sobre todo en la CU. Inicialmente en forma del pro-fármaco sulfasalazina (sulfapiridina + 5-ASA, unidas por un doble enlace AZO) y posteriormente en forma de fármacos con 5-ASA (mesalazina) unida a diversas moléculas vehiculadoras sin los posibles efectos secundarios de la sulfapiridina y que modifican la extensión de su zona de actuación. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B₄, que es un potente factor quimiotáctico y actúa preferentemente sobre el colon y parcialmente sobre el íleon terminal.

En la EC con actividad leve moderada su eficacia es escasamente superior al placebo y en el mantenimiento de la remisión puede ser útil para prevenir la recidiva postoperatoria. Suelen ser más efectivos en la CU donde se muestran útiles tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento. En el caso de la mesalazina, su efecto sobre la mucosa intestinal parece ser más efectivo al tener contacto directo con la zona afectada que al absorberse por vía sistémica, por lo que en los últimos años se han diseñado diferentes presentaciones enfocadas a optimizar el tratamiento tópico para las formas de de CU de afectación distal (supositorios, espuma o enemas). A pesar de la falta de evidencia científica, existe la tendencia generalizada de utilizar dosis altas de mesalazina oral (50-100 mg/kg/día).

Los niños parecen tolerar mejor los 5-ASA que la sulfasalazina, pero existe el inconveniente de la falta de preparados comerciales en forma de suspensión, por lo que puede ser problemático administrarlos en niños pequeños con dificultades para tragar pastillas. Existen formas granuladas con etilcelulosa que facilitan la ingesta en estos casos (Pentasa®, Salofalk®).

Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar efectos indeseables independientes de la dosis. Los más comunes son cefalea, náuseas, vómitos, *rash*, dispepsia y diarrea. Existen casos aislados que han descrito pancreatitis, hepatotoxicidad, nefritis intersticial y pericarditis. La SASP tiene una mayor incidencia de efectos indeseables (hasta 45%) relacionados principalmente por intolerancia a la sulfapiridina, como náusea, dispepsia, mialgias, artralgias y reacciones de hipersensibilidad.

Existe evidencia que sugiere que los 5-ASA pueden tener un efecto antineoplásico e incluso actuar como profilácticos en la prevención del cáncer colorectal en pacientes con EII. El mecanismo exacto no está del todo aclarado pero se conoce que es inhibiendo la cascada inflamatoria y las reacciones de crecimiento y proliferación celular. Los pacientes adultos con EII tratados con sulfasalazina o 5-ASA tienen del 30 al 50% menor riesgo de desarrollar cáncer colo-rectal, por lo que su papel actual en el tratamiento de mantenimiento de la EII no es únicamente por su modesto efecto anti-inflamatorio sino por su posible función como agente anti-carcinogénico. En la EII potencialmente de larga evolución, como la que se inicia en edades pediátricas, debe darse esta información para propiciar la adherencia al tratamiento, sobre todo en fases de actividad quiescente. Es importante tomar en cuenta que existen preparados de aplicación tópica en forma de supositorios, espumas o enemas para las variantes de afectación distal que constituyen una herramienta útil en el tratamiento de la EII pediátrica.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos en utilizarse ampliamente como tratamiento primario de la EII. Los mayormente utilizados son la prednisona y la metilprednisolona, que están disponibles para ser administrados por vía oral o intravenosa (acción sistémica) y la budesonida que en nuestro medio esta disponible en cápsulas y enemas (acción local). Los corticoesteroides sistémicos son muy efectivos para controlar la enfermedad activa, induciendo la remisión en un 60-90% de los casos. No son capaces de inducir una remisión histológica, por lo que no son útiles como terapia de mantenimiento. Independientemente de la localización de la enfermedad, son bastante efectivos en ambas formas de EII y suelen ser el tratamiento de primera elección en la CU.

El esquema más habitual para inducir la remisión es prednisona a dosis de 1 mg/kg/día (máximo, 50 mg/día) por cortos períodos de tiempo y con un descenso escalonado de la dosis. Eventualmente, hasta un 35% de los pacientes con EC pueden llegar a ser córtico-dependientes y un 20% córtico-resistentes. Su uso debe ser cuidadosamente evaluado de for-

ma individual por los efectos secundarios que pueden presentar, entre los que se encuentran: alteración del crecimiento, retención de líquidos, ganancia de peso, estrías abdominales, redistribución del tejido adiposo, hipertensión, alteración del metabolismo óseo, alteraciones dermatológicas (acné), hiperglicemia, cataratas subcapsulares, miopatías, pseudoartritis y alteraciones emocionales.

Los corticoesteroides clásicos están asociados a una mayor prevalencia de estos efectos indeseables que las nuevas formulaciones como la budesonida, que se utiliza a dosis estándar de 9 mg/día o de la espuma de hidrocortisona intrarrectal de aplicación tópica.

Antibióticos

Los antibióticos son útiles en algunas formas clínicas de la EII, porque pueden disminuir la inflamación crónica de la mucosa intestinal al disminuir la concentración luminal de las bacterias y modular la respuesta inmune mediada por células. El más utilizado hasta el momento actual es el metronidazol, aunque no existen estudios randomizados efectuados en niños. Parece ser más efectivo en la EC perianal, fistulizante y en la pouchitis que en las presentaciones ileocolónicas de la EC y en la CU en general. Sus efectos indeseables incluyen náuseas, sabor metálico, vómitos, cefaleas, glotitis, urticaria, ardor uretral o vaginal y dispepsia, que pueden presentarse hasta en el 90% de los pacientes. El efecto adverso más significativo se presenta con la administración prolongada: neuropatía periférica caracterizada por parestias en las extremidades hasta en un 50% de los casos. Este efecto es dependiente de la dosis y por lo general aparece después de seis meses de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos revierten al suspender la medicación, con excepción de la neuropatía, que con relativa frecuencia es irreversible.

Otro antibiótico utilizado ampliamente en pacientes con EC perianal es la ciprofloxacina. Aunque parece ser bastante bien tolerada, su eficacia no ha sido estudiada en niños y su seguridad es cuestionable por el riesgo de presentar alteraciones a nivel articular. Tanto el metronidazol como la ciprofloxacina se utilizan a dosis de 20 mg/kg/día.

Inmunomoduladores

Tiopurinas

Las tiopurinas azatioprina (AZA) y su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) se han utilizado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de pacientes córtico-dependientes y córtico-resistentes. Ambas son los inmunomoduladores más empleados en la actualidad y tienen una seguridad y eficacia similares. Tradicionalmente la AZA es más utilizada en Europa y la 6-MP en América. La AZA es rápidamente absorbida y convertida en 6-MP para sufrir una transformación intracelular en su metabolito activo, la 6-tioguanina (6-TGN). La eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento. Las indicaciones aceptadas internacionalmente para su uso son: EC fistulizante, córtico-dependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII. Las indicaciones aún debatidas por la

falta de evidencia científica son: prevención de la recurrencia post-quirúrgica en la EC, tratamiento de la EC en conjunto con agentes biológicos y tratamiento de la EII corticorresistente. Algunos autores defienden su potencial utilidad en niños con EC perianal. En términos generales, la evidencia científica sobre el papel de la AZA/6-MP en la CU es más limitada que en la EC.

Es posible que la administración temprana de AZA/6-MP esté asociada con una mejor evolución de la EII: mejor patrón de crecimiento, menor número de recaídas, menos complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía⁽³¹⁾. Se precisan más estudios que confirmen estas observaciones y que por medio de algún tipo de marcadores se pueda identificar a aquellos pacientes que serían candidatos a este tipo de terapia precoz con inmunomoduladores antes de recomendar de forma rutinaria su empleo, sin embargo, actualmente algunos centros sugieren tratar de forma rutinaria a los pacientes con EC y pancolitis moderada/ grave con nutrición enteral exclusiva y AZA desde el inicio⁽³²⁾.

En años recientes se ha podido comprender mejor el mecanismo de la acción inmunosupresora de la AZA. El metabolito 6-tioguanina-trifosfato (6-tio-GTP) inhibe a las moléculas co-estimuladoras de CD28 Rac1 y Rac2, bloqueando el intercambio de la proteína Vav1, lo que a su vez desencadena la apoptosis de las células T. En síntesis, el efecto inmunosupresor de la AZA se produce al bloquear la ruta de señalización Vav-Rac. Eventualmente será posible generar "mini-moléculas" análogas al 6-tio-GTP que bloqueen Rac 1 y Rac 2 con mayor afinidad y por lo tanto sean capaces de inducir una inmunosupresión más rápida y eficiente que la AZA.

La dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la dosis de 6-MP es de 1,5 mg/kg/día. Es importante realizar una estrecha monitorización con hematimetría completa y pruebas funcionales hepáticas especialmente durante los primeros meses del tratamiento. La AZA produce cambios en el volumen corpuscular medio (VCM) que guardan una estrecha correlación con la concentración intraeritrocitaria de 6-TGN. Este efecto, se aprecia desde el tercer mes de tratamiento y se estabiliza después del sexto mes. Es poco probable que la determinación del VCM sea realmente útil para monitorizar la dosis de AZA, ya que existe una amplia variación interindividual y porque además la EII produce *per se* ferropenia y déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂, pudiendo ocasionar un artefacto en el valor del VCM⁽³³⁾.

La leucopenia tampoco constituye un marcador fiable de la respuesta y su utilidad para monitorizar la efectividad del tratamiento con tiopurinas es bastante cuestionable. Su utilidad real es para identificar la mielosupresión que puede producirse en un 2-5% de pacientes, en cuyo caso debe reducirse la dosis y, en caso de persistir, suspenderla por completo.

La farmacocinética de la AZA está sujeta a una importante variabilidad interindividual que se debe a un polimorfismo genético de la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT). Existen dos estrategias para identificar a los pacientes con deficiencia de TMPT, una es medir la actividad de la enzima en los eritrocitos y la otra es determinar las diver-

sas mutaciones presentes en el ADN celular. Los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad tienen un riesgo aumentado de mielotoxicidad. El grado de déficit de actividad de la TMPT guarda relación con el período transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de los efectos adversos hematológicos, por lo que el período de latencia es de aproximadamente seis semanas en los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad mientras que es más prolongado en los heterocigotos y más aún en los homocigotos para el alelo de normal o de alta actividad que por dicha razón deben recibir dosis elevadas. Por el contrario, aquellos pacientes con genotipo heterocigoto o con actividad intermedia de la TMPT se debe reducir la dosis inicial al 50% y en aquellos pacientes con genotipo o fenotipo homocigoto de baja actividad se debe contraindicar el empleo de AZA/6-MP. Aunque es recomendable, la monitorización de rutina no se realiza en todos los centros de forma obligatoria, realizándose una dosificación estándar vigilando los posibles efectos adversos⁽³³⁾.

Los efectos adversos se pueden dividir en dos grupos: alérgicos y no alérgicos. Los primeros por lo general aparecen en el primer mes de tratamiento e incluyen pancreatitis, fiebre, exantema, artralgias, malestar general, náuseas, diarrea y hepatitis. Estas reacciones son mediadas inmunológicamente y son dependientes de la dosis administrada. Los no alérgicos son dependientes de la dosis y se correlacionan con los niveles de 6-TGN. Suelen ocurrir tardíamente, después de meses o años de tratamiento como consecuencia de la acumulación intraeritrocitaria de metabolitos e incluyen leucopenia, trombocitopenia, infecciones y, en pacientes adultos, neoplasias. Hasta el momento actual no se ha descrito el desarrollo de neoplasias en pacientes pediátricos con EII tratados con AZA/6-MP.

Inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina y el tacrolimus, ampliamente utilizados en trasplantes, bloquean el receptor de la IL-2 mediante la inhibición de la calcineurina y modulan la respuesta inflamatoria celular. La ciclosporina se indica en pacientes con EII refractaria al tratamiento convencional. Parece ser más efectiva en las formas graves de CU que en la EC, donde es especialmente útil en las fistulas refractarias. Puede ser utilizada por vía intravenosa para inducir a la remisión o por vía oral durante períodos breves durante la fase temprana del mantenimiento de la remisión. En la CU grave refractaria a corticosteroides puede evitar o retrasar la colectomía. Existen estudios que muestran hasta un 80% de efectividad para inducir la remisión dentro de las 2-3 primeras semanas de tratamiento. La dosis inicial por vía intravenosa es de 2-4 mg/kg/día durante 7-10 días, ajustando la dosis por medio de la medición de niveles séricos cada 48 horas. El cambio a la vía oral se hace posteriormente, con una dosis inicial de 8 mg/kg/día en dos tomas por espacio de 1 a 3 meses. Se debe realizar una estrecha monitorización semanal durante el primer mes y mensual a partir de entonces. Los posibles efectos adversos son hipertricosis (en el 50% de los pacientes), neurotoxicidad (parestiasias en el 20% de los pacientes),

nefrotoxicidad y riesgo de infecciones oportunistas graves. Además puede ser hepatotóxica y hasta un 30% de los pacientes pueden presentar colestasis. Por lo general estos efectos son reversibles al suspender la medicación⁽³²⁾.

El tacrolimus es un antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis* que causa una inhibición de la actividad de la fosfatasa de la calcineurina impidiendo la generación del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT), una proteína que inicia la transcripción de los genes de citocinas. La producción de IL-2 es inhibida y en consecuencia la proliferación de células T, la expansión clonal y la producción de citocinas pro-inflamatorias. Se puede emplear en ambas formas de la EII. Su principal indicación es la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6-MP, utilizándose de forma tópica. En la CU resistente a corticoides, el tacrolimus por vía oral puede ser una alternativa a la ciclosporina IV. Sus efectos indeseables más comunes son: nefrotoxicidad (aumento de la creatinina sérica), parestesias, hipertensión arterial e infecciones oportunistas, entre otras. Existe escasa experiencia disponible sobre su eficacia tanto en niños como en adultos por lo que su uso queda restringido para casos graves⁽³²⁾.

Terapias biológicas

Los ensayos clínicos sólo han demostrado la efectividad de los agentes biológicos que inhiben el factor de necrosis tumoral y las moléculas de adhesión $\alpha 4$ integrina y $\alpha 4\beta 7$ integrina tanto en adultos como en niños, aunque existen muchos otros agentes biológicos actualmente en diferentes fases de investigación.

Infliximab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano quimérico anti-factor alfa de necrosis tumoral (TNF α), citoquina que juega un papel protagonista en el mecanismo de inflamación tisular de la EII. Está indicado tanto en EC como en CU en los casos refractarios al tratamiento convencional, en ocasiones como último recurso antes de indicar el tratamiento quirúrgico. Es muy efectivo para inducir la remisión tanto clínica como histológica después de tres infusiones intravenosas (75-95%). Los niños que debutan a una menor edad tienen una mayor oportunidad de tener una remisión más prolongada con el infliximab. En términos generales, los niños con EC de corta evolución responden significativamente mejor al infliximab que aquellos niños con EC de larga evolución, lo cual parece sugerir que fármacos biológicos de esta categoría posiblemente deberían utilizarse desde fases tempranas en el tratamiento. Se puede utilizar como terapia de mantenimiento con infusiones cada 8 semanas con resultados prometedores aunque los estudios que pueden demostrar su seguridad y efectividad a largo plazo en niños están en fase de elaboración⁽³⁴⁾. En ocasiones existe pérdida de eficacia por la presencia de anticuerpos antiinfluximab (ATI), que obligan a aumentar la dosis (10 mg/kg) o su frecuencia (mensual). El uso concomitante de tiopurinas o el empleo de corticoides antes de cada infusión puede disminuir la frecuencia de anticuerpos. La dosis recomendada de infliximab

es 5 mg/kg por infusión intravenosa en 250 ml de solución salina para pasar en dos horas a una velocidad de 2 ml/min o también se puede utilizar un esquema "en escalera" comenzando con una infusión continua a 10 ml/h y doblando la dosis cada 15 minutos hasta llegar a 250 ml/h. Se deben monitorizar los signos vitales cada 15 minutos durante la infusión y cada 30 minutos durante las siguientes 4 horas después de concluir la infusión.

La mayoría de las reacciones adversas graves suelen aparecer con mayor probabilidad a partir de la segunda infusión y abarcan desde reacciones locales relacionadas con la infusión hasta reacciones sistémicas anafilactoides y complicaciones infecciosas que pueden presentarse en el 5 al 30% de los pacientes. Para prevenir los efectos adversos, antes de iniciar la infusión se pueden administrar 25-50 mg de difenhidramina por vía oral/IV y/o paracetamol 10 mg/kg por vía oral. Se han descrito reactivaciones de enfermedades infecciosas durante el tratamiento con terapias biológicas, especialmente la tuberculosis y hepatitis B, motivo por el cual es obligatorio descartarlas antes de iniciar el tratamiento.

Otros agentes biológicos que se han utilizado en niños de forma anecdótica y en casos seleccionados son el adalimumab, certolizumab pegol, oncept y daclizumab, entre otros, sin embargo se trata de casos aislados más que de ensayos controlados y los resultados son contradictorios. El único agente biológico autorizado para uso en niños con EII a nivel mundial sigue siendo el infliximab.

Tratamiento nutricional

Las principales metas terapéuticas del soporte nutricional incluyen la corrección de las deficiencias de micro y macronutrientes, suministrar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, la recuperación del crecimiento y la maduración sexual normal. El tratamiento con dietas elementales en la enfermedad de Crohn ha sido utilizado desde hace más de tres décadas, sin embargo no se utilizaba como un tratamiento primario sino como una terapia de apoyo para corregir el estado de malnutrición crónica en la que se encontraban muchos de estos pacientes.

La posibilidad de utilizar la nutrición enteral como modalidad primaria de tratamiento se derivó de una observación casual a principios de los años 1970. A finales de los años 1980 se llevó a cabo el primer estudio piloto en niños demostrando que el tratamiento nutricional era igualmente efectivo para inducir un estado de remisión que los esteroides pero con la gran ventaja de carecer de los efectos adversos de estos últimos. Posteriormente, otros estudios demostraron que la mejoría de los pacientes no ocurría sólo a nivel de parámetros clínicos y analíticos, sino que la nutrición enteral exclusiva durante ocho semanas producía una mejoría endoscópica e histológica. Adicionalmente existía una reducción en la producción de citocinas (interleucina 2 e interferón gamma) por los linfocitos de la lámina propia.

El tratamiento nutricional con una fórmula polimérica exclusiva durante 6-8 semanas es tan efectivo en los niños con EC como los esteroides para inducir la remisión, pero

con la gran ventaja de carecer de los efectos adversos de estos últimos. Los diferentes estudios disponibles en la literatura confieren una efectividad del 53 al 82% a la NE para inducir un estado de remisión. El tratamiento con NE exclusiva parece ser más efectivo en niños y adolescentes que en adultos. Los niños pequeños tienen mejor apego al tratamiento que los adolescentes⁽³⁵⁾.

Todavía no se conoce si la administración de estas fórmulas durante un mayor período de tiempo después de alcanzar un estado de remisión podría ser de utilidad para disminuir la frecuencia de las recaídas, aunque algunos estudios piloto han arrojado resultados prometedores.

Existe una fórmula polimérica disponible en el mercado con la que se han realizado estudios clínicos relevantes en la que la citoquina anti-inflamatoria TGF- β 2 no se ha eliminado en la fabricación y que parece tener buenos resultados en pacientes con EC ileocolónica. La fórmula es capaz de inducir una remisión completa histológica y endoscópica además de disminuir las interleucinas 1B y 8. En un principio se pensaba que la mejoría clínica era producto de la mejoría en el estado nutricional, pero evidencia reciente señala que la mejoría en parámetros inflamatorios como VSG, IL-6, PCR e IGF-1 se producen desde la primera semana, antes que se aprecien mejorías en el estado nutricional, muy posiblemente producto del efecto anti-inflamatorio de la NE⁽³⁶⁾.

El mecanismo por el cual la NE induce la mejoría de la mucosa intestinal y de la situación clínica en general en pacientes con EC ha sido objeto de diversas hipótesis. Todo parece indicar que los responsables directos son el reposo intestinal junto con la adaptación intestinal y la modulación inmunológica. Indistintamente, las fórmulas poliméricas, elementales y semi-elementales, han sido utilizadas con similar seguridad y eficacia. Sin embargo, la evidencia parece indicar que las fórmulas poliméricas son similares a las fórmulas elementales en cuanto a su capacidad para inducir la remisión, pero las primeras son superiores en cuanto a la corrección de las alteraciones en el estado nutricional⁽³⁷⁾.

No todos los pacientes son candidatos idóneos para recibir nutrición enteral exclusiva. Los pacientes con afectación gastroduodenal, con enfermedad perianal o manifestaciones extradigestivas graves no son candidatos. Los pacientes con afectación cólica extensa sin afectación ileal responden peor. Existen factores que deben ser tomados en cuenta antes de intentar utilizarla para inducir la remisión inicial en la EC. Aunque en etapas iniciales se utilizaban dietas elementales que por su sabor tenían que ser administradas por sonda nasogástrica y esto se asociaba con una peor calidad de vida de los pacientes, en la actualidad esta práctica pertenece al pasado, sólo se utiliza en casos seleccionados. Las nuevas fórmulas poliméricas permiten alcanzar el volumen deseado por vía oral y sólo es necesaria la utilización de sonda en menos del 10% de los pacientes.

Existen esquemas que proponen seis semanas de tratamiento exclusivo en vez de ocho. Aunque no existe un consenso, la mayoría de los autores parecen estar de acuerdo en que la reintroducción alimentaria debe ser gradual y el volumen de ingesta diario de la fórmula enteral debe dismi-

nuirse a lo largo de tres o cuatro semanas. Algunos autores insisten en continuar el tratamiento a manera de suplementación nutricional proporcionando un 20-25% de la ingesta diaria recomendada aunque no existen estudios actualmente que permitan hacer esta recomendación.

Tratamiento quirúrgico

En la CU, la cirugía es curativa y se debe recurrir a ella de forma electiva en casos de brotes graves refractarios al tratamiento médico o cuando no sea posible lograr una adecuada calidad de vida con el tratamiento médico. La técnica quirúrgica de elección es la proctocolectomía y anastomosis ileo-rectal baja con reservorio, permitiendo en general una continencia anal satisfactoria y evitando el trauma de la ileostomía definitiva.

La cirugía no es una solución definitiva para la EC y debe ser reservada únicamente para las situaciones refractarias al tratamiento médico. Las indicaciones de cirugía incluyen enfermedad fibroestenotante, enfermedad perianal, fístulas internas sintomáticas, enfermedad segmentaria refractaria a tratamiento médico, hemorragia, megacolon tóxico y perforación. El retraso del crecimiento puede hacerla necesaria en ocasiones, si el segmento intestinal afecto es corto. Si la afectación es extensa, la resección puede empeorar aún más el pronóstico de talla. Las estenosis graves pueden ser resueltas con éxito mediante la estenosisplastia (estricturiplastia de heineke-Mikulicz), técnica no amputante, que permite evitar las complicaciones mecánicas sin acortar el intestino.

Nuevas terapias

En los últimos años han surgido muchas nuevas terapias enfocadas a intentar alterar o modificar la respuesta inmunológica anormal y, consecuentemente, controlar la inflamación que se produce en ambas formas de EII. El uso de medicina complementaria alternativa (CAM) cada día es más prevalente en pacientes pediátricos con EII. Hasta el 70-80% de los pacientes refieren utilizar algún tipo de medicina alternativa. Los probióticos son los agentes utilizados con mayor frecuencia (78%), seguidos de los aceites de pescado (56%). Curiosamente, la mayoría de los pacientes no lo refieren a su médico y la mayoría de los médicos tratantes no preguntan a los pacientes si consumen rutinariamente algún tipo de CAM, por lo que el uso de estas formas de tratamiento debe ser contemplado al realizar la historia clínica.

Probióticos

Los probióticos pueden alterar la flora bacteriana intestinal por medio de interacciones competitivas con la flora indígena, producción de metabolitos con efecto antimicrobiano y modulación de la respuesta local inmune. *El Lactococcus lactis* modificado genéticamente se ha utilizado para producir la citoquina anti-inflamatoria IL-10 en ratones con modelos de colitis. Aunque los resultados del tratamiento con probióticos en la CU y la pouchitis son prometedores, su seguridad y eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la EII todavía necesitan ser objeto de más estudios, por lo que no se recomienda su uso rutinario⁽³⁸⁾.

Aceites de pescado

El uso de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga en el tratamiento de la EC y la CU ha sido objeto de múltiples investigaciones en los últimos años y los resultados obtenidos continúan siendo controvertidos. Es posible que la conocida actividad anti-inflamatoria de los ácidos grasos omega en los aceites de pescado pudiera tener algún tipo de beneficio en el mantenimiento de los pacientes, alargando los períodos de remisión pero son necesarios más estudios. Recientemente se ha reportado la capacidad del ácido linoleico conjugado (CLA) para atenuar la inflamación a través de un mecanismo dependiente del receptor gamma activado de proliferadores de peroxisomas (PPAR-gamma) por lo que es posible que en los próximos años se inicien ensayos clínicos con este tipo de proliferadores.

PRONÓSTICO

La historia natural de la EII es la de un proceso crónico, evolutivo, con periodos de actividad inflamatoria y fases de remisión donde la enfermedad permanece latente sin síntomas ni alteraciones de ningún tipo. El pronóstico de la CU es en general más favorable que el de la EC, ya que es más frecuente poder controlar los brotes con tratamiento médico y, cuando no es posible, la cirugía resuelve definitivamente la enfermedad. El pronóstico de la EC de comienzo en la infancia puede variar mucho de un paciente a otro y está en función de la respuesta del niño para mantenerse en remisión. La actividad inflamatoria intestinal es la responsable de los síntomas y signos y también de la alteración del desarrollo que puede condicionar el pronóstico final de la talla del paciente. En general, el tratamiento quirúrgico no resuelve el problema en la EC, ya que un 60% de los pacientes operados deberán ser reintervenidos. El riesgo de repetidas intervenciones quirúrgicas es desarrollar un síndrome de intestino corto⁽³⁹⁾.

Los estudios realizados a la fecha para determinar el pronóstico de la EII a largo plazo en niños y adolescentes son bastante limitados. Algunos de estos trabajos reportan que entre 5 y 10 años después del diagnóstico inicial, hasta un 30% de los pacientes requieren cirugía, la mayoría tienen síntomas gastrointestinales, pero únicamente en un 15% interfieren con la actividad diaria, alrededor de otro 15% tienen una remisión clínica completa durante 5 años seguidos o más, y aproximadamente la mitad refieren una mejoría clínica durante el seguimiento. La aparición de neoplasias relacionadas con la enfermedad y/o tratamientos en niños y adolescentes es extremadamente baja^(39,40).

La transición de los pacientes desde un servicio de pediatría a un servicio de gastroenterología de adultos debe ser un proceso gradual y es muy importante que se haga de forma correcta para mantener una buena adherencia al tratamiento y una buena calidad de vida del paciente⁽⁴¹⁾. Habitualmente, en los servicios pediátricos, los pacientes acuden a sus visitas de control acompañados de sus padres, existiendo en la mayoría de los casos una larga y profunda relación entre la familia y el pediatra. Los especialistas de adultos son responsables de abordar temas como el pronóstico a largo plazo,

embarazo o cáncer. Por estos motivos, lo ideal es que exista una etapa de transición para los adolescentes con EII durante la cual sean valorados por ambos especialistas simultáneamente⁽⁴²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1550-60.
2. Mamula P, Markowitz J E, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 967-95.
3. Bousvaros A, Silvestre F, Kugathasan S, Szegedy E, Fiochi C, Colletti R, et al. Members of the Pediatric IBD Study Groups. Challenges in Pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 885-913.
4. Silverberg M K, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C N, Brant S T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(Suppl A); 5A-36A.
5. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*. 2001;357:1093-4.
6. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. J Inflammatory bowel disease in Sweden 1984-1995. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 259-264.
7. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. epidemiological and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003; 143: 525-31.
8. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007; 369: 1627-1640.
9. Kugathasan S, Amre D. Inflammatory bowel disease – Environmental modification and genetic determinants. *Pediatr Clin North Am*. 2006; 56: 72-749.
10. Baron S, Turk D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005; 54: 357-363.
11. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2820-2831.
12. Henckaerts L, Vermiere S. Genética de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassul MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ª ed. Madrid: Arán ediciones, SL; 2007. p.59-73.
13. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 426-432.
14. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 2007; 448: 427-434.
15. McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*. 2007; 56: 1333-6.
16. Garrett WS, Graham ML, Punit S, Lugo-Vilarino G, Mazmanian SK, Ito S, et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell*. 2007; 131: 33-45.

17. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 995-1000.
18. Jose FA, Herman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 124-133.
19. Silvester FA. IBD and skeletal health: children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 1020-3.
20. Walters TD, Griffiths AM. Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. En: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Eds. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. New York: Springer ed.; 2008. p.103-114.
21. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Feb 11 (e-published ahead of print).
22. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(1): 1-7.
23. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A et al for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J of Crohn's and Colitis*. 2008; 2: 63-92.
24. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006; 55(suppl1): i36-i58.
25. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the NASPGHAN and the CCF. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 653-674.
26. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 669-673.
27. Hugot JP, Bellaiche M. Inflammatory bowel disease: the paediatric gastroenterologist's perspective. *Pediatr Radiol*. 2007; 37: 1065-70.
28. Matary W. Wireless capsule endoscopy: indications, limitations, and future challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan; 46: 4-12.
29. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12: 439-47.
30. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423-32.
31. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; Feb 27 (published ahead of print).
32. Fuentes D, Torrente F, Heuschkel R. Uso precoz de los inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal pediátrica. *Enf Infl Intest al día*. 2007; 6: 111-20.
33. Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 913-21.
34. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar; 132: 863-73.
35. Medina E, Urruzuno P, Manzanares J. Tratamiento con nutrición enteral de la enfermedad de Crohn en el niño. *Enf Infl Intest al día*. 2007; 6: 105-10.
36. Afzal NA, Van der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 167-72.
37. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 293-307.
38. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66: 307-15.
39. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH et al. Clinical course in Crohn's disease: result of a five year population-based follow up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42: 602-10.
40. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold O, Schulz T et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based study (the IBSEN study) *Scand K Gastroenterol*. 2006; 12: 543-50.
41. Désir B, Seidman EG. Transitioning the pediatric IBD patient to the adult care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17: 197-212.
42. Perrin JM, Kuhlthau K, Chughtai A, Romm D, Kirschner BS, Ferry GD et al. Measuring quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease: psychometric and clinical characteristics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(2): 164-171.

3.2.12 Síndrome de intestino corto

E. Aznal Sainz, F. Sánchez-Valverde

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto (SIC) es el resultado de la pérdida congénita (atresia intestinal) o adquirida, de gran parte del intestino delgado. Las causas más frecuentes de resección intestinal en la infancia son patologías como la trombosis arterial o venosa, los vólvulos intestinales, la enterocolitis necrosante o la enfermedad de Crohn. Su clínica consiste en malabsorción de nutrientes y electrólitos, junto con esteatorrea y diarrea, que dificultan el desarrollo ponderoestatural. Las consecuencias de las resecciones extensas del intestino delgado son deficiencias nutricionales, hipersecreción de ácido gástrico, nefrolitiasis, coleditiasis y acidosis láctica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de fallo intestinal permanente ha sido estimada en 2 casos por millón de población. Wales y colaboradores publicaron en el año 2004 la incidencia de SIC neonatal en el estado de Ontario, Canadá, siendo de 22,1 sobre 1.000 admisiones en terapia intensiva, o bien 24,5 por 100.000 recién nacidos vivos. La primera causa en el niño es el intestino corto. Si bien se han descrito casos de intestino corto congénito, la causa principal es secundaria a resecciones quirúrgicas y, en la mayoría de los casos, de presentación neonatal^(1,2). La morbilidad y mortalidad del trasplante intestinal obliga a ser cautos al indicarlo en los niños dependientes de alimentación parenteral. En los últimos años se ha registrado un aumento del número de pacientes con intestino corto, debido a los diagnósticos más precoces de las entidades causantes de la resección intestinal (enterocolitis necrotizante, atresia intestinal, gastrosquisis...) y a las mejores técnicas quirúrgicas, anestésicas y de cuidados postoperatorios. La supervivencia tras una resección intestinal extensa en el período neonatal ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años, 56% en 1972 y 95% en la década de 1990. Este aumento está relacionado con los progresos en la cirugía neonatal, el desarrollo de la nutrición parenteral (NP) y el mayor conocimiento de sus complicaciones (infecciones de catéteres, enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral, alteraciones metabólicas, etc.)⁽³⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de intestino corto produce malabsorción y malnutrición como consecuencia de la pérdida congénita o postnatal de parte del intestino delgado, generalmente por su resección en período neonatal. Precisa una nutrición

parenteral prolongada para evitar malnutrición y, posteriormente alimentación enteral con fórmulas especiales. La afectación no es siempre permanente, ya que el intestino tiene capacidad de crecimiento adaptativo al aumentar el tamaño de las vellosidades y la superficie del intestino delgado⁽⁴⁾.

Como consecuencia de la adaptación gradual, el curso clínico de un paciente al que se ha practicado una resección intestinal masiva pasa por diversas etapas. Se identifican tres fases clínicas:

- **La fase I o fase aguda** es un período de pérdida de líquidos y electrólitos a causa de una diarrea masiva; dura 1-2 semanas. En esta fase la alimentación se realiza únicamente por vía parenteral. La intensidad de la diarrea disminuye en 13 meses. La hiperplasia de células parietales, la hipergastrinemia y la consiguiente hipersecreción de ácido gástrico alteran el pH duodenal e inactivan la lipasa pancreática, contribuyendo a producir la esteatorrea.
- **La fase II es un período de adaptación** que dura aproximadamente 1-2 años y en el que se requieren aportes nutricionales parenterales y enterales. Es en esta fase cuando ocasionalmente se inicia la alimentación oral.
- **En fase III o de mantenimiento** se alcanza la adaptación máxima^(4,5).

Entre las consecuencias inmediatas de una resección se debe considerar: la reducción de la superficie absorbente. Varía, según la longitud, la localización y la conservación o no de la válvula ileocecal. Se consideran resecciones masivas las que superan el 75% del intestino delgado, aunque pueden existir complicaciones graves con resecciones menores. Las consecuencias son también diferentes según la localización.

Adaptación fisiológica del intestino después de una resección masiva

Las modificaciones compensadoras que se producen después de la resección afectan a todas las capas de la pared intestinal, dando lugar a una dilatación, alargamiento y engrosamiento del intestino delgado. Se produce un aumento de células en la zona proliferativa de las criptas; estas células migran rápidamente hacia las vellosidades que se hiperplásian con un incremento paralelo en la producción de enzimas del borde ciliado. Se produce un aumento de la masa mucosa. Hay un aumento de la altura de las vellosidades, la profundidad de las criptas y el grosor de las capas musculares. Así pues, la vellosidad, unidad funcional de la mucosa, presenta una hipertrofia motivada por una hiperplasia a nivel celular, aunque el número total de unidades funciona-

les se mantiene constante⁽⁶⁾. A pesar de que los índices de absorción de los diversos nutrientes están aumentados por una unidad de longitud del intestino, se mantienen inalterados si se expresan en términos de peso de contenido proteico o peso de mucosa. La adaptación funcional a la resección se realiza con un mayor número de células epiteliales, cuya capacidad de absorción individual no está incrementada. De hecho, las células epiteliales individuales pueden presentar una disminución de la actividad de disacaridasa y de transporte, ya que se trata de células más pequeñas y menos maduras. La respuesta de adaptación requiere con frecuencia más de un año para alcanzar su efecto máximo. El colon sufre también una dilatación, alargamiento y proliferación de mucosa de carácter adaptativo, que dan lugar a una mayor capacidad de absorción y de reservorio^(4,6).

Una adaptación constante que exponga al intestino distal a una mayor carga de nutrientes produce una hiperplasia de este segmento. Numerosos estudios han involucrado en este fenómeno al efecto directo de sustratos como ácidos grasos, azúcares y proteínas en la mucosa. Sin embargo, la teoría de los nutrientes intraluminales no explica la hiperplasia que se produce después de una extirpación ileal, la adaptación del íleon después de una colectomía subtotal ni el agrandamiento de las vellosidades distal a los segmentos de atresia en el recién nacido. Deben intervenir, pues, otros factores adicionales, que se han demostrado aumentados tras resecciones intestinales como se puede observar en la tabla I, donde se enumeran diversos factores que pueden estar implicados^(1,7).

TRATAMIENTO

Debe ser individualizado y atendiendo a la patología de base, a la extensión y localización de la resección, a la presencia o ausencia de válvula ileocecal y al estado anatómico y funcional del colon.

Tratamiento nutricional

Nutrición parenteral (NP): en la fase inicial, o fase aguda, tras una resección intestinal masiva, es necesario un aporte de cantidades considerables de líquidos, sodio, potasio, magnesio y otros electrolitos y oligoelementos. En estas primeras fases el riesgo principal es el de deshidratación. Las pérdidas son mayores a menor edad del paciente, a menor intestino residual y si existe una ileostomía o una yeyunostomía. La NP debe iniciarse precozmente y aportar todos los nutrientes necesarios para mantener un estado nutricional y un crecimiento correctos y lograr la reposición electrolítica. El mantenimiento de la NP total puede llegar a ser en las grandes resecciones de 2-3 meses de duración, acompañándose de nutrición enteral reducida o incluso mínima, siempre que sea posible. Es importante que tras la etapa inicial la NP sea domiciliaria. El determinante más importante para el cese de la NP total es el porcentaje de intestino delgado remanente. Una vez estabilizado el aporte hidroelectrolítico, la atención se centra en favorecer la readaptación intestinal, introducir la alimentación por vía enteral, reducir o retirar la NP y prevenir sus complicaciones. La alimentación por

vía enteral es inicialmente una alimentación trófica, en forma de dieta elemental o semielemental, que favorece la adaptación intestinal. Se debe realizar mediante infusión intragástrica continua⁽¹⁾.

Los nutrientes que más favorecen esta adaptación intestinal son los ácidos grasos de cadena larga, ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos de cadena corta. Se ha estipulado, asimismo, que un aporte de glutamina de 300 mg/kg/día sería adecuado para el estímulo de los enterocitos. La adición de pectina al 3% a las soluciones enterales produce un mayor efecto trófico, al dar lugar por fermentación a ácidos grasos de cadena corta⁽¹⁰⁾. Progresivamente se incrementa, según la tolerancia del paciente, a la par que se disminuye la NP para lograr una alimentación isocalórica según sus necesidades. El criterio utilizado para aumentar la nutrición enteral y disminuir la parenteral es el volumen fecal inferior a 40-50 ml/kg. Es importante en todo momento mantener una succión oral no nutritiva como tratamiento de rehabilitación^(1,11).

Durante la fase de adaptación se debe combinar una alimentación enteral/oral con un aumento progresivo de nutrientes. Si la alimentación oral no es suficiente para el aporte adecuado de nutrientes, la alimentación enteral mediante perfusión continua nocturna ha de ser utilizada como un suplemento mediante sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea. El inicio de la alimentación oral nutritiva se debe hacer gradualmente. En cuanto al uso de carbohidratos, hay que destacar que el arroz es el de mejor absorción. La mayoría de los pacientes toleran bien la lactosa. A pesar de esto, hay que monitorizar estrechamente la presencia de acidosis D-láctica producida en ocasiones por una dieta rica en carbohidratos (mono y oligosacáridos) y por un sobrecrecimiento bacteriano. La acidosis láctica puede provocar trastornos neurológicos (ataxia, oftalmoplejía y nistagmo) y su tratamiento consiste en corregir la acidosis con bicarbonato, suspender la ingesta de carbohidratos (mono u oligosacáridos) y sustituirla por polisacáridos y corregir, si existiera, el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, mediante la administración de antibióticos⁽¹²⁾.

En cuanto a la grasa de la alimentación oral, se deben administrar con precaución ácidos grasos de cadena larga, ya que éstos empeoran la diarrea al inhibir la absorción de agua y sodio. Por otro lado, son los ácidos grasos más efectivos en la estimulación de la adaptación intestinal. La relación carbohidratos/lípidos se ha establecido en un rango de 6:4 a 5:5.

En algunas ocasiones los pacientes sin ostomías desarrollan hiperoxaluria y nefrocalcinosis y nefrolitiasis de oxalato cálcico. En estos pacientes el oxalato se ha de excluir de la dieta. La hiperoxaluria también se puede producir en pacientes sin colon, dependientes de nutrición parenteral total, en relación al metabolismo de la vitamina C. Por lo tanto, se ha de eliminar la vitamina C de las soluciones de nutrición parenteral en estos casos^(11,13).

En la fase de mantenimiento se han de reponer los nutrientes resultantes de la malabsorción residual, utilizando asimismo los regímenes farmacológicos utilizados en fases anteriores. Hay que tener en cuenta que, en los casos en los

TABLA I. Factores relacionados con resecciones intestinales y sus consecuencias.

Factor relacionado	Consecuencia
<i>Secreciones pancreatobiliares</i>	Se ha demostrado hiperplasia del intestino distal cuando se derivan los jugos biliares o pancreáticos al intestino delgado.
<i>Colecistocinina</i>	Estimulación de las secreciones pancreatobiliares.
<i>Enteroglucagón</i>	Hiperplasia intestinal y una adaptación intestinal.
<i>GLP-1 y 2 (péptido glucagón-like)</i>	Efecto trófico intestinal, estimulan proliferación intestinal, disminuyen la apoptosis de enterocitos.
<i>Pii (péptido tirosina-tirosina)</i>	Efecto trófico intestinal.
<i>Neurotensina</i>	Efecto trófico intestinal.
<i>Somatostatina</i>	Efectos inhibidores sobre la hiperplasia del intestino delgado.
<i>Factor de crecimiento epidérmico</i>	Es el principal factor de crecimiento peptídico.
<i>Prostaglandinas</i>	Intenso efecto trófico en el intestino delgado, el ciego y el colon.
<i>Ácidos grasos de cadena corta</i>	Son producidos normalmente por la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono y los polisacáridos de fibras de la dieta en el colon. Estudios han demostrado que los suplementos de estos compuestos reducen la atrofia de la mucosa asociada a la NPT después de una resección intestinal masiva ^(8,9) .

que la resección intestinal ha sido masiva y el intestino remanente es extremadamente corto, los pacientes normalmente no toleran suficiente cantidad de alimentación enteral y necesitan permanentemente de nutrición parenteral⁽¹⁴⁾.

Tratamiento farmacológico

El manejo del síndrome de intestino corto se basa fundamentalmente en el control de la diarrea y en la reposición de líquidos.

La diarrea es el resultado del aumento de las secreciones gástricas y del estímulo osmótico de la secreción de agua, producida por la malabsorción del contenido luminal. El control de esta diarrea se realiza mediante la supresión de la alimentación oral y el uso intravenoso de inhibidores de la bomba de protones o de bloqueantes de los receptores H₂. Estos últimos se administran vía oral, tras el restablecimiento de la alimentación oral, junto con loperamida o difenoxilato, los cuales pueden ser utilizados para enlentecer el tránsito intestinal. En algunos casos, se han utilizado antidiarreicos antes de las comidas, para disminuir la motilidad intestinal. El octreótido se ha utilizado para disminuir la secreción exocrina y la motilidad intestinal, aunque algunos autores lo desaconsejan por reducir el transporte y la absorción de nutrientes en el intestino delgado y por reacciones de anafilaxia producidas semanas después del inicio del tratamiento^(6,12).

El tratamiento del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano más utilizado es la combinación de metronidazol (20 mg/kg/día) solo o en combinación con gentamicina (25-30 mg/kg/día) o trimetoprim-sulfametoxazol (40-50 mg/kg/día). Existen diferentes pautas: administrarlos los 5 primeros días de cada mes, o administrarlos de forma continua, rotándolos cada 1-3 meses para evitar el sobrecrecimiento de bacterias resistentes. En caso de producirse una enterocolitis, se ha añadido prednisona o sulfasalazina al tratamiento antibiótico⁽¹⁵⁾.

El uso de prebióticos, considerado como beneficioso hasta hace poco, se ha visto implicado en un aumento del riesgo de bacteriemia^(6,12).

La colestiramina, con cubierta entérica, actúa como quelante de las sales biliares y se ha utilizado en pacientes con resección ileal para el tratamiento del efecto catártico que ejercen las sales biliares acumuladas por la interrupción de la circulación entero-hepática. Secundariamente, puede producir esteatorrea y exacerbar la malabsorción de grasas.

Factores de crecimiento, hormonas y nutrientes (IGF-1, TGF- β , GH, GH-glutamina, GLP-2, HGF...): proveen las células de la mucosa intestinal de sustrato para la síntesis de moléculas esenciales. Se ha confirmado el efecto positivo sobre el trofismo del intestino residual⁽¹⁶⁾.

Prevención y tratamiento de las complicaciones hepáticas: derivadas del uso prolongado de nutrición parenteral. Las más frecuentes son esteatosis, colestasis, fibrosis y cirrosis micronodular. Las medidas utilizadas para dicha prevención son: inicio precoz de la alimentación enteral; evitar un exceso de energía manteniendo un equilibrio energético adecuado; retirar el cobre de la solución de nutrición parenteral en caso de colestasis persistentes; ácido ursodeoxicólico (15-30 mg/kg/día) en la fase precoz de la hepatopatía colestásica; administración intravenosa de cisteína (escaso aporte procedente de la solución de aminoácidos empleada) a dosis inicial de 20-50 mg/kg/día en solución Ringer durante 12 horas; colecistectomía profiláctica si hay síntomas o elevación de la bilirrubina o de las enzimas hepáticas.^(6,17)

Prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas a catéter venoso central (obstrucción y trombosis): urocinasa en bolo (5.000 U/mL, 2-3 mL, hasta un total de 5 bolos) o perfusión continua durante 6-12 h (2.000-4.000 U/hora) para las obstrucciones de catéter y heparina de bajo peso molecular (1 mg/kg cada 12 h durante 3-6 meses) en caso de trombosis venosa profunda. Una vez resuelto el trombo, se pasa a una dosis profiláctica mientras persista el catéter (1 mg/kg/día)⁽¹⁸⁾.

Tratamiento quirúrgico

Existen intervenciones en pacientes seleccionados para enlentecer el tránsito intestinal, mediante interposición de segmentos antiperistálticos de colon, construcción de válvulas o marcapasos eléctrico del intestino delgado. Un reciente avance en la terapia quirúrgica del intestino corto es la denominada enteroplastia transversa, utilizada en casos de dilatación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano^(19,20).

Los pacientes que dependen permanentemente de nutrición parenteral son considerados candidatos a trasplante del intestino delgado o combinado (hígado-intestino delgado), con resultados cada vez más optimistas^(1,21,22).

RESUMEN

Los pacientes con SIC presentan un síndrome de malabsorción tras una resección intestinal masiva. Es esencial el pronto manejo de los desequilibrios electrolíticos y de líquidos para estabilizar al paciente. Posteriormente es obligatorio un aumento gradual de la exposición a los diferentes nutrientes, para una correcta adaptación intestinal. La mejora de esta adaptación intestinal se puede conseguir con el uso de hormonas y factores de crecimiento. El reconocimiento y tratamiento precoz de las complicaciones tales como sobrecrecimiento bacteriano, sepsis/trombosis del catéter y enfermedad hepática inducida por la nutrición parenteral, pueden mejorar claramente el pronóstico de estos pacientes. Frecuentemente, en los casos de intestino remanente muy corto, se requiere nutrición parenteral permanente. El trasplante intestinal solo o combinado, es una prometedora opción en pacientes que dependen permanentemente de la nutrición parenteral.

BIBLIOGRAFÍA

- Misiakos EP, Macheras A, Kapetanakis T, Liakakos T. Short Bowel Syndrome: Current Medical and Surgical Trends. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 5-18.
- Thompson JS. Inflammatory disease and outcome of short bowel syndrome. *Am J Surg.* 2000; 180: 551-5.
- Lennad-Jones JE. Indications and need for long-term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 1990; 22: 2427-29.
- Shanbhogue LKR, Molenaar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg.* 1994; 81: 486-99.
- Ulsch M. Trastornos de malabsorción. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*, 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p.1276-7.
- Apolinar Valiente E, García Albiñana L, Balaguer Guil J, Dalmau Sierra J. Protocolo de prevención y tratamiento de las complicaciones del síndrome de intestino corto. *Acta Pediatr Esp.* 2004; 62: 284-7.
- Galiano MJ, Moreno JM, López Bermejo A, Encinas A, Manzanares J. Adaptación intestinal en intestino corto y ultracorto. Soporte Nutricional. *An Esp Pediatr.* 1996; 44: 605-8.
- Pirman T, Ribeyre M, Mosoni C, Remond L, Vrecl D, Salobir M et al. Dietary pectin stimulates protein metabolism in the digestive tract. *Nutrition.* 2007; 23: 69-75.
- Drozdowski LA, Dixon WT, McBurney MI, Thomson AB. Short-chain fatty acids and total parenteral nutrition affect intestinal gene expression. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26: 145-50.
- Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63: 105-13.
- Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 473-5.
- Dalmau Serra J. Tratamientos no quirúrgicos del síndrome de intestino corto. *An Esp Pediatr.* 1999; 126: 7-10.
- Andorsky DJ, Lund DP, Lillebei CW, Jacsic T, DiCanzio J, Richardson DS et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001; 139: 27-33.
- Vitoria JC. Nutrición y síndrome de intestino corto. En: Tojo R, ed. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona: Doyma; 2001. p.795-806.
- Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kauffman S. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 155-60.
- Marshall Z, Schwartz KA, Kuenzler A. Pharmacotherapy and growth factors in the treatment of short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2001; 10: 81-90.
- Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant.* 2002; 6: 37-42.
- Coloma V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr.* 2000; 19: 355-9.
- Castañón M, Prat L, Saura L, Tarrado X, Iriondo M, Morales L. Manejo nutricional y quirúrgico del intestino corto como causa de fracaso intestinal. A propósito de seis pacientes. *Cir Pediatr* 2006; 19:151-5.
- Bianchi A. Experience with longitudinal intestinal lengthening and tailoring. *Eur J Pediatr Surg.* 1999; 9: 256-9.
- Vanderhoof JA. Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43: 533-50.
- Barksdale EM, Stanford A. The surgical management of short bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002; 4: 229-37.

3.2.13 Pólipos intestinales

J. Elias Pollina

INTRODUCCIÓN

Los pólipos son relativamente frecuentes en la infancia y son el tumor gastrointestinal más común, siendo, después de las fisuras, la causa más habitual de hemorragia rectal. La mayoría de estos pólipos se localizan en el colon y su manifestación clínica es la rectorragia, acompañada en muchos casos de moco.

Hay distintos tipos de pólipos, algunos de ellos asociados a enfermedades generalizadas. Los llamados *pólipos juveniles* son los más frecuentes (un 80% de los casos); la *hiperplasia folicular linfoide* sería la responsable del 15% de los casos y el resto se lo distribuyen entre la *poliposis adenomatosa familiar*, los pólipos hamartomatosos asociados al *S. de Peutz-Jeghers*, los *pólipos inflamatorios* y el *adenoma vellosa*, que es extraordinariamente raro en edad pediátrica. Se ha publicado algún caso excepcional de mezcla de distintos tipos anatómopatológicos de pólipos en un mismo paciente.

El diagnóstico diferencial de la rectorragia en la que se sospeche un pólipo o una poliposis debe incluir, en primer lugar por su frecuencia, la fisura anal y luego el divertículo de Meckel, la enteropatía alérgica, las colitis, las malformaciones vasculares y los traumatismos.

En la tabla I se presenta un resumen de las anomalías extraintestinales que acompañan a determinados síndromes que cursan con poliposis, así como su herencia y las posibilidades de malignización en distintos órganos.

PÓLIPOS JUVENILES

Pólipo juvenil o pólipo de “retención mucosa”: consiste en un grupo de lagos mucoides rodeados de células glandulares. Suele tener un tallo largo y estrecho, que termina en una masa polipoide lisa y brillante de entre 5 mm y 2 cm de diámetro. Exuda moco en abundancia, de ahí que la rectorragia se acompañe habitualmente de mucosidad. Gran número de estos pólipos se encuentran en el recto, por lo que pueden protruir con la defecación, apareciendo por el ano. Su sintomatología puede ser intermitente. En general se presentan en la primera década de la vida y afectan sólo al intestino grueso, en especial en el recto y el sigma, aunque se ha descrito algún raro caso de afección en intestino delgado e incluso en estómago. En más del 50% de los casos se encuentra un solo pólipo y es rarísimo encontrar más de 10, en cuyo caso hay que considerarlo como una *poliposis juvenil*.

Clínica

El signo guía es la hemorragia rectal de sangre rojo brillante, no en gran cantidad que, más que mezclarse, cubre las heces, con moco acompañante. Si es muy bajo, puede exteriorizarse por el ano durante la defecación. En un 25% de los casos puede haber dolor abdominal de tipo cólico o una ligera diarrea. El pólipo puede autoamputarse, lo que explicaría algunos episodios de rectorragias que ceden bruscamente.

Diagnóstico

Si la clínica es sugestiva, debe realizarse un tacto rectal. Si no se palpa hay que considerar la realización de una rectocolonoscopia que, además de diagnóstica, permitirá la exéresis del pólipo. Creemos que, en la actualidad, rara vez estará indicado el enema de bario con doble contraste (bario-aire).

Tratamiento

El tratamiento es la exéresis, ya sea por vía transanal en los muy bajos, o mediante resección con asa de polipectomía por colonoscopia. Como los pólipos juveniles en número escaso no suelen tener potencial cancerígeno, el tratamiento, una vez extirpado el pólipo, es conservador sin que sean precisos nuevos controles, siempre y cuando la anatomía patológica haya sido concluyente.

PÓLIPOS LINFOIDES

En realidad se trata de “pseudopólipos”, ya que son elevaciones localizadas de la mucosa intestinal producidas por la hiperplasia del tejido linfoide intramural, probablemente como respuesta inespecífica a la infección. Son muy comunes y en algunos casos pueden llegar a ulcerar la mucosa suprayacente.

Pueden aparecer ya al primer año de vida, siendo más frecuentes entre el tercero y cuarto años, disminuyendo progresivamente. No parecen relacionados con inmunodeficiencias, pero sí con la exposición a ecovirus y adenovirus.

Clínica

Anemia por hemorragia crónica, oculta o a veces manifiesta en caso de ulceración. Estos pólipos linfoides pueden favorecer el prolapso rectal. Si hay importante afectación de la válvula ileocecal, pueden desencadenar una invaginación intestinal.

TABLA I. Poliposis.

Herencia	Localización	AP	Otras anomalías	Neoplasia	Otros
Juvenil	Recto, sigma Colon	R	NO	NO	-
Linfoide		HL	NO	NO	Estímulos infecciosos, químicos o traumáticos
<i>Inflamatoria "Pseudopolipos"</i>	Colon	PP	NO	Depende del desencadenante	Colitis, amebiasis Infecciones crónicas
<i>Poliposis juvenil</i>	Colon Estómago Intestino delgado	AD	Hipertelorismo Malrotación intestinal Hidrocefalia, alopecia Maldescenso testicular Divertículo de Meckel Enfermedad de Hirschsprung	Gástrica Colorrectal	-
<i>Petz-Jeghers</i>	Intestino delgado Colon Estómago Duodeno	H - A	Pigmentación muco-cutánea en labios y encías	Gastroduodenal, mama, ovario, útero, testículo, páncreas	Invaginación intestinal
<i>S. de Cowden</i>	Colon Estómago Intestino delgado	H	Papilomas hiperqueratósicos en labios, lengua, narinas Hiperplasia tiroidea	Lesiones fibroquísticas o fibroadenomas mamarias Bocio. Carcinoma ductal	
<i>P.A.F.</i>	Colon Estómago Intestino	A	Lipomas Osteomas	Colorrectal (100%) Ampolla de váter Duodeno Antro Hepatoblastoma	
<i>S. de Gardner</i>	Colon Estómago Duodeno Intestino delgado	A	Osteomas Tumores de tejidos blandos Anomalías dentales	Duodenal Páncreas Ampolla de Váter Fibromatosis mesentérica difusa Colorrectal Hepatoblastoma	
<i>S. de Turcot</i>	Colon Estómago Intestino delgado	Tipo I: AR Tipo II: AD	Tumores neurales Hipertrofia epitelio pigmentario retina	Colon Meduloblastoma Glioblastoma	
<i>S. de Cronkrite-Canada</i>	Gastrointestinal	?	Alopecia Onicodistrofia Manchas cutáneas Malabsorción	Gastrointestinal (5%)	Predominio femenino
<i>S. Ruvalcaba-Myhre-Smith</i>	Colon Íleon terminal	AD	Macrocefalia Lesiones pigmentarias en pene Lipomas Retraso psicomotor Anomalías oculares	-	

AD: autosómico dominante; HL: hiperplasia linfóide; AR: autosómico recesivo; PP: Pseudopolipos; AP: Anatomía patológica; R: retención; H-A: hamartoma que puede evolucionar a adenoma.

Diagnóstico

En general se diagnostican por endoscopia, al ver unas elevaciones blanquecinas, uniformes y pequeñas, que pueden presentar ulceraciones apicales. Nunca son pedunculados. En el enema de bario con contraste de aire se ven unas imágenes características de defectos de llenado polipoides, múltiples, pequeños, uniformes y umbilicados en el centro. La umbilicación es un signo prácticamente patognomónico. La biopsia confirma el diagnóstico y ayuda al diagnóstico diferencial con los infiltrados leucémicos del intestino, o con otras poliposis.

Tratamiento

Los pólipos linfoides son una reacción normal a determinados agentes inflamatorios (virus, bacterias); son auto-limitados y suelen regresar espontáneamente, por lo que el tratamiento es conservador. Hay que lograr el control de la sintomatología del paciente con medidas sencillas, y las lesiones desaparecerán antes o después. Evidentemente si hay una gran hemorragia, invaginación u obstrucción intestinal, éstas deberán tratarse.

POLIPOSIS INFLAMATORIA

En realidad se trata de pseudopólipos que se presentan en las colitis crónicas, en las amebiasis o en las infecciones bacterianas crónicas, en especial en las fases de regeneración y cicatrización. Suelen ser pequeños, solitarios y un poco irregulares, por lo que pueden remedar el aspecto macroscópico de una tumoración maligna implantada sobre una colitis. Dado el potencial de malignización de alguna de estas patologías, como la colitis ulcerosa, es obligatoria la biopsia de estos pseudopólipos.

Su presentación es muy rara en la infancia, ya que suelen aparecer después de varios años de instaurada la enfermedad causal.

POLIPOSIS HEREDITARIAS

En la infancia van a tener especial relevancia el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis adenomatosa familiar, ya que son afecciones crónicas que requerirán un control durante toda la vida, dadas sus posibilidades de malignización, así como un consejo genético adecuado. Suelen heredarse como rasgos autosómicos dominantes, pero pueden presentarse casos esporádicos, en general por mutación genética.

POLIPOSIS JUVENIL

Es cuando hay innumerables, varias decenas o incluso centenas de pólipos juveniles que, macroscópicamente e histológicamente, son pólipos de retención de moco. Es una enfermedad rara. Parece que tiene una herencia autosómica dominante y antecedentes familiares de cáncer de colon. Está relacionada con mutaciones en los genes *BMPR1A* y *SMAD4* (18q21). Al parecer en las familias con mutaciones *SMAD4* sería más frecuente la poliposis gástrica y el cáncer gástrico, así como la asociación con telangiectasia hemorrágica hereditaria⁽¹⁾. Los pólipos abarcan desde el estómago hasta el recto, siendo más grandes y más numerosos cuanto más

distales. Algunos autores consideran que sería una enfermedad evolutiva, desde pólipos juveniles a pólipos adenomatosos y, por fin, hasta el cáncer colorrectal.

Clínica

Si se presenta en la época de lactante, la sintomatología puede ser muy agresiva: hemorragia, anemia, enteropatía pierde proteínas que conduce a una hipoproteinemia grave con anasarca, desnutrición y brotes recurrentes de invaginación. La intensidad de los síntomas está en relación directa con el número de pólipos e inversa con la edad del niño. En los lactantes esta enfermedad puede ser mortal.

Se han descrito las siguientes asociaciones con la poliposis juvenil: alopecia, dedos en palillo de tambor, macrocefalia, hipertelorismo, malrotación intestinal, malformaciones urinarias, divertículo de Meckel y enfermedad de Hirschsprung.

La poliposis juvenil puede formar parte del síndrome Banayan-Riley-Ruvalcaba (también llamado s de Ruvalcaba-Myrhe-Smith) caracterizado por la poliposis juvenil, macrocefalia, pigmentación de los genitales, retraso psicomotor y ocasionalmente miopatía por almacenamiento lipídico⁽²⁾.

Se puede incluir en este grupo a la enfermedad de Cowden, asociación de hamartomas múltiples en estómago, intestino delgado y colon con macrocefalia, lesiones fibroquísticas o fibroadenomas de mama que pueden degenerar en cáncer de mama, bocio y cáncer de tiroides. Parece estar relacionado con mutaciones en el gen de supresión tumoral *PTEN*.

Por último, el síndrome de Gorlin, autosómico dominante, que asocia hamartomas gastrointestinales con manchas marrones faciales y en las manos, abombamiento frontal, hipertelorismo, anomalías esqueléticas y calcificaciones intracraneales. En estos pacientes hay que descartar además la presencia de meduloblastomas.

Diagnóstico

Se realiza mediante endoscopias superior e inferior y la toma de biopsias y/o exéresis de algunos pólipos para su estudio histológico. Hay que tener en cuenta que en algunos raros casos puede existir una poliposis mixta, con pólipos de distintas estirpes histológicas.

Tratamiento

En el período de lactante requieren muchas veces nutrición parenteral total con reposo gastrointestinal para reducir la pérdida de proteínas y sangre. Puede practicarse la exéresis de la zona del intestino que mayor densidad de pólipos tenga, o realizar polipectomías colonoscópicas para mejorar temporalmente al paciente. En el niño mayor el tratamiento dependerá de la intensidad de la sintomatología, desde los que toleran la enfermedad con pocos problemas, que solo requieren valoración endoscópica y biopsias periódicas, hasta los que requieren resecciones intestinales si hay cambios adenomatosos o atipia celular. En estos casos hay que hacer un estrecho seguimiento endoscópico y control al resto de la familia.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1921 por Peutz y en 1949 Jeghers completó su descripción clínica. Las mutaciones en el gen supresor tumoral LKB1/STK11 son las responsables de este síndrome de poliposis hamartomatosa autosómico dominante⁽³⁾. El signo de sospecha de esta poliposis es la presencia de manchas de hiperpigmentación melánica en los labios y en la mucosa bucal. Estas manchas son pardas o azul negruzcas y pueden afectar también a la cara, manos, pies, encías y paladar, aunque lo patognomónico es que estén en los labios. Estas manchas aparecen a partir de los 2-3 años y en la edad adulta pueden desaparecer, permaneciendo, sin embargo, las manchas mucosas. Los pólipos pueden aparecer desde la época de lactante. Se considera que sólo un tercio de los pacientes presentarán síntomas antes de los 10 años y la mitad antes de los 20.

Los pólipos suelen ser múltiples y lobulados pero de superficie lisa. Desde el punto de vista histológico se trata de hamartomas. Pueden afectar desde al esófago hasta al recto. Incluso en la primera descripción de Peutz ya describía también pólipos nasales.

El síndrome de Cronkhite-Canada (disgeusia, diarrea crónica, alopecia, distrofia ungueal e hiperpigmentación cutánea) es una poliposis gastrointestinal difusa, que no parece ser hereditaria y que no debería degenerar puesto que se trata de hamartomas o pólipos juveniles, aunque en estos pacientes han aparecido adenocarcinomas gastrointestinales. En la actualidad se especula con su relación con el s. de Peutz-Jeghers, y por ello se incluye en este apartado, o como una forma de poliposis adenomatosa familiar atenuada⁽⁴⁾.

Clínica

En general se trata de un paciente anémico, por hemorragia crónica, que a veces puede pasar desapercibida, que ha presentado episodios de dolor abdominal de tipo cólico, debidos a crisis de invaginación intermitente producida por los pólipos. A veces el primer síntoma puede ser una invaginación, que no se reduce espontáneamente, con vómitos, rectorragia y masa abdominal palpable. Como todos los pólipos rectales, pueden prolapsar por el ano.

Se han encontrado pólipos hamartomatosos también en las fosas nasales en el 16% de los casos de s. de Peutz-Jeghers, todos ellos presentaban la mutación STK11/LKB1, mientras que no se encontraron pólipos nasales en los miembros no afectados de familias con s. de Peutz-Jeghers⁽⁵⁾. El uréter, vejiga, riñón y bronquio son otras de las localizaciones posibles de la poliposis. En las mujeres se asocian tumores ováricos, que son susceptibles de malignización tan pronto como en la tercera década de la vida.

Existe la posibilidad de malignización a largo plazo en un 50% de los casos⁽⁶⁾, más frecuente en los pólipos gastroduodenales y en los de recto, aunque hay algún caso descrito de malignización en los de intestino delgado. Se han descrito también neoplasias extraintestinales asociadas a s. de Peutz-Jeghers en páncreas, ovario, testículo y adenocarcinoma uterino⁽⁶⁾. Por ello se recomienda en estos pacientes la realización de ecografía pélvica en las mujeres y ecografía

testicular en los varones, así como control ecográfico tiroideo en ambos, de una forma sistemática⁽⁷⁾. Las posibilidades de malignización aumentan con la edad, siendo muy raros los casos descritos por debajo de los 20 años.

Diagnóstico

En un paciente anémico, con rectorragias, historia de crisis de dolor abdominal de tipo cólico y manchas melánicas en la mucosa oral, hay que sospechar de entrada el s. de Peutz-Jeghers. La confirmación del diagnóstico, en caso de invaginación como cuadro inicial, se hará mediante ecografía; si no se trata de un cuadro agudo la endoscopia y biopsia de los pólipos confirmarán el diagnóstico de forma definitiva. La invaginación intestinal es frecuente en estos pacientes, siendo algunas veces la primera sintomatología abdominal que presentan.

La capsula endoscópica es una exploración útil, ya que permite ver la evolución de los pólipos y puede aconsejar el momento adecuado de la resección, a fin de evitar la cirugía de urgencia que desencadena la invaginación intestinal y la oclusión⁽⁸⁾.

Tratamiento

El tratamiento depende del número, la localización, el tamaño y la sintomatología de los pólipos. En principio los niños asintomáticos y con pólipos limitados al intestino delgado no precisan tratamiento. La hemorragia importante o la invaginación requieren tratamiento quirúrgico. Si los pólipos están agrupados en una zona determinada del intestino, puede recurrirse a la resección intestinal, que siempre será lo más económica posible, dadas las probabilidades de recurrencia en otros segmentos intestinales. Los pacientes con pólipos gastroduodenales y en recto requieren una vigilancia especial con endoscopias anuales para control biopsico de la posible malignización. Si hay cambios adenomatosos, la vigilancia aún debe ser más intensa y si en algún corte se descubre histología de adenocarcinoma hay que proceder a la resección radical de la zona afecta.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

Se trata de un trastorno hereditario de índole autosómica dominante, en el que se desarrollan multitud de pólipos adenomatosos premalignos en colon, que puede empezar entre la primera y la segunda décadas de la vida. Las manifestaciones clínicas aparecen a partir de los 20 años y la malignización a partir de los 30, aunque hay descrito algún caso de malignización antes de los 10 años de vida; se cree que estos casos serían debidos a homocigotos para el gen de la poliposis. Su incidencia se calcula aproximadamente en 1/10.000 recién nacidos. El gen tiene un grado de penetrancia variable y las mutaciones espontáneas del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), localizado en el cromosoma 5q21, son las responsables de entre un 10 y un 30% de los casos. Se han observado distintas correlaciones genotipo-fenotipo. Así, hay una variante menos agresiva de la PAF, la PAF atenuada (APAF), que presenta menos adenomas en el colon (menos de 100), en general localizados en el colon derecho.

Las mutaciones en el codón 1.596 se asocian a esta APAF. Estos pacientes no presentan las manifestaciones extraintestinales de la PAF y presentan la degeneración neoplásica más tarde⁽⁹⁾, mientras que las mutaciones localizadas en la parte central del exón 15 provocan una alta densidad de adenomas cólicos. Sin embargo este tipo de correlaciones no son absolutas y hay considerables variaciones dentro de una misma familia, lo que sugiere que hay otros factores que intervienen en la patogenia de dicha enfermedad⁽¹⁰⁾. Además, se han descrito más de 1.400 mutaciones de este gen, lo que dificulta enormemente detectar la mutación inicial.

El gen APC, identificado en 1991, codifica una proteína de 2.483 aminoácidos. La variante N 1026S del gen APC es la responsable del desarrollo de una PAF atenuada, gracias al cambio de un solo aminoácido de esta proteína.

Parece que el gen APC juega un papel fundamental en muchos procesos celulares, como la adhesión y la migración celular, en la organización de la red de microtúbulos, en la formación del huso y la segregación cromosómica. La desregulación de estos mecanismos, producida por las mutaciones del gen APC, estaría implicada en el inicio y la expansión del cáncer de colon⁽¹¹⁾.

Los pacientes afectos de PAF no tratados tienen un 100% de posibilidades de desarrollar uno o múltiples cánceres de colon alrededor de la quinta década de vida. Sin embargo el momento de la progresión del adenoma a cáncer coloproctal es impredecible y puede ocurrir incluso en pacientes en la segunda década de vida.

Se describen varios subgrupos de pacientes con poliposis adenomatosa familiar; la mejor conocida es el síndrome de Gardner⁽¹²⁾, que asocia los pólipos con tumores óseos (osteomas múltiples) y tumores del tejido blando (fibromas). Su incidencia se calcula en 1: 1000.000 de habitantes. El 78% de estos pacientes son diagnosticados en la primera década de vida, el 15%, en la segunda y el 7%, en la tercera⁽¹³⁾. En general los tumores cutáneos y óseos aparecen unos años antes que la poliposis. El 70% de los pacientes tienen trastornos dentales como ausencia congénita de algún diente, odontomas, quistes odontogénicos, dientes supernumerarios, dientes impactados o fusionados, etc.⁽¹⁴⁾. Los pólipos son adenomatosos y afectan principalmente al colon, aunque un 12% de los pacientes presentan pólipos gástricos y en intestino delgado. Desde un punto de vista inmunohistoquímico, el 100% de estos pacientes presentan una reactividad celular a la D1-ciclina y al C-myc.

Los tumores desmoides, fibromatosis que no metastatiza, se presentan en un 10-20% de los pacientes con PAF.

Clínica

En los primeros años de vida el paciente suele estar completamente asintomático. Posteriormente puede presentar una diarrea crónica sanguinolenta, con anemia, dolor abdominal e incluso una enteropatía pierde proteínas con desnutrición en los casos avanzados y oclusión intestinal. La sintomatología está en relación directa con el número de pólipos⁽¹⁵⁾. Esta clínica puede acompañarse con mayor o menor frecuencia de otros síntomas extraintestinales: quistes de inclusión epidér-

micos, que pueden presentarse en la primera década de la vida cuando aún no hay pólipos en colon, tumores del tejido blando (lipomas, fibromas), tumoraciones óseas (osteomas benignos, osteocondromas, adamantomas mandibulares) tumoraciones cartilagosas benignas. A veces los tumores mandibulares preceden a la sintomatología cólica. Ante cualquier paciente que presente más de dos osteomas hay que plantear el diagnóstico diferencial con el s. de Gardner.

Es posible la coexistencia de pólipos gastroduodenales. La neoplasia ampular, que puede aparecer entre la tercera y cuarta décadas de la vida, es mucho más frecuente que en la población general. Se han visto pólipos también en yeyuno e íleon. Se han publicado varios casos de neoplasias no digestivas en pacientes afectos de poliposis adenomatosa familiar, ya que hay un riesgo aumentado de neoplasias de tiroides y páncreas.

Existe un subtipo raro de este grupo de enfermedades genéticas, el síndrome de Turcot, que asocia tumores cerebrales malignos a poliposis adenomatosa familiar. La mayoría de estos niños desarrollarán en la edad adulta carcinoma de colon, que puede ser de aparición multicéntrica. Hay dos tipos de s de Turcot: el tipo I es autosómico recesivo y se debe a un error genético MLH1, localizado en el brazo corto del cromosoma 3; el tipo II es autosómico dominante y resulta de la mutación del gen APC en el brazo largo del cromosoma 5. La presencia de síntomas neurológicos en un paciente con PAF obliga a la práctica de una exploración mediante imagen para descartar un posible tumor cerebral.

El 1,6% de los recién nacidos de padres con PAF tendrán un hepatoblastoma, lo que representa una incidencia 850 veces superior al resto de la población, por lo que se plantea la realización de control ecográfico y de los niveles de α -feto, proteína en estos niños entre los 0 y los 6 años.

Diagnóstico

El diagnóstico se realizará por endoscopia en niños de familias afectas. En principio se recomienda que los pacientes asintomáticos sean sometidos a la primera exploración endoscópica a partir de los 8-10 años, realizándose cada 1 ó 2 años para ver si el niño ha heredado la enfermedad. A los sintomáticos se les realizará la endoscopia nada más presentarse los primeros síntomas. Los pólipos al inicio suelen ser pequeños y escasos, aumentando progresivamente en número y tamaño (hasta unos 2-3 cm) y afectando el recto y la colon de manera uniforme. Tienen un aspecto aframbuesado, distinto de los grandes lóbulos de los pólipos del s. de Peutz-Jeghers, del pólipo juvenil liso y brillante y del pólipo linfoide umbilicado, de forma que la imagen macroscópica de la endoscopia ya casi es diagnóstica.

La histología es de unos pólipos adenomatosos cuya displasia celular anunciará la transformación maligna que se puede presentar de forma simultánea en distintos pólipos en diferentes áreas del intestino.

Sin embargo, también hay que sospechar la posibilidad diagnóstica de la PAF en pacientes que presenten sintomatología extracolónica: osteomas (en especial maxilar o mandibular), tumores desmoides, fibromas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (en el 90% de los

casos de s. de Gardner), glioblastomas, adenomas gástricos, suprarrenales o tiroideos, cancer de tiroides (a veces multicéntrico) o de la suprarrenal y hepatoblastoma^(16,17).

Aún no se ha descubierto un marcador fiable de la herencia del gen.

Tratamiento

Mas tarde o más temprano esta poliposis desarrollará una transformación maligna, por lo que el tratamiento adecuado consiste en la extirpación quirúrgica de todo el intestino afecto antes de que se desarrolle el cáncer. En lo que no existe consenso es en el momento adecuado de la intervención ni en el tipo de técnica a realizar. Sin embargo, un buen planteamiento de vigilancia y control de estos pacientes es:

1. Historia familiar de PAF, pero sin mutación genética demostrable en el paciente: colonoscopia anual a partir de los 12-13 años de vida, hasta los 30. A partir de entonces, si no se demuestra ninguna lesión, pueden espaciarse las exploraciones a cada 3-5 años.
2. Mutación PAF conocida, pero el paciente rechaza la intervención quirúrgica profiláctica: colonoscopia cada 12 meses, a partir de los 10 años. Plantear seriamente la cirugía antes de los 25 años
3. PAF conocida e intervenida: rectoscopia anual de control en los pacientes con anastomosis íleo-rectal. Control anual del reservorio ileal en las IPAA. (Véase más adelante)

En la actualidad se considera que estos pacientes deben ser sometidos además a un control gastrointestinal mediante gastroscopias al menos cada 3 años, y a un control anual clínico y ecográfico de su tiroides⁽¹⁷⁾.

Por un lado, la técnica más segura, desde el punto de vista oncológico, sería la proctocolectomía total, dejando una ileostomía permanente. Sin embargo, la aceptación de esta técnica por el paciente no es buena, ya que se trata de pacientes jóvenes, que además suelen tener poca sintomatología intestinal, por lo que hacen una vida absolutamente normal.

Para evitar la ileostomía permanente se plantean dos técnicas: la colectomía con anastomosis íleo-rectal (IRA) y la proctocolectomía con mucosectomía y anastomosis del reservorio ileal al ano (*ileal-pouch-anal anastomosis: IPAA*). Aunque esta segunda técnica puede ser más cómoda para la vida del paciente, hay que tener en cuenta que, para algunos autores, la aparición de adenomas en la mucosa ileal ocurre antes en los pacientes sometidos a IPAA que en los que se les practicó una IRA, siendo la diferencia altamente significativa (4,7 años/16,4 años)⁽¹⁸⁾. Para otros autores⁽¹⁹⁾ la incidencia de adenomas en el reservorio es relativamente bajo y no tiene relación con los adenomas previos en los márgenes de resección. Además, metaanálisis recientes sugieren como técnica más favorable para la supervivencia y la funcionalidad a la IPAA⁽²⁰⁾. Sin embargo, es interesante considerar que, aunque la mucosectomía asociada a la IPAA intenta eliminar todo el tejido rectal, el riesgo de formación de pólipos intrarrectales y de displasia disminuye, pero no es nulo, por lo tanto la mucosectomía rectal no debe dar una falsa sensación de seguridad, siendo igualmente necesaria la vigilancia postquirúrgica rigurosa.

En la actualidad, consideramos que el momento adecuado de la intervención es entre los 16 y 20 años y, aunque ninguna intervención es la ideal, y que la técnica adecuada dependerá de la experiencia del cirujano y de las expectativas del paciente, pensamos que la mejor técnica es la colectomía total asociada a la mucosectomía rectal con reservorio ileal (IPAA), ya que la malignización se desarrolla a expensas de la mucosa. Se realiza una sutura íleo-rectal dejando una mínima zona de mucosa rectal para anastomosar, mucosa que debe ser controlada periódicamente para valorar la aparición de pólipos y researlos en cuanto aparecen, además de valorar la situación del reservorio del íleon terminal cerca de la zona de la anastomosis.

Evidentemente, ninguna de estas técnicas protege a estos pacientes de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad.

Para algunos autores la colectomía profiláctica podría aumentar el riesgo de desarrollo de tumores desmoides. Así⁽²¹⁾ en una reciente serie de 930 pacientes, se observa que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar tumores desmoides que los hombres (17 vs 11%); que los pacientes con una mutación en el codon 1399 tienen 4 veces más posibilidades de desarrollar tumores desmoides y que las mujeres que sufrieron una colectomía precoz tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar tumores desmoides, comparadas con las mujeres que fueron colectomizadas en la edad adulta. Estos hallazgos incitarían a retrasar las colectomías en las adolescentes con PAF, para disminuir la posibilidad de desarrollo de tumores desmoides, en especial los intraabdominales.

La mayor morbilidad y mortalidad tras la colectomía en estos pacientes se debe al cáncer de ampolla de Vater, a los tumores desmoides y al cáncer de tiroides, por lo que son necesarios controles anuales con gastroduodenoscopia y ecografía abdominal y tiroidea, para poder realizar un diagnóstico precoz de estas neoplasias⁽²²⁾.

Por otro lado, se ha intentado la quimioprevención farmacológica de los adenomas colorrectales, para disminuir el número de pólipos y prevenir su malignización, administrando algunas sustancias, como los AINEs (sulindac y celocoxib), que realmente disminuyen el número de pólipos produciendo su regresión, pero su eficacia es pasajera, ya que a los tres meses de suprimir el tratamiento se aprecia un aumento en el número y tamaño de los pólipos⁽²³⁾. Además, la publicación de algunos casos de desarrollo de cáncer rectal tras la aparente desaparición de los pólipos ha puesto en entredicho el empleo de los AINEs⁽²⁴⁾. También se han empleado el 5-F uracilo, ácido ursodesoxicólico, la Vitamina C, la vitamina E, calcio, la administración de fibra e incluso extracto de té verde, sin resultados satisfactorios⁽²⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff S et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juveniles polyposis syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44: 702-9.

2. Zigman AF, Lavine JE, Jones MC, Boland CR, Carethers JM. Localization of the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome gene to chromosome 10q23. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1433-37.
3. Mehenii H, Resta N, Guanti G, Mota-Vieira L, Lerner A, Peyman M et. al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 1924-33.
4. Bixquert M. El cumplimiento del protocolo de seguimiento postquirúrgico en pacientes con poliposis adenomatosa familiar puede evitar el ulterior desarrollo de cáncer colo rectal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99: 433-37.
5. De Leng WW, Westerman AM, Weterman MA, Jansen M, Van Dekken H, Giardiello FM et al. Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 392-6.
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1447-53.
7. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 1989; 30: 1588-90.
8. Hinds R, Philp C, Hyer W and Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: Implications for pediatric screening. *J.Pediatr. Gastroeterol Nut*. 2004; 39: 219-20.
9. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 385-98.
10. Houlston R, Crabtree M, Phillips R, Crabtree M, Tomlinson I. Explaining difference in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut*. 2001; 48: 1-5.
11. Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci*. 2007; 120: 3327-35.
12. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis: a predisposing factor for carcinoma of colon and rectum. *Am J Hum Genet*. 1951; 3:167-76.
13. Coffin CM, Hornick JL, Zhou H and Fletcher CD. Gardner fibroma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 45 patients with 57 fibromas. *Am J Surg pathol*. 2007 31: 410-16.
14. Perniciaro C. Gardner's syndrome. *Dermatol Clin*. 1995; 13: 51-6.
15. Erdman SH: Pediatric adenomatous polyposis syndromes: an update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007; 9: 237-44.
16. Hyer W and Fell JME: Screening for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 377-380.
17. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M and Zografos GC. Gardner's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005 11: 5408-11.
18. Moussata D, Nancey S, Lapalus MG, Prost B, Chavaillon A, Bernard G et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy*. 2008; 40: 120-5.
19. Polese L and Keighley MR. Adenomas at resection margins do not influence the long-term development of pouch polyps after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Am J Surg*. 2003; 186: 32-34.
20. Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, Tekkis PP, Darzi AW and Haddad MJ. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 1799-808.
21. Durno C, Monga N, Bapat B, Berk T, Cohen Z and Gallinger S. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1190-4.
22. Núñez R, Galán E, Moreno C, Romero A, Santamaría JI. Poliposis adenomatosa familiar: síndrome de Gardner. *Cir Pediatr*. 2006; 19: 111-4.
23. Jäma PA, Meyer JR. Chemoprevention of colorectal cancer. *New Engl Med*. 2000; 342: 1960-1968.
24. Vasen HF, Van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Jarvinen HJ and Bülow S. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut*. 2001; 49: 231-5.
25. Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 299-305.

3.2.14 Manifestaciones gastrointestinales de las enfermedades sistémicas

I. Vitoria Miñana

INTRODUCCIÓN

La presencia de manifestaciones gastrointestinales en las enfermedades sistémicas se constata sobre todo en enfermedades inflamatorias sistémicas, en las que el sistema gastrointestinal es uno más de los afectados, y en las endocrinopatías, dado el carácter global de la acción hormonal⁽¹⁻³⁾.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL EN LAS INFLAMACIONES SISTÉMICAS

Síndrome hemolítico-urémico (SHU)

Concepto

El SHU es una enfermedad que se presenta en una persona previamente sana y que cursa con insuficiencia renal, anemia hemolítica y trombocitopenia. Se han reconocido distintas formas de presentación clínica.

Epidemiología

Afecta sobre todo a los niños menores de 2 años, sin diferencias de sexos. En la mayoría de casos tiene una presentación epidémica en verano, coincidiendo con el brote de los procesos diarreicos. En estudios ecológicos se ha relacionado con la mayor densidad de ganado en la zona⁽⁴⁾. También se presenta de forma endémica en la zona occidental norteamericana, Argentina y Sudáfrica. Hay una forma esporádica en niños más mayores sin influencia estacional y de peor pronóstico. Finalmente, también se ha sugerido una predisposición genética o familiar para poder explicar la ocurrencia de varios episodios de SHU en hermanos en zonas no endémicas.

Las infecciones intestinales asociadas con el SHU incluyen *E. coli* 0157:H7, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y enterovirus. Otro germen descrito en ausencia de diarrea es *Streptococcus pneumoniae* o *Clostridium septicum*⁽⁵⁾. El serotipo 0157:H7 de *E. coli* es el asociado con mayor frecuencia. Este serotipo ha sido aislado a partir de alimentos contaminados tales como hamburguesas, yogur o leche no pasteurizada⁽⁶⁾ y ha sido implicado en un amplio espectro de patologías, desde colitis hemorrágica y diarrea hasta el propio SHU.

Patogenia

La lesión básica ocurre en el endotelio vascular, de modo que las células endoteliales se hinchan y separan de la membrana basal, con ensanchamiento del espacio subendotelial.

El factor precipitante es un grupo de toxinas llamadas verotoxinas que, al dañar la microvasculatura de la pared

intestinal, producen lesiones ulcerativas y hemorragias. En este proceso intervienen lipopolisacáridos (en intestino y en riñón), factor de necrosis tumoral (en riñón, fundamentalmente) y prostaciclina.

El daño vascular induce anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y cambios isquémicos a nivel renal y de otros órganos (colon, hígado, miocardio, cerebro y páncreas).

Clínica

A nivel gastrointestinal hay lesiones en el 90% de casos. Habitualmente, en los días 1º a 7º previos hay un pródromo con coriza, tos, vómitos y diarrea leve. A continuación y de forma bastante brusca el niño se encuentra letárgico, con deposiciones con sangre, muy pálido y con sensación de enfermedad grave. Coincidiendo con esta hemólisis rápida de los hematíes se desarrolla una insuficiencia renal que produce oliguria y, con frecuencia, albuminuria con hipoproteïnemia, lo que condiciona la presencia de edemas y ascitis. La endoscopia revela hiperemia, edema y petequias a nivel intestinal, a veces con ulceraciones, de modo que los hallazgos pueden ser similares a los de la colitis ulcerosa inespecífica.

La hipoxia focal hepática puede condicionar elevaciones de 2-3 veces las cifras de AST, ALT, GGT y nucleotidasa.

Las complicaciones gastrointestinales más frecuentes son necrosis del colon o del íleon, colitis hemorrágica, pancreatitis, colestasis, peritonitis, megacolon tóxico y prolapso del recto^(7,8).

La anemia hemolítica microangiopática ocurre en todos los pacientes, presentándose de forma súbita en 1-2 días. También en más del 90% hay trombopenia sin afectación de las otras pruebas de coagulación. Asimismo, en la mayoría de casos hay una insuficiencia renal con oliguria que puede persistir durante meses. Finalmente, en casi un tercio de casos hay afectación neurológica (con convulsiones y/o edema cerebral).

Tratamiento

La primera medida es lograr una buena hidratación en la fase previa al desarrollo del SHU. La fluidoterapia debe incluir las pérdidas insensibles, urinarias y gastrointestinales. La nutrición es importante en estos pacientes con hipercatabolismo y con hipoalbuminemia por proteinuria.

Los niños con anemia grave sintomática necesitan transfusión de concentrado de hematíes. No se ha demostrado útil la transfusión de plaquetas para tratar la trombopenia, excepto en situaciones de sangrado grave. Las transfusiones de plas-

ma y la plasmaféresis se han empleado para mejorar la insuficiencia renal asociada a la anemia y trombopenia. La hipertensión se controla con nifedipino o nicardipino.

Finalmente, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis han aumentado las tasas de supervivencia tras el SHU, fundamentalmente en el caso de hiperpotasemia grave, uremia con encefalopatía y edema pulmonar. El tratamiento antibiótico frente al germen causal no siempre se asocia con mejoría clínica, probablemente porque se produce una liberación de citotoxinas como consecuencia de la lisis bacteriana⁽⁹⁾.

Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)

La PSH o púrpura anafilactoide es una vasculitis multisistémica caracterizada por cuatro hallazgos clínicos que pueden ocurrir en cualquier orden: púrpura, dolor abdominal, artralgias y glomerulonefritis.

Los síntomas persisten durante una media de 4 semanas, aunque puede haber recurrencias hasta en el 40% de niños.

Epidemiología

En la mayoría de ocasiones (75%) se presenta antes de los 7 años, habiendo un pico de incidencia entre los 4 y 5. Es raro por debajo de los 2 años. Es más frecuente en primavera y verano. Suele haber una historia previa de antecedentes de infección respiratoria superior, pero sólo en el 20% de casos se demuestra una infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (SBGA)

Aunque también se conoce como púrpura anafilactoide, no suele haber historia familiar o personal de alergias.

Patogenia

La causa de la PSH es desconocida. Algunas observaciones clínicas sugieren que agentes infecciosos (SBGA, varicela, otros virus o micoplasma) o medicaciones (antibióticos,..) podrían desencadenar una respuesta inmune, de modo que se depositarían complejos inmunes IgA en las paredes de los vasos sanguíneos. La activación de la vía alternativa del complemento podría generar factores quimiotácticos e infiltración de polimorfonucleares (PMN).

A nivel microscópico se demuestran infiltrados perivasculares de linfocitos, histiocitos y PMN alrededor de los pequeños vasos de la piel y del tracto gastrointestinal, así como depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos del duodeno.

La vasculitis produce edema y hemorragia en el intestino, páncreas, vesícula biliar, pulmones, miocardio y corteza cerebral. A nivel renal la nefritis parece similar a la nefropatía idiopática IgA caracterizada por el depósito de inmunocomplejos IgA.

Afectación clínica

A nivel gastrointestinal, los síntomas pueden estar presentes entre el 60 y 90% de casos. El síntoma más común es el dolor abdominal cólico, asociado o no a vómitos, que puede ser el resultado de edema submucoso.

El dolor abdominal se presenta en la primera semana desde la aparición del exantema en la mayoría de los casos, aun-

que se han descrito casos en los que el intervalo entre la afectación cutánea y el dolor abdominal es mayor de un mes. Cada vez con más frecuencia se describe la presencia de manifestaciones abdominales que preceden a las cutáneas⁽¹⁰⁾. La hipoproteinemia con edemas puede presentarse como consecuencia de una enteropatía pierde-proteínas. El sangrado en forma de hematoquecia o de hematemesis puede presentarse en un 10-25% pero el test de sangre oculta en heces puede ser positivo hasta en el 50% de casos. Algunas complicaciones son la invaginación, perforación intestinal, pancreatitis y colecistitis⁽¹¹⁾.

La invaginación ocurre sobre todo a los 5-7 años y a nivel del íleon, estando limitada al intestino delgado en la mayoría de casos, a diferencia de la mayoría de invaginaciones intestinales idiopáticas que son, sin embargo, íleo-cólicas.

El examen endoscópico puede demostrar la presencia de lesiones purpúricas coalescentes, sobre todo en el duodeno, gastritis y punteado eritematoso o cambios ulcerativos en el colon. En los últimos años, el empleo de la cápsula endoscópica se ha demostrado útil en casos seleccionados⁽¹²⁾.

A nivel radiológico, en el intestino delgado o el colon se observan improntas que representan la hemorragia y edema submucosos, espasmos, ulceraciones e imagen de seudotumor en yeyuno e íleon. Estos hallazgos pueden confundir con la enfermedad de Crohn, esclerodermia y enfermedades linfoproliferativas

El estudio ecográfico de la pared intestinal puede ayudar a predecir los casos más graves. Así, la presencia de un ensanchamiento de la pared duodenal con desdiferenciación o ausencia de la estratificación de las capas del duodeno se asociaría con un mayor riesgo de complicaciones en la PSH⁽¹³⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de PSH se realizará con la presencia de los hallazgos clínicos característicos (cutáneos, articulares, gastrointestinales y renales). La presencia de sangre microscópica en heces debe ser estudiada siempre. En los casos en los que el dolor abdominal precede a las manifestaciones cutáneas o renales, la ecografía puede ser especialmente útil. Los hallazgos ecográficos incluyen un ensanchamiento de la pared intestinal, de tipo difuso o focal, líquido peritoneal libre, menor peristaltismo de las asas afectas y dilatación intestinal. La evaluación endoscópica puede estar indicada para excluir otras patologías si el diagnóstico no está claro.

Tratamiento

Los niños con PSH y dolor abdominal importante deben ser hospitalizados por el riesgo de hemorragia, invaginación o perforación. El tratamiento de soporte incluye fluidos intravenosos y aspiración nasogástrica.

El empleo de los corticoides ante la presencia de manifestaciones gastrointestinales en la PSH es un tema controvertido. En estudios retrospectivos tan sólo se constató una discreta mejoría en la duración del dolor abdominal. El empleo de gamma-globulinas intravenosas o de un inmunosupresor (mofetil micofenolato) ha demostrado su utilidad en hemorragias gastrointestinales en las que había fra-

casado la terapia esteroide^(11,14). El tratamiento quirúrgico puede ser necesario en los casos raros de hemorragia gástrica masiva, obstrucción intestinal, invaginación y perforación intestinal. Las recaídas son relativamente frecuentes, pudiendo presentarse hasta 7 años después.

Enfermedad de Behçet (EB)

La EB es un trastorno multisistémico consistente en úlceras orales y genitales recidivantes asociadas con iritis o uveítis recurrentes. Además, asocia manifestaciones cutáneas (eritema nudoso), articulares (artritis), neurológicas, vasculares y gastrointestinales.

Es más prevalente en el área mediterránea y en Asia. Es rara en niños. La etiología es desconocida y en su patogenia parece intervenir un proceso inmunitario mediado por anticuerpos. La evolución clínica es muy variable, con exacerbaciones e intervalos libres.

Las úlceras orales dolorosas recurrentes son la manifestación más común de la EB. Persisten durante 7 a 14 días y tras su curación reaparecen días o meses después.

A nivel gastrointestinal puede tener manifestaciones clínicas hasta en el 15% de pacientes, pero la escintigrafía con tecnecio puede revelar alteraciones antes de la presencia de síntomas en la mayoría de pacientes⁽¹⁵⁾.

Los síntomas más frecuentes son inespecíficos tales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, flatulencia y estreñimiento. En las radiografías con contraste puede demostrarse un ensanchamiento de los pliegues de la mucosa intestinal, seudópólipos, ulceraciones y fístulas. Las ulceraciones pueden ser difusas o localizadas, sobre todo en la zona íleo-cecal. La extensión de las úlceras puede producir perforación intestinal. La afectación de todo el tracto gastrointestinal, desde el esófago al recto, es posible en la EB.

La diferenciación de la EB con la colitis ulcerosa inespecífica y la enfermedad de Crohn no es fácil en ocasiones, siendo de utilidad la ausencia de anticuerpos ANCA o ASCA, el examen anatomopatológico (ausencia de granulomas y menor inflamación en el área que rodea a la úlcera) y la presencia de otros signos de la EB.

En el tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales de la EB se han empleado sobre todo corticoides, azatioprina, colchicina y talidomida.

Amiloidosis

El acúmulo en el espacio extracelular de proteínas de amiloide fibrosas también afecta a la pared intestinal y puede ocurrir como un proceso primario o secundario. En los niños, habitualmente es secundaria y se asocia con hemodiálisis, fiebre mediterránea familiar, artritis reumatoide juvenil, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, enteropatía autoinmune o glucogenosis. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con amiloidosis secundaria tienen afectación gastrointestinal, con síntomas que van desde la obstrucción intestinal y disminución de la motilidad a isquemia resultante de la infiltración alrededor de los vasos sanguíneos.

La biopsia intestinal revela el depósito de amiloide en las capas mucosa y submucosa. El tratamiento con colchicina

reduce este depósito en la fiebre mediterránea familiar, pero en el resto de casos no hay una terapia útil⁽¹⁶⁾.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL EN LAS ENDOCRINOPATÍAS SISTÉMICAS

Las endocrinopatías sistémicas con frecuencia asocian patología gastrointestinal bien por su mecanismo genético común (por ejemplo, enfermedad celíaca y diabetes mellitus) o bien por alteración de una función intestinal mediada por una hormona (por ejemplo, estreñimiento en el hipotiroideo). Tanto las endocrinopatías congénitas como las adquiridas pueden tener su papel en el desarrollo o maduración del intestino, pues las hormonas están implicadas en numerosas funciones gastrointestinales.

Diabetes mellitus (DM)

Hijo de madre diabética

Los efectos metabólicos del hiperinsulinismo e hiperglucemia producen un aumento de la morbilidad perinatal en el hijo de madre diabética

Una anomalía congénita específica de esta situación es el síndrome de colon izquierdo hipoplásico. Su etiología es desconocida. Se manifiesta por distensión abdominal y vómitos biliosos⁽¹⁰⁾. Se puede intentar un tratamiento conservador con nutrición parenteral y aspiración nasogástrica. Si fracasa, el tratamiento es quirúrgico.

Cetoacidosis diabética

En la fase de cetoacidosis del niño diabético hay náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los vómitos pueden llegar a ser hemorrágicos por esofagitis erosiva. El dolor abdominal puede hacer sospechar pancreatitis por su intensidad. Además, las cifras elevadas de amilasa pueden confundir, salvo si se determina la cifra de amilasas salivares, que son las implicadas en esta situación. Habitualmente el dolor abdominal desaparece en una hora tras la hidratación y terapia insulínica correctas.

En ocasiones, el dolor abdominal concomitante con la hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonuria no se debe a una cetoacidosis diabética sino a una pancreatitis hemorrágica⁽¹⁷⁾ o incluso a un hemoperitoneo, sin la presencia de DM⁽¹⁸⁾.

DM inestable

Los pacientes diabéticos tipo 1 con mal control metabólico pueden desarrollar hepatomegalia secundaria al depósito de glucógeno intrahepático. Si además presentan hipertansinemia, dislipemia, rasgos cushingoides y retraso del crecimiento y del desarrollo puberal se puede hablar de síndrome de Mauriac. Este síndrome es reversible con la optimización del tratamiento insulínico⁽¹⁹⁾. La hipoglucemia y el aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina, como es el cortisol, son las responsables de dicho acúmulo de glucógeno hepático y del hipercortisolismo (causante a su vez de los problemas de crecimiento y pubertad)⁽²⁰⁾.

La esteatosis hepática también puede ser indicativa de DM mal controlada, aunque es más común en la de inicio tardío y en pacientes con obesidad⁽²¹⁾.

Problemas esófago-gástricos

La DM puede producir problemas a nivel de esófago y estómago, secundarios a la neuropatía autosómica, a la alteración de las hormonas gastrointestinales o a un incremento de la susceptibilidad a infecciones gastrointestinales (esofagitis por *Candida* y gastritis por *Helicobacter pylori*). Los desórdenes motores del esófago y estómago secundarios a la neuropatía autosómica son raros en los niños y suelen asociarse a un mal control de la diabetes⁽²²⁾.

La gastroparesia diabética es una complicación del diabético adulto con neuropatía. Sin embargo, también se ha constatado en niños con buen control metabólico. Cursa con distensión gástrica (objetivado por ecografía o por tránsito con bario), vómitos, sensación de plenitud, dolor epigástrico, anorexia y pérdida de peso. Si produce vómitos puede condicionar hipoglucemia. Se asocia con frecuencia a sobrecrecimiento bacteriano⁽²³⁾.

El tratamiento de elección es domperidona, por sus efectos adversos escasos y por su mecanismo de acción. Es un antagonista selectivo de los receptores periféricos de dopamina, con propiedades procinética y antiemética. Aumenta la frecuencia y la duración de las contracciones antral y duodenal y disminuye el tiempo de tránsito del alimento a través del tracto gastrointestinal superior. Se puede usar durante mucho tiempo⁽²⁴⁾. El empleo de alimentación sólida con partículas de pequeño tamaño también podría ser útil para mejorar el tiempo de vaciado gástrico⁽²⁵⁾.

En los adultos, la erradicación de *H. pylori* en pacientes diabéticos es más difícil y permite mejorar el control metabólico. Sin embargo, en niños diabéticos, la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* es semejante al de la población general y, además, su erradicación no mejora el perfil metabólico⁽²⁶⁾.

Los diabéticos también parecen desarrollar gastritis atrófica a edades más precoces que las personas sanas. Se han implicado factores inmunológicos e infecciosos⁽²⁷⁾.

Enfermedad celíaca

La DM tipo 1 puede asociarse a otras alteraciones autoinmunes endocrinas y no endocrinas. Dicha asociación puede tener influencia en el control de la diabetes. Desde hace tiempo se ha evidenciado un incremento en la prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en niños y adolescentes con DM. Ambas enfermedades resultan de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales⁽²⁸⁾.

La prevalencia de EC en pacientes con DM-1 oscila entre el 5 y el 8%, con un incremento de su frecuencia desde que se dispone de marcadores serológicos más sensibles (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa)⁽²⁹⁾.

Algunos estudios sugieren una relación entre la edad más tardía al diagnóstico de la EC y la mayor prevalencia de otros procesos autoinmunes⁽³⁰⁾. Esto puede deberse al mayor tiempo de exposición al gluten, aunque estos hallazgos no han sido corroborados en todos los estudios. Se especula que el diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad celíaca puedan proteger del desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, lo que podría ser muy importante en los casos

de familiares portadores de autoinmunidad pancreática para evitar o retrasar la progresión a diabetes clínica.

Dada la prevalencia de EC asintomática diagnosticada en la población diabética y ante la posibilidad de aparición de complicaciones a largo plazo, según las recomendaciones de la *American Diabetes Association*, debe hacerse un cribado sistemático anual por lo menos en los primeros años posteriores al diagnóstico de la diabetes, especialmente en los primeros cinco. En los siguientes años se podrían espaciar a cada 2-3 años⁽³¹⁾.

No obstante, la aparición de anemia ferropénica, dolor abdominal, estomatitis aftosa o retraso de la pubertad en un niño diabético deben alertar al clínico acerca de esta posible coincidencia.

Hipoparatiroidismo

Se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de hormona paratiroidea en sangre. Los síntomas precoces de hipoparatiroidismo incluyen calambres, tetania, esteatorrea y, en ocasiones, diarrea intratable. Los mecanismos por los que la PTH está implicada en la absorción intestinal son desconocidos, pero los síntomas de malabsorción pueden ser una manifestación muy precoz de hipoparatiroidismo. La adición de calcio y vitamina D mejora la diarrea y la absorción de grasa.

La poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica es una rara enfermedad hereditaria con la clásica tríada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal. Puede cursar con diarrea crónica y hepatitis⁽³²⁾.

Hiperparatiroidismo

Es raro en el niño y ocurre en adolescentes en relación con un adenoma o una enfermedad endocrina múltiple. Los síntomas incluyen anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, estreñimiento y pancreatitis.

Enfermedades hipofisarias e hipotalámicas

Las hormonas hipofisarias tienen efectos importantes en el intestino. La ACTH estimula la secreción de cortisol y mejora la actividad enzimática en el borde en cepillo intestinal. La TSH actúa sobre la tiroxina, la cual interviene en la motilidad intestinal. La hormona de crecimiento está implicada en el desarrollo de la vellosidad intestinal y aumenta la absorción intestinal.

En la época neonatal, el hipopituitarismo puede asociarse con una hepatitis colostática aparte de los clásicos signos de hipoglucemia y micropene⁽³³⁾.

En los adolescentes con hipopituitarismo hay una pubertad retrasada y puede haber síntomas de pérdida de peso, anorexia y diarrea. En la biopsia duodenal se ha demostrado atrofia vellositaria moderada. Estos signos son reversibles con la terapia hormonal.

Hipoadrenocorticismo

La corteza adrenal segrega glucocorticoides y mineralcorticoides. En el intestino, los glucocorticoides se unen a

receptores específicos citoplasmáticos en el enterocito y producen un aumento de la capacidad absorbente del intestino delgado. En cuanto a la aldosterona, su principal efecto es renal pero también a nivel del colon aumenta la absorción de sodio.

La causa más común de insuficiencia adrenal es la hiperplasia adrenal congénita, que en un 90% de casos se debe a una deficiencia de la 21-hidroxilasa. Se hereda con carácter autosómico recesivo y produce pérdida de sal, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Los pacientes tienen escaso apetito y problemas para ganar peso. La excesiva pérdida de sodio puede producir pérdida de agua y deshidratación.

Enfermedades tiroideas

El hipotiroidismo congénito no tratado tiene, además de los hallazgos típicos de macroglosia, retraso psicomotor y facies mixedematosa, una serie de problemas asociados con menor motilidad intestinal: desde estreñimiento hasta dificultades en la alimentación.

En el hipotiroidismo adquirido puede presentarse alteración de la motilidad desde esófago a colon, estreñimiento, prolapso rectal, íleo paralítico y pseudo obstrucción intestinal. Se han documentado síntomas insidiosos como dolor abdominal inespecífico y distensión abdominal⁽³⁴⁾.

En el hipertiroidismo hay un aumento de la motilidad intestinal, lo que condiciona diarrea y en algunos casos se ha descrito mala absorción con esteatorrea.

BIBLIOGRAFÍA

- Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ. Rudolph's Pediatrics. 21th ed. London. Ed. McGraw Hill. 2003.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. Tratado de Pediatría. 17ª ed. Barcelona: Ed. Elsevier; 2004.
- Walker W, Durie P, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 3ª ed. Decker: Hamilton, Ed; 2000.
- Haus-Cheymol R, Espie E, Che D, Vaillant V, Valk D, Desenclos JC. Association between indicators of cattle density and incidence of paediatric haemolytic-uraemic syndrome (HUS) in children under 15 years of age in France between 1996 and 2001: an ecological study. Epidemiol Infect. 2006; 134: 712-8.
- Smith-Slatas CL, Bourque M, Salazar JC. Clostridium septicum infections in children: a case report and review of the literature. Pediatrics. 2006; 117: e796-805.
- Honish L, Predy G, Hislop N, Chui L, Kowalewska-Grochowska K, Trottier L et al. An outbreak of E. coli O157:H7 hemorrhagic colitis associated with unpasteurized gouda cheese. Can J Public Health. 2005; 96: 182-4.
- De Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg. 2007; 17: 328-34.
- Nayar DM, Vetrivel S, McElroy J, Pai P, Koerner RJ. Toxic megacolon complicating Escherichia coli O157 infection. J Infect 2006; 52(4): e103-6.
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med. 2000 29; 342: 1930-6.
- Hajivassiliou CA. Intestinal obstruction in neonatal/pediatric surgery. Semin Pediatr Surg. 2003; 12: 241-53.
- Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. Acta Paediatr. 2004; 93: 1427-31.
- Fagbemi AA, Torrente F, Hilson AJ, Thomson MA, Heuschkel RB, Murch SH. Massive gastrointestinal haemorrhage in isolated intestinal Henoch-Schönlein purpura with response to intravenous immunoglobulin infusion. Eur J Pediatr. 2007; 166: 915-9.
- Preud'Homme DL, Michail S, Hodges C, Milliken T, Mezoff AG. Use of wireless capsule endoscopy in the management of severe Henoch-Schönlein purpura. Pediatrics. 2006; 118: e904-6.
- Nchimi A, Khamis J, Paquot I, Bury F, Magotteaux P. Significance of bowel wall abnormalities at ultrasound in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46: 48-53.
- Martin S, Cramer CH, Heikenen J, Gitomer JJ. Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: 245-7.
- Marchetti F, Trevisiol C, Ventura A. Intestinal involvement in children with Behçet's disease. Lancet. 2002; 359: 2115.
- Bilezikçi B, Demirhan B, Haberal AN, Boyacioglu S, Güngen Y. The analysis of gastrointestinal amyloidosis in 78 patients with chronic renal failure. Amyloid. 2000; 7: 278-83.
- Waseem M, Narasimhan M, Ganti S. A child with abdominal pain and hyperglycemia: is it diabetic ketoacidosis? Pediatr Emerg Care. 2008; 24: 39-40.
- Vermeersch N, Stolte C, Fostier K, Deloos H. An Unusual Case of Hyperglycemia, Abdominal Pain, and Increased Anion Gap Acidosis. J Emerg Med. 2008; Feb 13.
- Flotats M, Miserachs M, Ricart A, Clemente M, Gussinyer, Yes-te D, Albisu MA et al. Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 157-60.
- Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S et al. Glycogenic hepatopathy: An underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. Am J Surg Pathol. 2006; 30: 508-13.
- Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus. Endocr Res. 2007; 32: 59-69.
- De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Van Gaal LF. Current concepts in gastric motility in diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2006; 2: 113-30.
- Maderazo EG. Diabetic gastroparesis. N Engl J Med. 2007; 357: 418-9.
- Hasler WL. Gastroparesis: symptoms, evaluation, and treatment. Gastroenterol Clin North Am. 2007; 36: 619-47.
- Olausson EA, Alpsten M, Larsson A, Mattsson H, Andersson H, Attvall S. Small particle size of a solid meal increases gastric emptying and late postprandial glycaemic response in diabetic subjects with gastroparesis. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 80: 231-7.
- Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Schiavino A et al. Helicobacter pylori eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38: 422-5.
- De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelckmans PA, Ieven MM, Van Marck EA et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabe-

- tic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care*. 2003; 26: 82-8.
28. Nóvoa Y, López-Capapé M, Lara E, Alonso M, Camarero C, Barrio R.. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:13-7.
 29. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 132-6.
 30. Biagi I, Pezzimenti D, Casimpanella J, Corazza GR. Gluten exposure and risk of autoimmune disorders. *Gut*. 2002; 50: 140-1.
 31. Silverstein J. Care of children and adolescents with DM 1. A statement of ADA. *Diabetes Care*. 2005; 28: 186-212.
 32. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2843-50.
 33. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 695-702.
 34. Gunsar F, Yilmaz S, Bor S, Kumanlioğlu K, Cetinkalp S, Kabalak T, Ozutemiz OA. Effect of hypo- and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 706-12.

3.2.15 Enteropatías de origen desconocido. Otras enteropatías dependientes de la alimentación parenteral

I.X. Irastorza Terradillos

INTRODUCCIÓN

El término “diarrea intratable de la infancia” fue acuñado en los años 1960 para describir una diarrea crónica de etiología desconocida en niños pequeños⁽¹⁾. Desde entonces se ha descrito un elevado número de entidades etiológicas, algunas de ellas tratables, por lo que en la actualidad el término ha caído en desuso. En los últimos años se utiliza el término “diarrea crónica de la infancia” como un término genérico para referirse a un conjunto de enfermedades en las que el paciente presenta diarrea acuosa de intensidad suficiente como para requerir soporte nutricional, habitualmente en forma de nutrición parenteral.

Cuando la malabsorción de nutrientes, agua o electrolitos es suficientemente importante como para hacer necesario el soporte con nutrición parenteral se habla de “fallo intestinal” (Tabla I). Las alteraciones de la mucosa intestinal que cursan con diarrea crónica se conocen como enteropatías.

Las enteropatías se han clasificado tradicionalmente, atendiendo a la integridad estructural de la mucosa intestinal, en enteropatías con mucosa intestinal preservada, debidas a alteraciones enzimáticas o de los mecanismos de transporte; y enteropatías con mucosa intestinal alterada, como la enteropatía autoinmune o la displasia epitelial intestinal. Sin embargo, la utilización de la microscopía electrónica y de técnicas inmunohistoquímicas ha permitido identificar en los últimos años entidades con alteraciones ultraestructurales de la mucosa que no se corresponden con el concepto tradicional de alteración de la mucosa identificable por microscopía óptica convencional, como los defectos congénitos en la glicosilación de proteínas o la disgenesia de células enteroendocrinas (Tabla II).

ENFERMEDAD DE INCLUSIÓN MICROVELLOSITARIA

Concepto

Recibe indistintamente el nombre de enfermedad de inclusión microvellositaria, atrofia microvellositaria o enfermedad de Davidson. La denominación que mejor representa la etiología de esta enfermedad es la de “enfermedad de inclusión microvellositaria”, puesto que la atrofia de microvellosidades no es exclusiva de esta enfermedad. Fue descrita por primera vez en 1978⁽²⁾.

Es una enfermedad congénita familiar que cursa con diarrea crónica intratable por anomalías en el reborde en cepillo de los enterocitos. Los enterocitos afectados presentan una incapacidad absoluta para la absorción de nutrientes, agua y electrolitos.

Los pacientes afectos de esta enfermedad no suelen presentar antecedentes obstétricos destacables ni otras malformaciones o disfunciones asociadas.

La enfermedad debuta en forma de una diarrea acuosa intensa desde los primeros días de vida neonatal. Aunque sería esperable que la diarrea apareciese desde el momento del nacimiento, es frecuente que su inicio se retrase durante unos días, al igual que ocurre en otras diarreas congénitas.

La diarrea es tan líquida que frecuentemente se confunde con la orina y tan intensa que el paciente puede deshidratarse en pocas horas y fallecer si no se adoptan rápidamente medidas de soporte hidroelectrolítico masivo.

La diarrea no cede con el reposo intestinal. Durante la ingesta las deposiciones aumentan significativamente, de forma que el volumen de diarrea suele ser superior a la cantidad total ingerida, llegando a incrementarse las pérdidas hasta 300 ml/kg/día de agua y 20 mmol/kg/día de sodio⁽³⁾.

Existe una variante de la enfermedad de inclusión microvellositaria de inicio tardío, a los 2 o 3 meses de vida, que presenta una clínica similar pero de menor intensidad.

Etiología

La alteración primaria responsable de la aparición de la enfermedad de inclusión microvellositaria es desconocida. El hecho de que se presente frecuentemente en grupos familiares y en algunos grupos étnicos orienta hacia un probable origen genético con herencia autosómica recesiva.

El hallazgo en la microscopía electrónica de enterocitos inmaduros con microvellosidades de aspecto normal en las criptas sugiere que la alteración se produce durante el proceso madurativo y migratorio del enterocito hacia el ápex de la vellosidad intestinal.

Se ha especulado que la enfermedad podría estar relacionada con un deficiente ensamblaje de las microvellosidades a la membrana del enterocito secundaria a alteraciones en el citoesqueleto. Sin embargo no se han hallado alteraciones en el citoesqueleto que sugieran un defecto en el transporte de proteínas a través del citosol o en la membrana luminal del enterocito. Además, la actividad de otras proteínas transportadoras de membrana, como la bomba Na^+/K^+ ATPasa, es normal.

La ausencia de marcadores lisosómicos, como el LAMP1 o la fosfatasa ácida, en las inclusiones microvellositarias podría indicar que son endosomas generados por un defecto en la membrana luminal del enterocito que provocaría autofago-

TABLA I. Causas de fallo intestinal.

Categoría	Enfermedad
<i>Síndrome de intestino corto</i>	Neonatal
	Enterocolitis necrotizante
	Vólvulo por malrotación intestinal
	Gastrosquisis
	Atresia intestinal
	Aganglionosis total / Enfermedad de Hirschprung
	Niños mayores
	Enfermedad de Crohn
	Traumatismos abdominales
	Infarto intestinal
	Tumores intestinales
	Enteritis post-radiación
	<i>Trastornos de la motilidad</i>
Displasia neuronal intestinal	
Anomalías de las células intersticiales de Cajal.	
Síndrome de hipoperistaltismo con megavejiga y microcolon	
<i>Alteraciones de la mucosa intestinal</i>	Anomalías estructurales primarias
	Displasia epitelial primaria
	Enfermedad de inclusión microvellositaria
	Errores congénitos de la glicosilación
	Disgenesia de células enteroendocrinas
	Alteraciones de la respuesta inmune
	Enteropatías autoinmunes
	Inmunodeficiencias primarias
	Inmunodeficiencias adquiridas

citosis de las microvellosidades. Este fenómeno explicaría la existencia de microvellosidades normales en los enterocitos inmaduros de la cripta⁽⁴⁾.

También se ha observado acumulación de glicocálix en el interior del enterocito, lo que sugeriría un defecto en la exocitosis de glicoproteínas⁽⁵⁾.

Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad es extremadamente baja, con una incidencia inferior a 1/10⁵ nacimientos. La enfermedad se ha diagnosticado en niños de los más variados orígenes étnicos. Es frecuente la agregación familiar y su aparición en hermanos de niños afectados. Se ha observado la existencia de una incidencia superior en grupos étnicos con alto grado de consanguinidad, como indios navajos y turcos.

Fisiopatología

La ausencia del ribete en cepillo produce una ineficacia absorbente casi total, puesto que la absorción de azúcares, aminoácidos-péptidos y grasas precisa de enzimas y transportadores situados en el ribete en cepillo del enterocito.

A esta ineficacia absorbente se añade la existencia de un mecanismo secretor en la mucosa intestinal que explica la diarrea acuosa masiva de estos niños⁽⁶⁾.

TABLA II. Causas de diarrea crónica en los primeros meses de vida.

Con mucosa intestinal alterada:

- Diarrea infecciosa
- Enfermedad de inclusión microvellositaria
- Displasia epitelial intestinal
- Enteropatías autoinmunes
- Inmunodeficiencias primarias:
 - Inmunodeficiencia grave combinada
 - Hipogammaglobulinemia
 - Síndrome IPEX
 - Síndrome autoinmune poliglandular tipo I
- Disgenesia de células enteroendocrinas
- Inmunodeficiencias adquiridas: SIDA
- Enteropatía infecciosa
- Enteropatía post-infecciosa
- Enteropatía alérgica
- Desnutrición

Sin alteración morfológica de la mucosa intestinal:

- Diarrea infecciosa
- Alteración de los mecanismos de transporte
 - Diarrea congénita clorada
 - Diarrea congénita de sodio
 - Malabsorción de glucosa-galactosa
 - Alteración del receptor ileal para ácidos biliares
- Déficit nutricionales
 - Acrodermatitis enteropática
- Déficit enzimáticos
 - Déficit congénito de lactasa
 - Déficit congénito de enteroquinasa

El aumento de las pérdidas digestivas con la ingesta se debe al efecto osmótico que los nutrientes no absorbidos ejercen en la luz intestinal y al aumento de la secreción intestinal por la activación del eje neuroendocrino que la presencia de alimentos en la luz intestinal produce.

Diagnóstico

La norma en esta enfermedad es la ausencia de parámetros analíticos específicos. Debido a la diarrea masiva los niños presentan deshidratación hiponatémica con acidosis metabólica.

Los marcadores de inflamación sistémica (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina) así como los marcadores de inflamación intestinal (leucocitos en heces y calprotectina fecal) suelen ser normales.

En las heces, la α 1-antitripsina es normal. La concentración fecal de sodio y cloro suele ser similar a la del plasma. La elastasa fecal suele estar falsamente disminuida debido a la dilución de la materia fecal por la diarrea. Esta dilución puede hacer que no se observe un aumento significativo de residuos alimenticios (azúcares, gotas de grasa, cuerpos reductores, etc.) en las heces, como sería esperable en un cuadro malabsortivo de esta magnitud.

Dada la ausencia de datos clínicos y analíticos específicos de esta enfermedad, el diagnóstico se establece por el examen histológico de las biopsias intestinales.

El aspecto macroscópico del intestino es normal. El examen microscópico de las biopsias muestra un grado variable de atrofia vellositaria sin hiperplasia críptica destacable, hallazgo similar al de otras enteropatías. A diferencia de otras enteropatías, no suele haber infiltrado inflamatorio, pero si la biopsia intestinal no se realiza precozmente o el paciente ha sufrido procesos infecciosos puede encontrarse un leve infiltrado inflamatorio.

En la tinción PAS se observan dos hallazgos muy sugestivos de esta enfermedad. No se observa la línea bien definida que en circunstancias normales aparece siguiendo el contorno luminal de las vellosidades. En su lugar se puede observar una banda densa mal definida en la región apical de los enterocitos. Por otra parte, los enterocitos situados cerca de la cripta presentan gránulos PAS positivos en la zona apical intracitoplasmática⁽⁷⁾.

La inmunohistoquímica con anticuerpos anti CD10 (peptidasa neutra asociada a la membrana) presenta un patrón de distribución similar a la tinción PAS⁽⁸⁾.

El diagnóstico definitivo lo proporciona la microscopia electrónica⁽⁹⁾. El hallazgo fundamental es la presencia de vacuolas llenas de microvellosidades en el citoplasmática apical de los enterocitos vellositarios (Fig. 1). Sin embargo, los enterocitos inmaduros situados cerca de la cripta pueden presentar microvellosidades de distribución normal en su superficie. Por lo tanto, para excluir el diagnóstico de enfermedad de inclusión microvellositaria se deben examinar los enterocitos próximos al ápex de la vellosidad.

En la enfermedad de inclusión microvellositaria de origen tardío, el aspecto de las biopsias es más variable y puede cambiar con el paso del tiempo. Inicialmente las biopsias muestran atrofia vellositaria, pero con el tiempo pueden llegar a tener un aspecto prácticamente normal. La tinción PAS y la inmunohistoquímica con anticuerpos anti CD10 muestran un aspecto parcheado que alterna áreas normales junto a otras con ausencia del ribete en cepillo y enterocitos con inclusiones.

Diagnóstico diferencial

Se deben excluir otras causas de diarrea crónica de inicio precoz que se citan en la tabla II.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento etiológico para esta enfermedad. Los tratamientos con fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores son ineficaces. La utilización de fármacos antidiarreicos y antiseoretos, como la loperamida, el racecadotril y los análogos de la somatostatina, no se traduce por una reducción significativa de la diarrea.

El soporte hidroelectrolítico y nutricional con nutrición parenteral son las únicas opciones terapéuticas disponibles. Se debe iniciar inmediatamente para evitar la deshidratación y la desnutrición del paciente.

Las necesidades de agua y solutos de estos pacientes pueden llegar a ser de 400 ml/kg/día de agua, 20 mmol/kg/día de sodio y 10 mmol/kg/día de potasio, por lo que el riesgo de complicaciones hidroelectrolíticas es extremadamente

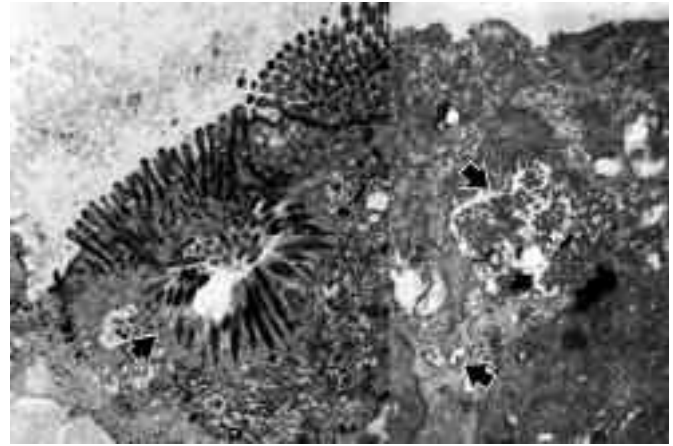


FIGURA 1. Microscopia electrónica intestinal de un paciente con enfermedad de inclusión microvellositaria. Las flechas indican las vacuolas llenas de microvillus.

alto y ocurre con mucha mayor frecuencia que en pacientes con fallo intestinal (Tabla I) o diarrea crónica de otras etiologías (Tabla II).

Subestimar las pérdidas digestivas conduce frecuentemente a la deshidratación del paciente, aumentando el riesgo de trombosis renal y cerebral, nefrocalcinosis, insuficiencia renal y fallo de medro. El riesgo aumenta cuando se presentan circunstancias que aumentan las pérdidas fecales como el inicio o aumento de la nutrición enteral o durante los procesos infecciosos.

Para evitar las deshidrataciones se puede caer en la tentación de sobreestimar las pérdidas. Un aporte excesivo de líquidos producirá un aumento importante de la diarrea y aumentará el riesgo de complicaciones inherentes a la sobrecarga hídrica.

Con necesidades hidroelectrolíticas tan elevadas, es imprescindible controlar regularmente las pérdidas fecales y la urea y electrolitos urinarios para ajustar el aporte parenteral. Sin embargo, la estimación de las pérdidas digestivas es complicada, puesto que la diarrea es tan líquida que se confunde con la orina.

En el fallo intestinal de otras etiologías, la nutrición parenteral constituye una opción de soporte terapéutico a largo plazo y un puente mientras se progresa hacia la suficiencia intestinal. En la enfermedad de inclusión microvellositaria no existe posibilidad de progresar hacia la suficiencia intestinal. Además, son mucho más frecuentes las complicaciones secundarias a la propia nutrición parenteral (sepsis y cirrosis biliar).

En estas circunstancias, la mejor opción es remitir al paciente a un centro con programa de trasplante intestinal para que, idealmente, se realice el trasplante antes de que aparezcan las complicaciones hepáticas^(10,11).

En la enfermedad de inclusión microvellositaria de origen tardío se puede lograr un cierto grado de suficiencia intestinal, por lo tanto se deben combinar técnicas de alimentación enteral progresiva con la nutrición parenteral.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es malo. No es esperable que el paciente progrese hacia la suficiencia intestinal y, por lo tanto, dependerá de la nutrición parenteral para su supervivencia de por vida.

La alimentación oral es totalmente ineficaz desde un punto de vista nutricional. Ni siquiera se ha podido establecer que la nutrición enteral trófica mejore la morbi-mortalidad de estos pacientes, como sí ocurre en el fallo intestinal de otras etiologías.

A pesar de que se realice un manejo exquisito del intestino y de la nutrición parenteral, es frecuente la aparición temprana de las complicaciones de la nutrición parenteral, especialmente sepsis y cirrosis biliar.

Estos condicionantes hacen que la nutrición parenteral tenga una eficacia limitada en el tiempo, haciendo del trasplante intestinal la mejor opción terapéutica a largo plazo para la mayoría de estos niños.

La variante de aparición tardía es menos grave que la enfermedad de inclusión microvellositaria de presentación precoz. En este subgrupo de pacientes es esperable que se desarrolle un cierto grado de suficiencia intestinal que les permita depender de la nutrición parenteral sólo algunos días por semana.

DISPLASIA EPITELIAL INTESTINAL

Concepto

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1994 en un grupo de 3 niños con diarrea crónica de inicio neonatal en los que se identificó una alteración en forma de penachos del epitelio intestinal⁽¹²⁾. De esta primera descripción procede el nombre de “enteropatía en penacho” o *tufting enteropathy*.

La displasia epitelial intestinal es una enteropatía congénita de inicio neonatal o en los primeros meses de vida que cursa con diarrea crónica intratable de intensidad variable. La enteropatía es secundaria a una alteración en la alineación de los enterocitos.

La intensidad de la diarrea depende del porcentaje de enterocitos afectados, por lo que la presentación clínica es variable. Algunos niños sufren un fallo intestinal similar al de la enfermedad por inclusión microvellositaria desde los primeros días de vida, con pérdidas digestivas por diarrea acuosa de 100 a 200 ml/kg/día y un fracaso total para la absorción de nutrientes, mientras que otros se diagnostican tardíamente en el contexto de un niño con fallo de medro y diarrea crónica.

A diferencia de la enfermedad de inclusión microvellositaria, la diarrea tiende a remitir durante el ayuno, aunque sin llegar a desaparecer.

Los niños con displasia epitelial intestinal no suelen presentar antecedentes obstétricos destacables, aunque frecuentemente asocian alteraciones fenotípicas, como atresia de coanas, alteraciones del macizo facial, atresia de esófago, imperforación anal o el síndrome de Dubowitz. Mención especial merece la presencia de queratitis punctata en más del 60% de los pacientes. Puesto que la queratitis punctata es también una displasia epitelial, los avances en la investi-

gación de su etiología podrían contribuir a explicar los mecanismos moleculares de la displasia epitelial intestinal⁽¹³⁾.

Etiología

La enfermedad se presenta frecuentemente en grupos familiares y en algunos grupos étnicos, lo que orienta hacia un probable origen genético con herencia autosómica recesiva. En algunos pacientes se ha observado la existencia de una mutación homocigota en el gen del cromosoma 2p21 que codifica la molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM)⁽¹⁴⁾.

El examen histológico con técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica permite aproximarse a la etiología molecular de esta enfermedad. Se ha observado una distribución anormal de la integrina $\alpha 2/1$. Esta integrina es una molécula de adhesión que participa en la interacción entre los enterocitos y la membrana basal. La distribución de laminina y de proteoglicano heparán-sulfato en la membrana basal también es anormal⁽¹⁵⁾. Asimismo, se ha observado un aumento en el número y tamaño de los desmosomas de los enterocitos que forman parte de los penachos⁽¹⁶⁾.

En modelos de experimentación animal, el bloqueo del gen que codifica la transcripción del factor Elf3 produce alteraciones similares a la displasia epitelial intestinal⁽¹⁷⁾. El factor Elf3 participa en la maduración y diferenciación del epitelio intestinal inmaduro.

Las investigaciones realizadas sugieren una alteración en la membrana basal que podría impedir la correcta apoptosis de los enterocitos al final de su ciclo vital o una defectuosa interacción entre ellos y la membrana basal.

Epidemiología

La prevalencia de la displasia epitelial intestinal es posiblemente superior a la de la enfermedad de inclusión microvellositaria. Su reciente descripción y la variabilidad en la intensidad de su expresión clínica pueden hacer que existan aún muchos casos sin diagnóstico y que su incidencia real sea bastante más alta.

Al igual que la enfermedad de inclusión microvellositaria, su incidencia está aumentada en comunidades con un alto grado de consanguinidad, especialmente en el Magreb y en la isla de Malta.

Fisiopatología

En la displasia epitelial intestinal un porcentaje variable de los enterocitos se encuentran formando acúmulos o penachos. Para realizar sus funciones absorptivas los enterocitos deben adoptar una orientación espacial lineal bien definida. Esta orientación es imprescindible para mantener un gradiente eléctrico adecuado y el correcto funcionamiento de los mecanismos de transporte transcelular y paracelular desde la luz intestinal hasta atravesar la membrana basal del epitelio intestinal. Por lo tanto, aunque la ultraestructura de estos enterocitos sea normal, son incapaces de realizar eficazmente su función absorptiva.

La intensidad de la diarrea y la de la insuficiencia intestinal son directamente proporcionales al porcentaje de enterocitos incluidos en los penachos.

Diagnóstico

No existen alteraciones analíticas que permitan establecer la orientación diagnóstica de esta enfermedad. Los parámetros inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la procalcitonina o la calprotectina fecal son normales. El aclaramiento de \cdot 1-antitripsina fecal es normal. La elastasa fecal puede estar algo disminuida si la diarrea es abundante. Al igual que en diarreas crónicas de otras etiologías se pueden hallar cuerpos reductores, azúcares, grasa y creatorrea en las heces. La concentración de electrolitos en las heces suele ser similar a la del plasma.

El diagnóstico es histológico. El examen microscópico de las vellosidades muestra atrofia vellositaria con hiperplasia críptica y ausencia o leve infiltrado inflamatorio en la lámina propia, sin aumento de linfocitos intraepiteliales. Es característica la presencia en el epitelio vellositario de agregados de enterocitos que adoptan la típica forma de “penachos” que da nombre a la enfermedad (Fig. 2)⁽¹²⁾. Los agregados pueden afectar hasta un 70% de los enterocitos del epitelio intestinal. A diferencia de la enfermedad de inclusión microvellositaria, la tinción PAS muestra un fino patrón lineal en la superficie de los enterocitos sin gránulos en su citoplasma.

En la microscopia electrónica, los orgánulos citoplasmáticos y el ribete en cepillo tienen un aspecto normal. El ribete en cepillo puede parecer acortado pero no se observan inclusiones microvellositarias intracelulares.

La presencia de “penachos” aislados en la biopsia intestinal de un paciente con diarrea no implica el diagnóstico de la enfermedad, puesto que los penachos se pueden observar en individuos sanos y en diarreas de otra etiología.

Diagnóstico diferencial

Se deben excluir otras causas de diarrea crónica de inicio precoz que se citan en la tabla II.

Tratamiento

No existen tratamientos etiológicos para la displasia epitelial intestinal. El leve infiltrado inflamatorio crónico que en ocasiones se observa en la lámina propia de la mucosa intestinal ha llevado a la utilización de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, que no sólo no mejoran la funcionalidad o el pronóstico, sino que con frecuencia son causa de yatrogenia. Los fármacos antidiarreicos y antiseoretos, como la loperamida, el racecadotril y los análogos de la somatostatina, no mejoran la función intestinal ni reducen significativamente la diarrea.

El soporte hidroelectrolítico y el nutricional con nutrición parenteral son la única opción terapéutica posible en la mayoría de estos pacientes. Se debe iniciar precozmente para evitar la deshidratación y la desnutrición del paciente.

Las necesidades diarias de agua y solutos de estos pacientes suelen oscilar entre 100 y 200 ml/kg de agua y entre 5 a 10 mmol/kg de sodio, dependiendo de la ingesta y del grado de afectación enteral.

Se debe establecer una nutrición enteral, a poder ser oral, adecuada a la tolerancia enteral del paciente. La alimentación enteral disminuye la incidencia de complicaciones aso-

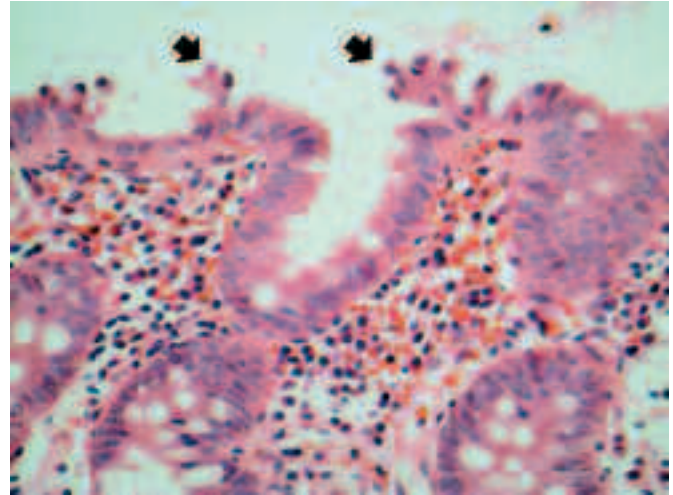


FIGURA 2. Biopsia intestinal de un paciente con displasia epitelial intestinal. Las flechas señalan los “penachos” típicos de esta enfermedad (fotografía proporcionada por el Dr. Michael Ashworth).

ciadas a la nutrición parenteral y evita la atrofia vellositaria de las áreas intestinales indemnes, favoreciendo en algunos pacientes la progresión hacia la suficiencia intestinal. En algunos casos puede parecer que la alimentación enteral a débito continuo garantiza un aporte hidroelectrolítico suficiente, pero con frecuencia es nutricionalmente insuficiente.

Las complicaciones graves asociadas a la nutrición parenteral prolongada y la mala calidad de vida del paciente justifican la realización del trasplante intestinal.¹¹

Pronóstico

El pronóstico de la displasia epitelial intestinal dependerá principalmente del grado de afectación intestinal. Pero tan importante como el grado de insuficiencia intestinal es el adecuado manejo de la alimentación enteral y parenteral, para minimizar el riesgo de aparición de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral prolongada.

Sólo una minoría de pacientes alcanzará la suficiencia intestinal. La mayoría precisarán nutrición de la parenteral de forma permanente todos o algunos días por semana.

En centros con experiencia en el manejo de pacientes con fallo intestinal la supervivencia a los 10 años es superior al 80% y no más del 5% desarrollan cirrosis biliar. La principal causa de morbi-mortalidad es la sepsis bacteriana de catéter o por translocación intestinal.

ENTEROPATÍA AUTOINMUNE Y SÍNDROME IPEX

Concepto

Es un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen como característica principal la desestructuración de la mucosa intestinal debido a un infiltrado inflamatorio de origen autoinmune. A diferencia de otras enteropatías de origen inmune, como la enfermedad celíaca o las alergias alimentarias no mediadas por IgE, la diarrea y las alteraciones de la mucosa intestinal no son secundarias a la ingesta de alimentos concretos.

Puede presentarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente es que debute en el periodo neonatal o en los primeros meses de vida, sin embargo el inicio perinatal es infrecuente.

Se puede presentar como una afectación aislada del intestino delgado o afectando también a estómago y colon. En algunos casos se produce una afectación autoinmune extradigestiva, especialmente en forma de nefropatía o endocrinopatía.

La expresión clínica de la enteropatía autoinmune es variable. En algunos casos la enfermedad tiene una duración limitada, en otros casos la diarrea es permanente con una respuesta variable al tratamiento inmunosupresor. Se caracteriza por la presencia de una diarrea secretora que aumenta con la ingesta pero no cede con el ayuno. La diarrea ocasionalmente se acompaña de sangre y moco debido a la intensa inflamación intestinal. En los casos graves, la diarrea puede llegar a comprometer la vida del paciente y provocar fallo intestinal.

No se han descrito antecedentes obstétricos destacables, aunque es frecuente la consanguinidad entre los padres.

El **síndrome IPEX** es una forma particular de enteropatía autoinmune grave que asocia diabetes mellitus insulino-dependiente, eccema intenso, citopenias hematológicas autoinmunes y, ocasionalmente, afectación renal y otras endocrinopatías. La diarrea se presenta en los primeros meses de vida y suele ser el síntoma más precoz. La aparición de enteropatía pierde proteínas es un signo de mal pronóstico. El signo clínico más frecuente es el eccema generalizado, que puede llegar a ser extremadamente intenso y asemejarse a una ictiosis. La diabetes mellitus insulino-dependiente suele debutar hacia los 2 ó 3 años. La anemia hemolítica autoinmune también es habitual, siendo más infrecuentes la plaquetopenia, la neutropenia, la glomerulonefritis y el resto de endocrinopatías.

Etiología

Dada la diversidad de presentaciones clínicas, tanto en intensidad como en órganos afectados, se puede concluir que existen múltiples alteraciones genéticas y moleculares implicadas en la aparición de la enteropatía autoinmune.

La enfermedad se debe a alteraciones en la regulación de la respuesta de los linfocitos T. Los linfocitos T inmaduros pasan por un proceso de selección en el timo. Primero sufren una “selección positiva” en la que los linfocitos que no son capaces de reconocer antígenos mayores de histocompatibilidad expresados en el epitelio cortical del timo son eliminados. Los linfocitos supervivientes sufren una segunda selección en la médula del timo. En esta segunda “selección negativa”, los linfocitos T son enfrentados a células presentadoras de antígenos propios. Los linfocitos que reaccionan intensamente frente a los antígenos propios son eliminados. Finalizado el proceso, sólo abandonan el timo linfocitos T no reactivos o escasamente reactivos frente a antígenos propios. La actividad de estos linfocitos T escasamente reactivos es controlada periféricamente por linfocitos T reguladores (CD4⁺CD25⁺, CD8⁺CD28⁻, T_H3 productores de TGF- β 1 y TR1 productores de interleukina 10).

La selección negativa en el timo puede fallar porque las células presentadoras de antígenos no presenten antígenos propios o porque los linfocitos T que reaccionan intensamente no sean eliminados. En este caso llegan a la circulación periférica grandes cantidades de linfocitos T intensamente autorreactivos.

Si lo que fallan son los linfocitos T reguladores periféricos, la ausencia de modulación sobre los linfocitos T escasamente reactivos pueden producir daño tisular. Esto ocurre especialmente cuando se rompe el equilibrio inmune por un proceso infeccioso o por una reacción alérgica alimentaria.

En el **síndrome IPEX** se ha descrito recientemente la alteración genética responsable del cuadro. El gen FOXP3 mutado está localizado en el cromosoma Xp11.23-q13.3⁽¹⁸⁾. El gen FOXP3 es el responsable de la síntesis de una proteína de 48kDa llamada escurfina. Esta proteína se expresa predominantemente en los linfocitos T reguladores CD4⁺CD25⁺. Aunque la función de la escurfina aún no está plenamente identificada, parece que tiene la capacidad de interactuar con el ácido desoxirribonucleico. Uniéndose a promotores nucleares de varias citocinas, como la interleukina 2 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, reprimiría su transcripción modulando e inhibiendo la activación de linfocitos T y otras células proinflamatorias. La ausencia de escurfina produciría alteraciones en la “selección negativa” de linfocitos intensamente reactivos en la médula del timo y en la capacidad de los linfocitos T reguladores para reprimir la activación periférica de linfocitos T autorreactivos⁽¹⁹⁾.

Se han descrito formas de enteropatía autoinmune sin mutación en el gen FOXP3 pero con un grave déficit de expresión de escurfina en los linfocitos CD4⁺CD25⁺⁽²⁰⁾.

La alteración en la actividad de linfocitos B y células plasmáticas es consecuencia de la disregulación primaria de los linfocitos T. La presencia de anticuerpos IgG antierocito, anticolonocito o anticélulas calicilares es, posiblemente, secundaria a la inflamación intestinal y es poco probable que tengan una participación significativa en la génesis de la enfermedad.

Epidemiología

La enteropatía autoinmune grave es la causa más frecuente de diarrea crónica intratable y la segunda, tras el síndrome de intestino corto, de fallo intestinal⁽²¹⁾.

Basándose en criterios clínicos y genéticos se distinguen tres formas de presentación de la enteropatía autoinmune. Una forma sindrómica familiar que afecta exclusivamente a varones y se transmite por vía materna, que constituye el síndrome IPEX. Otra forma con afectación intestinal aislada que afecta a individuos de ambos sexos. Una tercera forma que se presenta frecuentemente en mujeres y que asocia otros fenómenos de autoinmunidad extradigestiva.

La incidencia de la enfermedad es más elevada entre los hijos de padres consanguíneos y en comunidades con un alto grado de consanguinidad, como los malteses.

Fisiopatología

El daño intestinal se produce por la respuesta inflamatoria iniciada por la disregulación de linfocitos T. La cascada inflamatoria produce una alteración estructural y funcional de la mucosa intestinal que va a condicionar un grado variable, aunque habitualmente grave, de fallo intestinal.

Cuando la alteración se produce en la “selección negativa” de linfocitos T en el timo, la lesión suele ser perenne y grave, puesto que los linfocitos disfuncionantes suelen ser intensamente autorreactivos. La disfunción aislada de linfocitos T reguladores puede, en algunos casos, dar lugar a cuadros de menor gravedad, de presentación intermitente o de duración limitada.

Diagnóstico

Se debe descartar la presencia de gérmenes patógenos o parásitos en las heces. Al igual que en otras enteropatías, las heces suelen presentar un pH ácido con presencia de cuerpos reductores y azúcares no absorbidos. La procalcitonina fecal, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva suelen estar aumentadas. La diarrea es secretora con un contenido en sodio superior a los 100 mmol/L y debe persistir durante el ayuno. Durante la ingesta la diarrea aumenta debido al efecto osmótico de la dieta.

Se debe realizar un estudio inmunológico celular y humoral exhaustivo para descartar inmunodeficiencias primarias o adquiridas que expliquen la enteropatía.

En el caso del **síndrome IPEX**, se puede realizar el estudio genético para identificar mutaciones del gen FOXP3 y citometría de flujo para valorar la correcta expresión de la escurfina en linfocitos T reguladores (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺).

Es muy frecuente el hallazgo de anticuerpos antienterocito y, en menor medida, de anticuerpos anticélulas calicilares. Su presencia es altamente sugestiva de enteropatía autoinmune, aunque pueden estar ausentes o aparecer en otras enfermedades intestinales y extraintestinales. Un título de anticuerpos alto y su no disminución con el tratamiento parecen relacionarse con un mal pronóstico.

La histología es clave en el diagnóstico. La enfermedad puede afectar desde el esófago hasta el recto, aunque las localizaciones más frecuentes son en intestino delgado y colon. Existe un grado variable de atrofia vellositaria, infiltrado inflamatorio en lámina propia e hiperplasia de criptas (Fig. 3). A diferencia de la enfermedad celíaca, no suele estar aumentado el número de linfocitos intraepiteliales. El infiltrado inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos T y células plasmáticas y un número variable de neutrófilos y eosinófilos⁽²²⁾. En algunos casos se observan imágenes similares a la enfermedad injerto-contrahuésped, con desestructuración del epitelio vellositario y apoptosis. La intensidad del infiltrado inflamatorio y de las alteraciones mucosas puede variar a lo largo del tiempo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos clínicos, analíticos e histopatológicos de la enteropatía autoinmune no son específicos. Las enteropa-

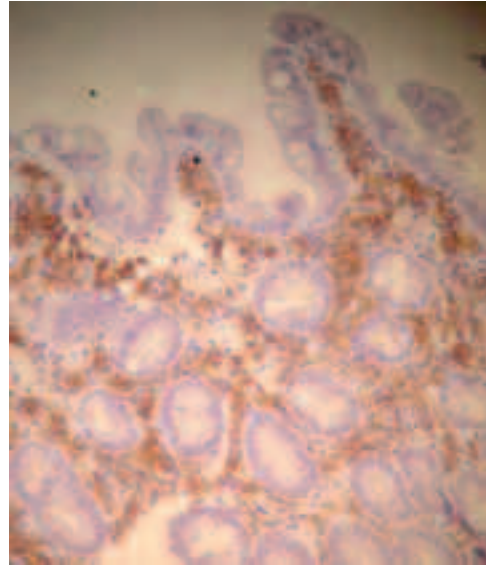


FIGURA 3.

Biopsia intestinal de un paciente con enteropatía autoinmune. El estudio inmunohistoquímico muestra un intenso infiltrado inflamatorio de linfocitos T (CD3⁺) en la lámina propia. (Fotografía proporcionada por la Dra. Carmen Camarero).

tías inflamatorias secundarias a inmunodeficiencias, alergias alimentarias, sobrecrecimiento bacteriano o infecciones pueden presentar una clínica y hallazgos histológicos muy similares a la enteropatía autoinmune, especialmente si se acompañan de desuso intestinal.

En la tabla II se citan las principales causas de diarrea crónica infantil con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

La nutrición parenteral prolongada suele ser necesaria en la mayoría de los casos para nutrir al paciente y mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

Los resultados obtenidos con terapias inmunosupresoras son muy variados. Los mejores resultados se han obtenido con esteroides asociados a azatioprina y tacrolimus⁽²³⁾. La utilización de otras terapias inmunosupresoras con ciclosporina A, ciclofosfamida o gammaglobulina antitumócica han resultado generalmente ineficaces.

Se ha utilizado con éxito el infliximab, anticuerpo monoclonal antiTNF- α , para inducir la remisión de la enfermedad en un grupo reducido de pacientes, pero se desconoce su eficacia a largo plazo⁽²³⁾.

A diferencia de otras enteropatías, el trasplante intestinal no constituye una alternativa terapéutica para la enteropatía autoinmune, puesto que el intestino es únicamente el espectador inocente de una alteración de la respuesta inmune.

El trasplante de médula ósea alogénico se ha utilizado con éxito en varios casos de síndrome IPEX en los que, no sólo ha solucionado la enteropatía, sino que también otras afecciones como la diabetes y el eccema⁽²⁵⁾. Sin embargo, dada su alta morbi-mortalidad, es difícil justificar su realización en enteropatías autoinmunes de etiología desconocida en las que además su eficacia es incierta.

Pronóstico

La mayor parte de los pacientes afectados de enteropatía autoinmune no responden o responden sólo parcialmente

al tratamiento inmunosupresor, lo que obliga a mantener durante años la nutrición parenteral.

La utilización prolongada de fármacos inmunosupresores y de nutrición parenteral implica un elevado riesgo de morbi-mortalidad por infecciones, hepatopatía, neoplasias y procesos linfoproliferativos.

El trasplante alogénico de médula ósea es actualmente la terapia más prometedora para el tratamiento del síndrome IPEX.

DISGENESIA DE CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Concepto

La disgenesia de células enteroendocrinas fue descrita por primera vez en 2006⁽²⁶⁾. Es una enfermedad congénita que cursa con malabsorción grave por un déficit de células endocrinas intestinales.

Todos los pacientes diagnosticados hasta el momento son varones que presentan una malabsorción de todos los nutrientes excepto el agua desde el nacimiento. La diarrea cede con el ayuno.

Etiología

La disgenesia de células enteroendocrinas es una enfermedad genética autosómica recesiva producida por la mutación del gen NEUROG3. Este gen es el responsable del desarrollo y diferenciación de las células endocrinas a partir de células inmaduras del epitelio intestinal⁽²⁵⁾.

Epidemiología

Es desconocida dado el escaso número de pacientes identificados hasta el momento.

Fisiopatología

Las células enteroendocrinas secretan hormonas peptídicas y otras sustancias que actúan a niveles locales y sistémico, regulando la secreción, la motilidad, el metabolismo y la conducta alimentaria. Su ausencia produce un fracaso de la capacidad absorptiva transcelular y paracelular de nutrientes por los enterocitos.

Diagnóstico

No existen parámetros analíticos específicos de esta enfermedad. El diagnóstico se establece por el examen histológico de las biopsias intestinales.

Microscópicamente la mucosa intestinal parece estrictamente normal. Sin embargo, con técnicas inmunohistoquímicas específicas para la identificación de células endocrinas (anticuerpos anti cromogranina A, sinaptosina y serotonina) se objetiva una ausencia total o casi total de células endocrinas en el epitelio intestinal. En condiciones normales se contabilizan unas 150 células endocrinas por cada 50 criptas de mucosa intestinal. En los pacientes afectados de disgenesia de células enteroendocrinas se han contabilizado entre 0 y 4 células endocrinas por cada 50 criptas examinadas⁽²⁶⁾.

El examen con microscopía electrónica muestra una ultraestructura normal de las células del epitelio intestinal con ausencia de células endocrinas.

Diagnóstico diferencial

Se deben excluir otras causas de diarrea crónica de inicio precoz que se citan en la tabla II.

Tratamiento

La nutrición enteral es ineficaz en estos pacientes, aunque se debe mantener un aporte mínimo para minimizar los riesgos asociados a la nutrición parenteral prolongada.

La nutrición parenteral es la opción terapéutica principal. Al igual que en el fallo intestinal de otras etiologías, el trasplante intestinal es una buena opción si la calidad de vida del paciente es mala o si se presentan complicaciones graves asociadas a la nutrición prolongada⁽¹¹⁾.

Pronóstico

Existen pocos pacientes diagnosticados de disgenesia de células enteroendocrinas, por lo que es difícil establecer un pronóstico para esta enfermedad. Sin embargo, de los casos publicados parece deducirse que su pronóstico es similar al fallo intestinal de otras etiologías. Algunos pacientes se mantienen estables, sin progresión hacia la suficiencia intestinal, con la nutrición parenteral. Una minoría presenta complicaciones graves asociadas a la nutrición parenteral que indican la conveniencia de realizar un trasplante intestinal.

DIARREA CRÓNICA POR ALTERACIONES EN LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS

Concepto

Son un conjunto de enfermedades multisistémicas secundarias a déficit congénitos en la glicosilación de proteínas (CDG). Los CDG tipo 1 son los que específicamente cursan con hepatopatía, diarrea crónica y fallo de medro.

La enfermedad se presenta en niños de ambos sexos y debuta mayoritariamente en el periodo neonatal. La malnutrición y la diarrea suelen ser los primeros síntomas que presentan estos pacientes, aunque su intensidad es variable. El CDG tipo 1b presenta únicamente afectación intestinal, hepatopatía y fallo de medro. Las demás formas de CDG tipo 1 son multisistémicas y asocian otras alteraciones, como esteatorrea, dismorfia, encefalopatía, distribución anómala del tejido adiposo subcutáneo e inversión de los pezones⁽²⁷⁾.

Etiología

CDG 1a: producido por un déficit de la enzima fosfomanomutasa que cataliza el paso de manosa 6 fosfato a manosa 1 fosfato. El gen responsable está localizado en el cromosoma 16p13.

- CDG 1b: producido por un déficit de fosfomanosa isomerasa que convierte la fructosa 6 fosfato en manosa 6 fosfato.
- CDG 1c: producido por un déficit de dolcil-glucosiltransferasa que participa en la adición de los tres primeros complejos glicosílicos de las N-glicoproteínas en el retículo endoplásmico.

El resultado de estos déficits es una síntesis anómala de los oligosacáridos de las glicoproteínas⁽²⁸⁾.

Epidemiología

Son un grupo de enfermedades congénitas con herencia autosómica recesiva. Sólo unos pocos cientos de pacientes afectos de CDG tipo 1 han sido diagnosticados en el mundo.

Fisiopatología

Los oligosacáridos de las glicoproteínas son reconocidos por receptores celulares (lectinas) que regulan procesos de interacción, recambio y adhesión celular. En el CDG tipo 1, la alteración en la estructura tridimensional de los oligosacáridos de las glicoproteínas circulantes y de membrana produce una alteración en los procesos de activación y respuesta de los enterocitos, a pesar de que su ultraestructura sea normal.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece demostrando mediante electroforesis la presencia de proteínas séricas anormalmente glicosiladas⁽²⁸⁾. Aunque la alteración en la glicosilación afecta a múltiples proteínas, la electroforesis de la transferrina es la que se utiliza con mayor frecuencia^(29,30).

Los déficit enzimáticos y las mutaciones genéticas asociadas se pueden identificar en cultivos de leucocitos y de fibroblastos de la piel.

El examen histológico de la mucosa intestinal muestra una afectación variable, que va desde la estricta normalidad hasta la atrofia vellositaria con infiltrado inflamatorio en la lámina propia. En algún caso se ha descrito la acumulación de grasa en el interior del enterocito y la presencia de capilares linfáticos dilatados⁽²⁷⁾.

Tratamiento

Algunos niños responden bien al soporte nutricional enteral, mientras que otros precisan nutrición parenteral. En algún caso se ha observado una mejoría en la diarrea y el estado nutricional utilizando una dieta libre de grasas. El tratamiento con manosa se ha utilizado con éxito en el CDG tipo 1b⁽³¹⁾, aunque también se ha descrito la progresión de la enfermedad hepática a pesar de su uso⁽³²⁾.

Pronóstico

Es muy variado, algunos pacientes progresan adecuadamente con nutrición enteral mientras que otros presentan fallo intestinal crónico y requieren nutrición parenteral prolongada, con los riesgos que ello implica.

El pronóstico dependerá también de la evolución de las alteraciones extraintestinales, especialmente de la hepatopatía.

ESPRUE TROPICAL

Es un síndrome malabsortivo intestinal que afecta a individuos de cualquier edad que residen o visitan los trópicos. Los hallazgos histológicos son similares a los de la enfermedad celíaca, aunque la distribución de las lesiones sigue un patrón diferente. Mientras que en la enfermedad celíaca está afectado principalmente el intestino proximal, en el

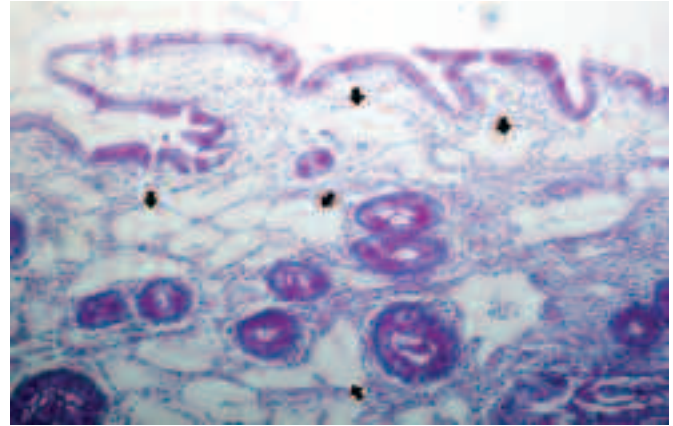


FIGURA 4. Biopsia intestinal de un paciente con linfangiectasia intestinal primaria. Las flechas señalan algunos de los múltiples capilares linfáticos intensamente dilatados.

esprue tropical la afectación es más homogénea a lo largo de todo el intestino. Esto explica la frecuente asociación de anemia megaloblástica por malabsorción de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

La etiología del esprue tropical es desconocida. Sin embargo, el cuadro remite con la utilización de antibióticos de amplio espectro, lo que sugiere un origen infeccioso.

LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA

Es un síndrome malabsortivo congénito debido a malformaciones estructurales de los vasos linfáticos que generan estasis linfático. La rotura de los capilares linfáticos generan pérdidas linfáticas y producen enteropatía por pérdida de proteínas, edema de extremidades, linfopenia, hipogammaglobulinemia, malabsorción y diarrea.

El intestino presenta en su superficie trayectos de aspecto lechoso que se corresponden con vasos linfáticos dilatados. El examen microscópico de la mucosa intestinal muestra vellosidades ensanchadas por edema de la lámina propia y capilares linfáticos dilatados que tienen el aspecto de pequeños lagos en la lámina propia (Fig. 4).

El grado de afectación intestinal es variable y, en ocasiones, es preciso realizar biopsias intestinales múltiples a través de una laparoscopia o utilizar una videocápsula intestinal para establecer el diagnóstico⁽³³⁾.

El tratamiento inicial consiste en administrar una dieta con triglicéridos de cadena corta que se absorben directamente a la circulación portal sin pasar por los capilares linfáticos. Algunos pacientes mejoran con el tratamiento dietético, pero rara vez desaparece la clínica completamente⁽³⁴⁾. La antiplasmina y el octreótido se han utilizado con resultados variables^(35,36).

Si la lesión está limitada a un segmento intestinal, la resección del intestino afecto puede solucionar el problema^(37,38).

En los casos de afectación difusa, la nutrición parenteral no soluciona el problema, puesto que persisten las pérdidas de proteínas, grasas y linfocitos a través de los linfáticos dilatados. Estas pérdidas generan un estado de malnu-

trición crónica con inmunodeficiencia asociada que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics*. 1968; 41: 712-22.
2. Davidson GP, Cuiz E, Hamilton JR, Gall DG. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villous atrophy. *Gastroenterology*. 1978; 75: 783-790.
3. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinico-pathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992; 14: 380-96.
4. Reinshagen K, Naim HY, Zimmer KP. Autophagocytosis of the apical membrane in microvillous inclusion disease. *Gut*. 2002; 51: 514-21.
5. Phillips AD, Brown A, Hicks S, Schüller S, Murch SH, Walker-Smith JA et al. Acetylated sialic acid residues and blood group antigens localise within the epithelium in microvillous atrophy indicating internal accumulation of the glucocálix. *Gut*. 2004; 53: 1764-71.
6. Rhoads JM, Vogler RC, Lacey SR, Reddick RL, Keku EO, Azizkhan RG et al. Microvillous inclusion disease. I in vitro jejunal electrolyte transport. *Gastroenterology*. 1991; 100: 811-17.
7. Phillips AD, Szfransky M, Man LY, Wall W. Periodic acid Schiff staining abnormality in microvillous atrophy: photometric and ultrastructural studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 34-42.
8. Groisman GM, Amar M, Livne E. CD10: a valuable tool for the light microscopic diagnosis of microvillous inclusion disease (familial microvillous atrophy). *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 902-7.
9. Bell SW, Kerner Jr JA, Sibley RK. Microvillous inclusion disease: the importance of electron microscopy for diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 1157-64.
10. Ruemmele FM, Jan D, Lacaille F, Cezard JP, Canioni D, Phillips AD et al. New perspectives for children with microvillous inclusion disease: early small bowel transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1024-8.
11. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transpl*. 2001; 5: 80-7.
12. Reifen RM, Cutz E, Griffiths AM, Ngan BY, Sherman PM. Tufting enteropathy: a newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 18: 151-61.
13. Goulet O, Salomón J, Ruemmele F, Patey N, de Serres M, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; 2: 20.
14. Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, Chen Z, Nelson SF, Turner D et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology*. 2008; 135: 429-37.
15. Goulet O, Kediger M, Brousse N, Cuenod B, Colomb V, Patey N et al. Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr*. 1995; 127: 212-19.
16. Patey N, Scoazec JY, Cuenod-Jabri B, Canioni D, Kedinger M, Goulet O et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Gastroenterology*. 1997; 113: 833-43.
17. Ng AY-N, Waring P, Risteovski S, Wang C, Wilson T, Pritchard M, et al. Inactivation of the transcription factor Elf3 in mice results in dysmorphogenesis and altered differentiation of intestinal epithelium. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1455-66.
18. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001; 27: 20-1.
19. Sakaguchi S. The origin of FOXP3 expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1310-2.
20. Zuber J, Viguier M, Lemaitre F, Senee V, Patey N, Elain G et al. Severe FOXP3+ and naïve in lymphopenia in non-IPEX form of autoimmune enteropathy combined with an immunodeficiency. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1694-704.
21. Irastorza I, Pifarre P, Orton R, Horn V, Hill S. Long-term outcome of children with intestinal failure (Abstract). *Clin Nutr*. 2007; 2 (Suppl 2):150.
22. Cuenod B, Brousse N, Goulet O, de Potter S, Mogenot JF, Ricour C et al. Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistochemical criteria. *Gastroenterology*. 1990; 99: 1037-43.
23. Ruemmele FM, Brousse N, Goulet O. Autoimmune enteropathy: molecular concepts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20: 587-91.
24. Vanderhoof JA, Young RJ. Autoimmune enteropathy in a child: response to infliximab therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 312-6.
25. Rao A, Kamani N, Filipovich A, Lee SM, Davies SM, Dalal J et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2007; 109: 383-5.
26. Wang J, Cortina G, Wu SV, Tran R, Cho JH, Tsai MJ, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med*. 2006; 355: 270-80.
27. Cortina G, Smart CN, Farmer DG, Bhuta S, Treen WR, Hill ID et al. Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathological and immunohistochemical characterization. *J Humpath*. 2007; 38: 570-80.
28. Zentilin Boyer M, de Lonlay P, Seta N, Besnard M, Pélatan C, Ogier H, et al. Failure to thrive and intestinal diseases in congenital disorders of glycosylation. *Arch Pediatr*. 2003; 10: 590-5.
29. Durand G, Seta N. Protein Glycosylation and Diseases: Blood and Urinary Oligosaccharides as Markers for Diagnosis and Therapeutic Monitoring. *Clinical Chemistry*. 2000; 46: 795-805.
30. Mention K, Michaud L, Dobbelaere D, Guimber D, Gottrand F, Turck D. Neonatal severe intractable diarrhoea as the presenting manifestation of an unclassified congenital disorder of glycosylation (CDG-x). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 85: F217-9.
31. Enns GM, Steiner RD, Buist N, Cowan C, Leppig KA, McCracken MF et al. Clinical and molecular features of congenital disorder of glycosylation in patients with type 1 sialotransferrin pattern and diverse ethnic origins. *J Pediatr*. 2002; 141: 695-700.
32. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 1065-72.

33. Mention K, Lacaïlle F, Valayannopoulos V, Romano S, Kuster A, Cretz M, et al. Development of liver disease despite mannosidase treatment in two patients with CDG-Ib. *Mol Genet Metab*. 2008; 93: 40-3.
34. Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, Le Gall C, Budin C, Bouvier R, et al. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64: 649-50.
35. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child*. 1975; 50: 269-76.
36. MacLean JE, Cohen E, Weinstein M. Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: a response to antiparasitic therapy. *Pediatrics*. 2002; 109: 1177-80.
37. Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 10: 699-702.
38. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, Lee RC, Chang FY. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 2880-2.

3.2.16 Trasplante intestinal. Indicaciones y complicaciones

F. Hernández Oliveros, M. López Santamaría

INTRODUCCIÓN

El TI es actualmente un recurso fundamental en el tratamiento del fallo intestinal irreversible (FI) y es considerado como la opción terapéutica de elección en casos de FI de mala evolución, o en aquellos en los que esta es previsible⁽¹⁾. Aunque la evolución del trasplante intestinal (TI) no ha sido paralela a la de otros trasplantes de órganos sólidos⁽²⁾, los resultados clínicos del procedimiento han mejorado sensiblemente en los últimos 15 años, gracias a una mejor selección de los receptores, sucesivos refinamientos de las técnicas quirúrgicas, importantes progresos en el conocimiento y tratamiento de las complicaciones postoperatorias, así como una mejor comprensión de la inmunología del trasplante y la estandarización de los grados de rechazo. De esta forma, en pocos años ha dejado de ser la última salida en casos desesperados para convertirse en el tratamiento de elección en casos seleccionados.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una visión actualizada de las indicaciones, técnicas quirúrgicas y resultados del trasplante intestinal, aspectos que están íntimamente relacionados. En efecto, hoy día la ausencia de función intestinal no es incompatible con la vida, pudiendo ser sustituida mediante la administración de nutrición parenteral, por lo que las indicaciones del trasplante intestinal han de discutirse a la luz de los resultados actuales del procedimiento. Por otra parte, son muchas las causas que pueden conducir a fallo intestinal, y muy diversos también los efectos del FI sobre otros órganos y sistemas. Para adaptarse a las diferentes necesidades ocasionadas, el TI es un procedimiento con una extraordinaria diversidad técnica, inhabitual en otros trasplantes de órganos sólidos. En consecuencia, en las indicaciones de TI, además de precisar los enfermos susceptibles de beneficiarse del procedimiento, se deberá igualmente discutir la técnica adecuada.

En capítulos precedentes se ha tratado el concepto de fallo intestinal y sus causas, así como con la dificultad que se plantea para alcanzar consensos en su definición, en la identificación de factores de mal pronóstico y en los criterios de irreversibilidad. Parece conveniente, sin embargo, resaltar que actualmente se carece de parámetros bioquímicos o de otra índole que hayan demostrado utilidad en clínica y, como consecuencia, la mejor definición de fallo intestinal que se propone es “la dependencia de nutrición parenteral para cubrir los requerimientos nutricionales y de crecimiento en el niño”, definición que es clínica y está supeditada a las consecuencias del FI, lo que indudablemente supone una difi-

cultad añadida en el proceso de decisión a la hora de sentar la indicación de TI.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE TRASPLANTE INTESTINAL

El trasplante de intestino, debido a su escaso tiempo de implantación, es una tecnología en evolución, y ello incluye a la técnica quirúrgica. Se describen tres formas principales de TI en clínica humana: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado intestino y trasplante multivisceral⁽³⁾. Todas ellas se basan en el principio de STARZL del “cluster” o racimo, que considera las vísceras abdominales como un racimo que depende de dos ramas principales, el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior y, en consecuencia, se puede extraer cualquier parte de este racimo y crear cualquier tipo de injerto siempre que tenga un tallo arterial y un drenaje venoso adecuados⁽⁴⁾.

Recientemente las técnicas originales han sido modificadas para adaptarse a las necesidades específicas de los pacientes y, como resultado, diversas nuevas intervenciones han sido implementadas. En este epígrafe se describirán las técnicas originales y sus modificaciones.

Trasplante de intestino aislado

Es el procedimiento más sencillo y se usa en enfermos con fallo intestinal no asociado a daño hepático o trastorno de motilidad gástrica. Se trata del tipo de trasplante más frecuente en adultos; de acuerdo a los datos del Registro Internacional de trasplante intestinal, un 55% de los adultos trasplantados recibieron un trasplante de intestino aislado frente a un 37% en niños⁽⁵⁾. El injerto incluye la totalidad del intestino delgado, con o sin colon o parte del mismo, aspecto que es controvertido.

La arterialización del injerto se puede hacer a la arteria mesentérica superior del receptor o a la aorta infrarrenal, si la anterior está retraída o es de pequeño calibre, como ocurre en la mayoría de casos con síndrome de intestino corto. En este caso es habitual tener que usar injertos arteriales del donante interpuestos. El drenaje venoso es hacia la vena mesentérica superior, o a la cava inferior, alternativa para casos en los que la primera no es accesible, o cuando existe fibrosis hepática que pudiera comprometer el retorno venoso del injerto. En caso de estar la vena cava inferior trombada por debajo de las venas renales, como alternativa se puede utilizar la vena renal izquierda o la vena mesentérica inferior.

Trasplante hepatointestinal

Indicado cuando el fallo intestinal ha producido daño hepático irreversible. Otras indicaciones son la existencia de hipertensión portal y trombosis porto-mesentérica. En casos de isquemia intestinal por estados de hipercoagulabilidad estaría también indicado, ya que el trasplante hepático corregiría el trastorno de la coagulación⁽⁶⁾. Es el tipo de trasplante más frecuente en niños; de acuerdo a los datos del Registro Internacional de Trasplante Intestinal, el trasplante hepatointestinal fue utilizado en el 50% de los niños frente a solo un 21% de los adultos⁽⁵⁾, siendo la proporción de niños que reciben el hígado con el injerto intestinal todavía mayor, pues no se cuentan los trasplantes multiviscerales. La mayor frecuencia con la que el niño precisa la inclusión del hígado se relaciona con la diferente etiología del fallo intestinal en los dos grupos de edad, pero sobre todo con la mayor susceptibilidad de los niños a desarrollar daño hepático relacionado con la administración de nutrición parenteral (ver más adelante). Actualmente la técnica más utilizada de trasplante hepatointestinal es mediante el procedimiento denominado “en bloque”, que incluye con el injerto el complejo pancreático duodenal del donante. Se diseñó este procedimiento para simplificar la cirugía en el donante y receptor, pero sobre todo para evitar las graves y frecuentes complicaciones biliares que ocurrían con la técnica original⁽⁷⁾.

Habitualmente la arterialización del injerto se hace mediante anastomosis termino lateral a la aorta infrarrenal o supracelíaca del receptor, generalmente mediante el uso de conductos arteriales del donante interpuestos⁽⁴⁾, y el drenaje venoso del injerto sigue los mismos principios habituales en trasplante hepático. Las vísceras abdominales retenidas del receptor han de ser drenadas, bien sea al sistema portal del injerto o mediante anastomosis portocava⁽⁸⁾.

Trasplante multivisceral

Clásicamente se consideraba como tal el que incluía tres o más vísceras abdominales con el injerto, habitualmente estómago, duodeno, páncreas, hígado, e intestino, pero desde que se ha implantado la técnica del trasplante hepatointestinal “en bloque”, el término se utiliza para casos en los que se incluye el estómago o parte del estómago con el injerto⁽⁵⁾.

El procedimiento es similar al trasplante hepatointestinal (Fig. 1). Modificaciones técnicas recientes del trasplante multivisceral permiten utilizar el injerto hepático para trasplantar a un segundo individuo en caso de estar preservada la función hepática en el receptor. El trasplante multivisceral está indicado en casos de fallo intestinal en los que el estómago y/o el páncreas o ambos han de ser extirpados en el receptor, como casos de dismotilidad gástrica grave, pancreatitis o lesión pancreática; otras indicaciones son algunos casos de tumores no metastatizantes pero localmente agresivos (desmoides habitualmente), traumatismos y trombosis grave del territorio esplácnico .

Restablecimiento de la continuidad intestinal

Cuando se conserva parte del intestino del receptor, como ocurre en los trasplantes de intestino aislado y hepatointesti-

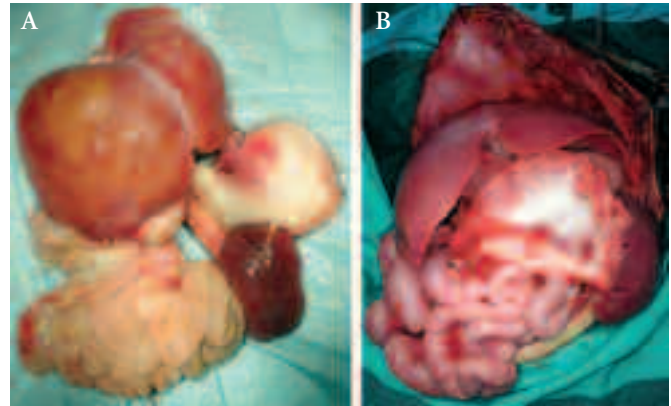


FIGURA 1. Trasplante multivisceral: A) Injerto; y B) Post-revascularización. El injerto está formado por estómago, duodeno, páncreas, bazo, hígado y la totalidad del intestino delgado.

nales, la continuidad intestinal se restablece mediante anastomosis del duodeno o yeyuno del receptor al yeyuno proximal del injerto⁽⁹⁾. En el trasplante multivisceral, inicialmente se realizaba mediante anastomosis esófago-gástrica, pero se observó que se asociaba a reflujo gastroesofágico grave en un número significativo de casos, por lo que actualmente se prefiere conservar la unión gastroesofágica del receptor, preservando la arteria gástrica izquierda y haciendo una anastomosis gástrico-gástrica⁽⁹⁾. La piloroplastia sobre el estómago trasplantado es imprescindible por la pérdida de la innervación vagal.

La reconstrucción distal habitualmente se hace mediante exteriorización del ileon terminal trasplantado, bien sea en forma de ileostomía terminal, latero terminal (Bishop-Koop), o en cañón de escopeta (Mikulicz). La inclusión del colon con el injerto ha sido y sigue siendo un asunto controvertido. Utilizada inicialmente, se desechó por algún tiempo al haberse descrito un incremento de las complicaciones infecciosas graves⁽¹⁰⁾; posteriormente algunos grupos han comprobado que la inclusión de la válvula ileocecal mejora sensiblemente la capacidad de reabsorción de líquidos mejorando la diarrea acuosa sin un incremento de las infecciones, por lo que han vuelto a incluir el colon o parte del colon en los casos en los que estuviese indicado, como enfermedad de Hirschsprung, pérdida subtotal del colon, etc.^(9,11).

Cierre de pared abdominal

Los enfermos con síndrome de intestino corto a menudo tienen una cavidad abdominal contraída, en la que el paquete intestinal ha perdido el derecho de domicilio, han sufrido múltiples intervenciones previas, han desarrollado fístulas intestinales, y los problemas infecciosos de pared son frecuentes. Cuando son trasplantados, lo anterior puede hacer extraordinariamente difícil, cuando no imposible, el cierre de pared abdominal⁽⁹⁾. El primer paso para contribuir a un cierre de pared cómodo es la elección del donante, que se recomienda que sea de peso inferior al del receptor. El uso de expansores ha sido aplicado para acomodar previamente al trasplante la cavidad abdominal. No obstante, cuando

no es posible cerrar la cavidad abdominal, se tiene que recurrir al cierre diferido por etapas, cerrando temporalmente la cavidad abdominal con un malla de material protésico (habitualmente de politetrafluoretileno, PTFE, Gore-tex®); otros procedimientos utilizados han sido la colocación de injertos mallados de piel o el uso de colgajos músculo-cutáneos. El grupo de Miami ha descrito el trasplante de pared abdominal, que incluye piel, tejido celular subcutáneo, músculo y aponeurosis, con un pedículo vascular consistente en las arterias y venas ilíacas, preservando los vasos epigástricos, que son los que aseguran la viabilidad del injerto de pared. Los autores han utilizado este procedimiento en 10 ocasiones, con unos resultados aceptables⁽¹²⁾.

Técnicas innovadoras de trasplante intestinal

En los últimos años las técnicas originales han sido modificadas y se han producido refinamientos importantes que permiten cubrir las diferentes necesidades de los pacientes con fallo intestinal que precisan ser trasplantados. Una limitación importante es la escasez de donantes adecuados, especialmente si el candidato es un niño de corta edad o de muy bajo peso. En consecuencia, la estancia en lista de espera es muy prolongada, cercana al año⁽¹³⁾, y la mortalidad pretrasplante es elevada, estimándose como próxima al 50% en el grupo de candidatos entre 0 y 5 años de edad⁽¹⁴⁾. El deterioro físico y nutricional del niño se agrava mientras aguarda el trasplante, siendo frecuente que la progresión de la hepatopatía obligue a cambiar la indicación a trasplante combinado de hígado intestino, procedimiento que es mucho más complejo, más costoso y cuyos resultados actualmente son inferiores a los del trasplante de intestino aislado. Para romper este círculo vicioso se han desarrollado diversas estrategias y técnicas quirúrgicas, cuyo objetivo es el de incrementar la probabilidad de acceso al trasplante de este grupo de niños

Reducción combinada del bloque hígado-intestino⁽¹⁵⁾

De una forma similar a las técnicas de reducción en trasplante hepático, esta técnica permite utilizar donantes de un peso hasta 4 veces superior al del receptor en casos de trasplante combinado de hígado-intestino. La reducción hepática es extrahilar y, si tras la revascularización existe problema de espacio, se puede acompañar de una resección más o menos amplia de intestino medio (Fig. 2).

Trasplante secuencial de hígado intestino

También destinada a los niños candidatos a trasplante hepatointestinal. Se puede hacer de forma asincrónica o sincrónica. En la primera se trasplanta el hígado y semanas después el intestino, una vez normalizada la función hepática y mejorada la desnutrición secundaria a la hepatopatía. En la segunda modalidad, en un mismo acto quirúrgico se trasplantan por separado ambos órganos, hígado e intestino. Esta técnica permite utilizar donantes con una desproporción de peso muy superior (hasta 10 veces), permite la resección del injerto intestinal en caso de rechazo del mismo, conservando el hígado, y abre la posibilidad técnica al trasplante de hígado-intestino con injertos de donante vivo.

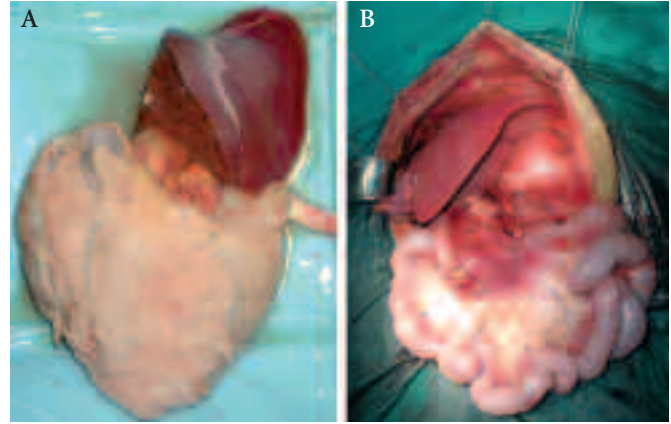


FIGURA 2. Trasplante hepatointestinal: A) injerto, y B) postrevascularización. Por desproporción entre peso de donante y de receptor se ha extirpado en banco todo el lóbulo derecho, y se implanta solo el segmento lateral izquierdo. Tras revascularización se procedió a reseccionar 200 cm de intestino medio, dejando con el injerto 120 cm de intestino delgado.

Trasplante de intestino aislado con injertos procedentes de donante vivo

El uso de injertos de donante vivo se ha desarrollado con éxito en el trasplante renal, hepático, pancreático y pulmonar. Recientemente se ha comenzado a aplicar al caso del intestino, con el propósito de expandir el número de donantes disponibles, así como para evitar la progresión de la hepatopatía de los niños en lista para trasplante intestinal. El injerto consiste en un segmento de unos 150 cm aproximadamente de ileon, siempre que la resección sea inferior al 40% de la longitud total de intestino del donante, y conservando un mínimo de 20 cm de ileon terminal⁽¹⁶⁾. Hasta el momento, existen documentados un total de 30 trasplantes intestinales con injerto de donante vivo⁽⁵⁾, con unos resultados similares e incluso superiores a los de donante cadavérico, dada la hipotética ventaja inmunológica por haploididad en el caso de utilizar donantes relacionados (padre o madre fundamentalmente). La utilización de injertos de donante vivo implica además una serie de consideraciones éticas y legales que no son aquí discutidas. Hay que señalar sin embargo que, desde la perspectiva del donante, el procedimiento implica un riesgo inferior al de la donación de segmentos hepáticos para trasplante, técnica que, especialmente en el ámbito pediátrico, no es cuestionada.

Trasplante de hígado sin TI

Algunos niños con FI secundario a SIC poseen una longitud de intestino residual que podría ser suficiente para alcanzar a largo plazo autonomía digestiva completa y, sin embargo, son referidos a centros de trasplante ante la progresión de la hepatopatía hacia enfermedad hepática terminal. Una alternativa posible es el trasplante hepático sin trasplante intestinal asociado, cuyo objetivo es romper el círculo vicioso de la desnutrición por incapacidad de absorción de nutrientes secundaria a la hepatopatía, que interfiere con el proceso de adaptación intestinal⁽¹⁷⁾. En el epígrafe de indi-

caciones de trasplante se abordan otros aspectos de esta estrategia controvertida.

Uso extendido del trasplante multivisceral

Propuesto recientemente para niños de muy bajo peso, en sustitución del trasplante combinado de hígado-intestino. Los niños con daño hepático irreversible habitualmente tienen una gran esplenomegalia por hipertensión portal; el estómago y duodeno suelen estar dilatados y con frecuencia han sufrido episodios de pancreatitis. La resección del estómago, duodeno y páncreas nativos extirpa órganos potencialmente disfuncionales, permite una mayor cavidad para el injerto, proporciona un acceso directo a la aorta abdominal y mantiene en continuidad el tracto gastrointestinal, que es trasplantado en forma ortotópica; son precisas menos anastomosis intestinales y vasculares (no es necesario el drenaje venoso de las vísceras abdominales del receptor) y permite el uso de donantes de menor peso. Otra ventaja añadida es el mejor control de la hemorragia en casos de hipertensión portal avanzada, mediante clampaje precoz del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior del receptor, retrayendo hacia línea media el bloque bazo-páncreas⁽¹⁸⁾.

INDICACIONES DE TRASPLANTE DE INTESTINO

Aspectos generales

Inicialmente el TI estaba exclusivamente reservado como procedimiento salvador para enfermos con fallo intestinal que desarrollaban complicaciones en las que existía riesgo vital^(19,20). Esta limitación en las indicaciones estaba causada por la elevada mortalidad asociada al procedimiento⁽²⁰⁾, pero una mejoría significativa en los resultados, ocurrida en los últimos 15 años, permite actualmente un uso más amplio del trasplante intestinal. De acuerdo al Grupo de Trabajo del Simposio Internacional de Trasplante Intestinal, celebrado en Bruselas en Julio de 2005, el trasplante intestinal estaría indicado para *“aquellos enfermos con fallo intestinal irreversible en los que es previsible una mala evolución con nutrición parenteral”*. Implícitamente esta afirmación modifica el criterio anterior de referencia “lo antes posible” de enfermos con fallo intestinal con mala evolución previsible⁽²¹⁾, y se recomienda que sean referidos “inmediatamente” a centros de trasplante para ser evaluados como posibles candidatos, incluso en ausencia de complicaciones relacionadas con la administración de NP. La importancia de la referencia precoz se acentúa aún más si se considera que la mejor selección de los receptores es uno de los factores que más han contribuido a la mejoría de los resultados, como se refleja en los informes del Registro Internacional de Trasplante de Intestino de los últimos años.

Indicaciones de trasplante intestinal

Los criterios de trasplante intestinal están actualmente suficientemente consensuados tanto en adultos como en niños e incluyen:

1. Que se haya demostrado la irreversibilidad del fallo intestinal⁽²²⁾. En niños con anastomosis duodeno-cólicas tras resecciones masivas de intestino, niños con enfermedad

de Hirschsprung extensa con menos de 50 cm. de intestino delgado normalmente innervado, o niños con trastornos congénitos del epitelio intestinal, la irreversibilidad del fallo intestinal es fácil de anticipar. No obstante, en niños con pseudoobstrucción intestinal o casos no extremos de síndrome de intestino corto, la irreversibilidad del FI no es tan aparente, siendo imprescindible que se hayan agotado todas las opciones terapéuticas convencionales antes de sentar la indicación de TI.

2. Desarrollo de complicaciones graves relacionadas con la administración de NP. Se aceptan como indicaciones las siguientes:

- *Daño hepático irreversible, relacionado con la administración de NP* (Fig. 3). El daño hepático es la complicación más frecuente y más grave que desarrollan los enfermos con fallo intestinal. Un 40% a 60% de niños que requieren NP de larga duración y un 15 a 40% de adultos en nutrición parenteral domiciliaria desarrollan daño hepático de intensidad variable⁽²¹⁾. El espectro clínico de lesiones incluye esteatosis hepática, colestasis, colelitiasis y fibrosis hepática. La progresión hacia cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático es poco habitual en adultos, pero más frecuente en niños y recién nacidos. La causa es multifactorial, estando implicados la pérdida de tejido linfóide asociado al intestino (en el caso del síndrome de intestino corto), la existencia de sepsis hepatobiliar, manifiesta o larvada, consecuencia de una microflora intestinal alterada, así como la inmadurez hepática propia de los recién nacidos y prematuros, que los hace más vulnerables. Otros mecanismos importantes incluyen la ausencia de nutrientes en la luz intestinal, que produce una hiposecreción de hormonas gastrointestinales, la reducción del flujo biliar y el estasis biliar, que conducen al desarrollo de colestasis, barro biliar y litiasis, quienes a su vez incrementan la disfunción hepática. En recién nacidos pretérminos, un déficit de taurina o cisteína puede contribuir al daño hepático, mientras que en niños mayores y adultos un déficit de colina, las emulsiones de lípidos y toxicidad por manganeso pueden ser factores asociados⁽²³⁾. Tienen riesgo incrementado de desarrollar esta complicación los recién nacidos que presentan ictericia precoz (antes del 3º-4º mes de vida) y los casos de intestino corto que han sufrido múltiples laparotomías, intestino ultracorto o casos con ausencia de continuidad intestinal. El desarrollo o aparición de signos de hipertensión portal en enfermos con ictericia es significativo de progresión del daño hepático⁽²¹⁾. Estructuralmente el daño es progresivo, desde fibrosis en cualquiera de sus grados hasta cirrosis. Recientemente se ha propuesto sustituir el término “daño hepático relacionado con nutrición parenteral” por el de “daño hepático relacionado con el fallo intestinal”, mas general que el anterior, y que responde mejor a la naturaleza multifactorial del cuadro, pues de hecho los elementos mas importantes que inducen el desarrollo de colestasis se relacionan con el empeoramiento de la fun-

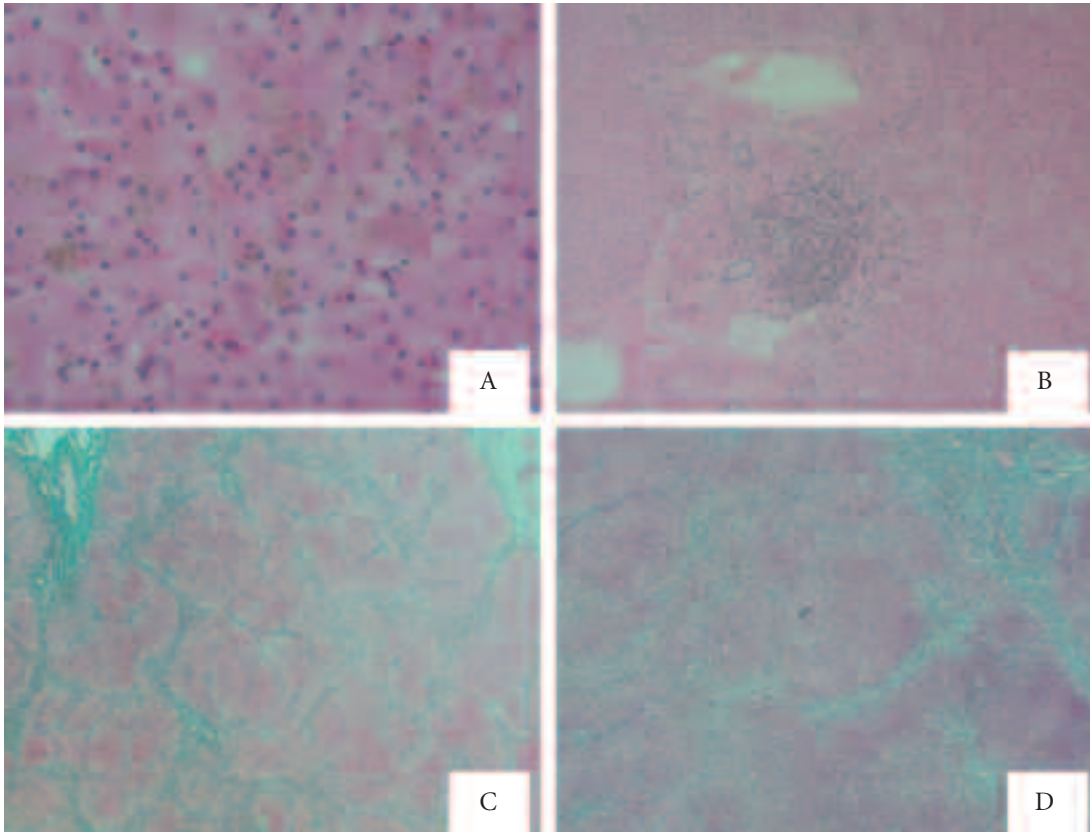


FIGURA 3. Progresión histológica de la hepatopatía en niño con fallo intestinal: a) colestasis; b) infiltrado periportal; c) fibrosis hepática confluyente uniendo espacios porta (Tinción de Masson); y d) nódulos de regeneración (Tinción de Masson).

ción intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano⁽²⁴⁾. El daño hepático a su vez se agrava con la administración de una NP inadecuada.

- *Pérdida de accesos venosos profundos por trombosis* (Fig. 4). Existe consenso en aceptar como indicación la pérdida de la mitad de los accesos convencionales (venas yugulares y femorales en niños pequeños, yugulares, subclavias y femorales en niños mayores)⁽²⁵⁾.
- *Sepsis graves relacionadas con el uso de catéteres venosos profundos*. Factores como la necesidad de recurrir a accesos venosos profundos, translocación de microorganismos y la pérdida del tejido linfoide asociado al intestino se consideran responsables de la elevada tasa de complicaciones infecciosas que sufren los enfermos con FI. Los enfermos que desarrollan complicaciones infecciosas metastásicas, tales como absceso cerebral, endocarditis y fallo multiorgánico deben ser evaluados como candidatos. Igualmente, los enfermos colonizados con gérmenes multiresistentes (Ej. *Enterococcus faecium* vancomicín-resistente) y que desarrollan infecciones a catéter frecuentes con estos gérmenes, deben de ser igualmente considerados candidatos⁽²⁵⁾.
- *Fallo intestinal que habitualmente conduce a muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo*⁽²¹⁾. Se incluyen:
 - Casos de síndrome de intestino ultracorto, como anastomosis duodeno cólicas, casos de intestino no reconstruible, intestino delgado residual inferior a 10 cm. en niños pequeños, o inferior a 30 cm. en niños

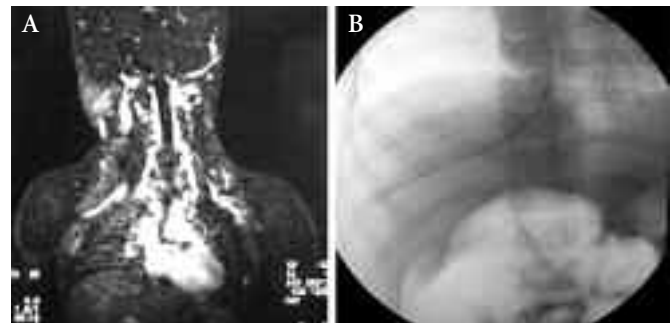


FIGURA 4. Trombosis del sistema venoso profundo. Resonancia magnética (izquierda) mostrando trombosis de vena cava superior. Derecha: inserción de un catéter de Hickman transparietohepático en aurícula derecha.

mayores, traumatismos graves que lesionan la rama principal de la arteria mesentérica superior, tumores intrabdominales (habitualmente desmoides) que precisan de resecciones intestinales casi totales, etc. Al no existir posibilidad de adaptación intestinal, se aconseja adelantar la indicación de TI antes del desarrollo de complicaciones relacionadas con la administración de NP^(21,25,26).

- Trastornos congénitos de la mucosa intestinal que cursan con diarrea intratable. Como en el caso anterior, es preferible anticiparse al desarrollo de daño hepático irreversible, que obligaría a un trasplante combinado de hígado-intestino^(21,25,26).

- Fallo intestinal asociado a morbilidad elevada y mala calidad de vida: observado en determinados casos de pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal^(21,25,26).

Indicación del tipo de trasplante: inclusión del hígado en el injerto

Un aspecto a considerar en la indicación se refiere a la técnica de trasplante adecuada (intestino aislado, hepatointestinal, o multivisceral), especialmente si se debe incluir o no el hígado en el injerto. El trasplante de intestino aislado está indicado en casos de ausencia de enfermedad hepática, o cuando la misma sea reversible. La ictericia “per se” no es indicación de trasplante combinado, existiendo casos (incluso en nuestra experiencia personal) de trasplante de intestino aislado con cifras previas de bilirrubina sérica superior a 10 mg/dl en los que la ictericia se resolvió espontáneamente tras el trasplante. En ausencia de signos de fallo hepático o de hipertensión portal, la fibrosis hepática, incluso si es confluyente, uniendo espacios porta, para algunos tampoco obliga al trasplante combinado, existiendo casos documentados de buena evolución sólo con trasplante de intestino aislado, aunque la mayoría de los grupos prefieren el trasplante compuesto en esta situación⁽²⁷⁾. Se indica el trasplante combinado en los casos de daño hepático irreversible, estados de hipercoagulabilidad como déficit de proteína C, S, etc, (la inclusión del hígado con el injerto cura el trastorno de hipercoagulabilidad) y casos de tumoraciones intraabdominales de escasa malignidad (tumores desmoides por ejemplo) que afecten al hígado y al intestino⁽²¹⁾.

Trasplante hepático aislado en el fallo intestinal

Un aspecto controvertido, ya comentado en el epígrafe de la técnica quirúrgica, es la actitud a seguir con niños con síndrome de intestino corto (SIC) que han desarrollado daño hepático irreversible con signos de insuficiencia hepática, pero que tienen una longitud de intestino residual que hace verosímil que se pudiera conseguir la adaptación intestinal. La necesidad de recurrir al TI (que debería ser combinado incluyendo el hígado) viene determinada por el daño hepático muy evolucionado, quien a su vez, mediante una cascada de acontecimientos que arrastran los unos a los otros y que incluyen déficit de capacidad de síntesis, hipertensión portal, coagulopatía, hiperesplenismo, desarrollo de varices etc., conduce finalmente a malabsorción, sepsis y hemorragia gastrointestinal, de tal forma que el daño hepático irreversible se convierte en un freno que impide que se produzca la adaptación intestinal⁽²²⁾.

Por ello, en casos muy seleccionados, en los que el principal factor limitante a la adaptación intestinal es precisamente el daño hepático grave, se ha propuesto el trasplante de hígado aislado, que tiene claras ventajas sobre la alternativa del trasplante hepatointestinal⁽²⁸⁾: Las ventajas de esta estrategia sobre el trasplante combinado de hígado intestino son claras: las técnicas alternativas de trasplante hepático con injertos reducidos están mejor establecidas y sus resultados están contrastados, hay mayor disponibilidad de órganos y se requiere de menor inmunosupresión. No obstante, la expe-

riencia con esta estrategia es aún limitada y los resultados referidos son contradictorios. Serían candidatos óptimos⁽²⁹⁾:

- Niños con enfermedad hepática terminal con probabilidad de adaptación intestinal:
- Edad < 4 años (mayor probabilidad de adaptación).
- Buenas características del intestino residual respecto a longitud, calidad, tipo de intestino residual y motilidad.
- Haber demostrado una tolerancia enteral de aproximadamente 50% de las necesidades.
- Es exigible que este procedimiento sea realizado exclusivamente en centros pediátricos que practican tanto el trasplante hepático como el intestinal (no solo el Tx hepático).

Contraindicaciones de trasplante intestinal

Los criterios de exclusión no difieren de los habituales en otros trasplantes de órganos sólidos y pueden agruparse en absolutos y relativos^(21,25,26).

Criterios absolutos

- Déficit neurológico profundo o progresivo.
- Enfermedad incorregible no gastrointestinal.
- Sepsis activa.
- Malignizaciones.
- Problemas psicosociales, graves e irresolubles.

Criterios relativos

- Inmunodeficiencia.
- Drogodependencia.
- Imposibilidad de asegurar accesos venosos profundos durante los 6 meses siguientes al trasplante.
- Neoplasias benignas de pronóstico poco claro.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones del TI son consecuencia de las peculiaridades del tracto gastrointestinal, entre las que cabe destacar la gran carga de tejido linfoide del intestino, la renovación continua del epitelio intestinal y el hecho, único en el organismo, de ser un órgano que en condiciones normales está colonizado por gérmenes, estimándose que existen unas 10¹⁴ bacterias repartidas entre 400 a 500 especies diferentes. De hecho, infección y rechazo fueron y siguen siendo las principales complicaciones del trasplante intestinal y han sido las principales responsables de la escasa divulgación alcanzada por el procedimiento.

Complicaciones técnicas

Pese a la dificultad del procedimiento, especialmente en algunas variantes, las complicaciones técnicas son poco frecuentes, a excepción de los niños muy pequeños (menores de 2 años) en donde los problemas técnicos son responsables de la mitad de los casos de pérdida del injerto⁽¹⁰⁾. En los trasplantes que incluyen el hígado, las complicaciones biliares (fístulas, dehiscencias, estenosis, etc.) eran frecuentes. Actualmente han desaparecido con la técnica “en bloque”, que no precisa de reconstrucción biliar (hepaticoyeyunostomía). La enterocolitis necrosante es una complicación rara, pero

grave pues se acompaña de gangrena intestinal⁽³⁰⁾. Su patogenia es desconocida, aunque se supone que deben de estar implicados fenómenos de isquemia reperfusión tras la isquemia fría del injerto, así como episodios de hipovolemia tras diarrea y deshidratación. El cierre de pared constituye en algunos casos un serio problema, especialmente en niños con síndrome de intestino corto congénito, pues tienen una cavidad abdominal con una capacidad reducida, han sido sometidos a múltiples cirugías intrabdominales previas, con fistulas intestinales u ostomías, y con frecuencia han sufrido pérdidas importantes de pared abdominal por infección intrabdominal.

Rechazo

El rechazo es la complicación más frecuente del TI y la primera causa de pérdida del injerto⁽²⁰⁾. Su diagnóstico resulta con frecuencia problemático y, aunque se han evaluado marcadores bioquímicos como la proteína de adhesión de ácidos grasos⁽³¹⁾, estudios de permeabilidad con Cromo 51-ácido etilen diamino tetra acético y más recientemente niveles séricos de citrulina⁽³²⁾, el diagnóstico de rechazo se basa aún en criterios histológicos. Con este propósito, la toma de muestras por endoscopia, a intervalos regulares y a demanda cuando la situación clínica lo requiera, es el procedimiento habitual de diagnóstico⁽³³⁾. La video endoscopia con magnificación se correlaciona muy bien con los datos histológicos, pero su uso no está muy divulgado y solo es aplicable a niños mayores⁽¹⁸⁾. En septiembre de 2003 se formularon criterios que uniformizan el grado de rechazo, lo que se puede considerar como un logro importante⁽³⁴⁾. Histológicamente el rechazo agudo se caracteriza por infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, lesión del epitelio de las criptas y apoptosis. Se estratifica en leve, moderado y grave⁽³⁵⁾. El rechazo crónico es una entidad emergente, conforme se incrementa la experiencia con TI. Cursa con diarrea y hemorragias, con zonas de estenosis y dilataciones demostrables por radiología. Histológicamente se caracteriza por pérdida de las criptas y vellosidades, existencia de infiltrado predominantemente plasmocitario y ulceraciones. Las lesiones epiteliales son consecuencia tanto del daño directo de la respuesta inmune como del daño indirecto secundario a arteriopatía obliterante, al ser el endotelio igualmente tejido diana en este tipo de rechazo⁽³⁶⁾.

Infección

Segunda complicación por orden de frecuencia, después del rechazo, y la principal causa de muerte, responsable del 50% del total⁽³⁷⁾. El uso de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal, por problemas técnicos (dehiscencia, perforación, necrosis, etc) y las infecciones de origen intraluminal por incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal al paso de microorganismos (generalmente por estasis intraluminal, daño de preservación, rechazo etc) son factores predisponentes al desarrollo de fenómenos sépticos. Existe además una estrecha relación entre sepsis y rechazo, inhabitual en otros trasplantes de órganos sólidos, consecuencia como se ha comentado del incremento de la traslocación tras un episodio de rechazo.

Infecciones a gérmenes oportunistas

La medicación inmunosupresora evita la aparición de complicaciones inmunológicas, pero deprime la inmunidad celular, siendo superior la inmunosupresión basal que recibe un receptor de un TI, a la de por ejemplo enfermos con trasplantes de hígado, corazón o riñón⁽¹⁰⁾. En consecuencia, las infecciones a gérmenes oportunistas son más frecuentes en el TI que en otros trasplantes de órganos sólidos. La infección por citomegalovirus ha sido una fuente importante de morbilidad, aunque actualmente ha sido bien controlada con la combinación de medidas preventivas y profilácticas, basadas en control serológico, antigenemia en sangre, búsqueda de inclusiones a citomegalovirus en la histología convencional, tinción con inmunofluorescencia, reacción de polimerización en cadena buscando secuencias del DNA viral y uso sistemático peritransplante de ganciclovir y gammaglobulina hiperinmune⁽³⁸⁾. Las infecciones por adenovirus son responsables de muchos casos de diarrea postrasplante y recientemente se han relacionado con infecciones por patógenos no descritas previamente en otros trasplantes de órganos sólidos, como la infección por calcivirus, que produce diarrea secretora. La infección por virus de Epstein-Barr es igualmente frecuente y tiene implicaciones que serán comentadas en el párrafo siguiente.

Trastornos linfoproliferativos postrasplante

Son lesiones relacionadas habitualmente con una infección por virus de Epstein-Barr, que tiene una afinidad especial por los linfocitos B, que poseen un receptor superficial específico para este virus. En el contexto de un déficit de inmunidad celular, secundario a la medicación inmunosupresora administrada, los linfocitos B infectados proliferan, con posterior malignización en algunos casos, generalmente bajo la forma de linfoma de células B no Hodgkin. Los niños son más susceptibles que los adultos a desarrollar esta complicación, cuya incidencia en algunas series es próxima a un 30% de los casos⁽³⁹⁾. El tratamiento consiste en reducción/retirada de la inmunosupresión y uso de antivirales; recientemente se dispone de un anticuerpo antiCD20+ (Rituximab), que constituye la segunda línea de tratamiento. En ausencia de respuesta y desarrollo de malignización, se recomienda monoquimioterapia a baja dosis. El mejor tratamiento es la prevención; se usa la tinción nuclear con hibridación in situ del RNA precoz de transcripción del Epstein-Barr (EBER), con una sonda EBER-1 que permite detectar la existencia del virus en tejido antes del desarrollo de la complicación, y la determinación de la carga viral en sangre periférica, mediante técnicas de amplificación de DNA, cualitativas o cuantitativas, que permite modificar los niveles de inmunosupresión en niños infectados⁽⁴⁰⁾.

Dismotilidad y diarrea

La diarrea secretora postrasplante en ocasiones constituye un problema grave, especialmente en los niños. En algunos casos se asocia a rechazo y responde a un incremento de la inmunosupresión⁽⁴¹⁾, pero en otros la etiología no es muy clara, implicándose la acción de determinados virus, trastor-

nos de motilidad, la denervación con alteración del tono simpático, etc. También se implican mecanismos inflamatorios e inmunológicos, la desconexión linfática, denervación intestinal, incremento de la carga osmótica intraluminal por malabsorción de ácidos grasos hidroxilados, carbohidratos y sales biliares, enfermedad de injerto contra huésped y efectos adversos de la inmunosupresión (Micofenolato Mofetilo particularmente).

Aversión a los alimentos

Complicación muy frecuente, especialmente en niños con fallo intestinal secundario a problemas neonatales y que nunca han recibido alimentación por vía oral, así como en enfermos con pseudoobstrucción idiopática crónica intestinal, que relacionan la alimentación oral con experiencias previas desagradables de dolor abdominal, flatulencia etc. No parece corregirse con el tiempo, requiriendo en algunos casos de apoyo psicológico. A los 5 años del trasplante intestinal, más de la mitad de los niños trasplantados sufren esta complicación.

Enfermedad de injerto contra huésped

Produce diarrea, lesiones cutáneas y colestasis. Pese a la gran carga de tejido linfóide del intestino trasplantado, sorprendentemente, pocos enfermos desarrollan esta complicación.

Recidiva de la enfermedad

Solo descrita hasta el momento en adultos. Existen dos casos documentados de recurrencia de enfermedad de Crohn, uno en Miami y otro en Canadá, un caso de recurrencia de tumor desmoide en un enfermo con síndrome de Gardner.

Trastornos psiquiátricos

Los niños mayores, como consecuencia de la gravedad de la enfermedad, dependencia prolongada de nutrición parenteral, enfermedad crónica, etc. a menudo sufren trastornos de conducta que deben ser atendidos. Esta importante observación fue referida inicialmente por el grupo de Ontario⁽⁴²⁾ y ha sido posteriormente confirmada por otros⁽¹⁹⁾.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL. UNIDADES DE REHABILITACIÓN INTESTINAL

Los datos de la última actualización del Registro Internacional de Trasplante de Intestino proporcionan una referencia de la divulgación actual del procedimiento⁽¹⁾. Entre el 1 de abril de 1985 y el 31 de marzo de 2005, se habían realizado en todo el mundo 1295 trasplantes intestinales sobre 1210 pacientes, de los que 658 estaban vivos al final del estudio. Desglosados por años, es solo a partir del año 2001 cuando comienzan a realizarse más de 100 trasplantes por año, y solo tres hospitales en el mundo tenían una experiencia superior a los 100 trasplantes. Los últimos dos años, únicamente 29 hospitales en el mundo habían realizado algún trasplante intestinal.

En el informe del Registro Internacional de Trasplante de Intestino presentado en Bruselas (2005) con motivo del IX Simposio Internacional de Trasplante de Intestino, se destacó la notable mejoría producida los últimos años, en tér-

TABLA I. Análisis multivariante de los factores que influyeron en la mejoría de los resultados. Periodo 2000-2005. (Fuente: Registro Internacional de Trasplante Intestinal⁽²⁾)

	Injerto		Paciente	
	p	RR	p	RR
TI agrupados por año	0,0308	0,58	ns	-
Experiencia <10 casos	0,0530	2,11	0,00530	2,14
Estado pretrasplante (hospitalizado/domicilio)	0,0006	0,43	0,0004	0,40
Primer TI	0,0024	0,29	0,0040	0,30
Inducción solo con FK506	ns	-	0,0098	3,92

TI: trasplante intestinal; RR: riesgo relativo.

minos de supervivencia del injerto y de los enfermos, superior a un 80% al año en el periodo comprendido entre mayo 2003 – mayo 2005. Los factores que influyeron en la mejoría de los resultados fueron (Tabla I): la experiencia del centro (más de 10 trasplantes), una mejor selección de los receptores (caracterizada por una mayor tasa de enfermos que acuden al trasplante desde su domicilio) y la utilización de algún inductor de la inmunosupresión, ya sea con anticuerpos anti-receptores de interleukina 2, timoglobulina o Campath. Más del 75% de los enfermos que sobreviven por encima de 6 meses al trasplante consiguen autonomía digestiva completa, quedando libres de nutrición parenteral, con una calidad de vida buena, medida en el registro por el índice de Karnofsky. Esta mejoría sin embargo se ha conseguido principalmente durante el primer año postrasplante, y los resultados a largo plazo sin embargo, no mejoran tan significativamente con el tiempo. El reto por tanto consiste en incrementar las investigaciones y en desarrollar nuevas estrategias destinadas a prevenir las complicaciones tardías del procedimiento⁽¹⁾.

En resumen, los factores que más han contribuido estos últimos 15 años a la mejoría importante que se ha producido en los resultados del trasplante intestinal, y que han permitido su aceptación clínica son los siguientes:

- Refinamientos de la técnica quirúrgica.
- Progresos en el conocimiento de las complicaciones más frecuentes y en su tratamiento.
- Estandarización de los grados de rechazo.
- Reconocimiento de las características atípicas de rechazo.
- Mejor comprensión de la inmunología del trasplante.
- Mejor selección de los receptores.

Unidades de Rehabilitación Intestinal

La complejidad del fallo intestinal y los resultados de los últimos años hacen imprescindible la centralización de la casuística en centros que integren todas las opciones terapéuticas con herramienta para mejorar los resultados, disminuir la tasa de complicaciones, y reducir los costes extraordinariamente elevados del tratamiento del fracaso intestinal, en cualquiera de sus modalidades^(24,43).

El TI ha permitido la evolución de algunos centros hacia la creación de Unidades de Rehabilitación Intestinal que inte-

gran en un equipo multidisciplinar los tres procedimientos básicos de tratamiento del fallo intestinal: soporte nutricional, farmacología y cirugía, incluido el trasplante intestinal, evolución similar a la que hace dos décadas condujo a la creación de Unidades especializadas de Hepatología a partir de programas consolidados de trasplante hepático.

La misión de las Unidades de Rehabilitación Intestinal consiste en eliminar o reducir la necesidad de nutrición parenteral de los enfermos con fallo intestinal, mediante la aplicación de un plan individualizado de medidas dietéticas, médicas y quirúrgicas, tratando simultáneamente de mejorar la calidad de vida y longevidad del paciente, a la vez que minimizando los costes del tratamiento y las complicaciones⁽⁴⁴⁾. El fundamento se basa en que no existe un procedimiento óptimo único y que por el contrario las probabilidades de éxito son máximas con una evaluación adecuada, llevado a cabo por un equipo experimentado, multidisciplinar, y que sea capaz de prestar atención a los pequeños detalles⁽⁴⁴⁾.

Con este propósito las Unidades de Rehabilitación Intestinal integran un grupo multidisciplinar de profesionales con interés en el fallo intestinal, compuesto por gastroenterólogos, cirujanos con experiencia en reconstrucción autóloga del intestino y trasplante, dietistas, coordinadores, personal de enfermería especializado, psicólogos/psiquiatras, especialistas en ostomías y cuidados de heridas y fístulas y asistentes sociales^(44,45).

Entre las tareas clínicas que debe asumir la unidad, son relevantes las siguientes⁽⁴⁴⁾:

- Evaluación física, bioquímica y radiológica del enfermo.
- Educación e instrucción del paciente y de los cuidadores.
- Soporte nutricional.
- Destete de la nutrición parenteral.
- Tratamiento de las complicaciones del fallo intestinal.
- Soporte psico-social.
- Opciones quirúrgicas, incluyendo reconstrucción autóloga del intestino y trasplante intestinal.
- Opciones farmacológicas de tratamiento del fallo intestinal.

Los beneficios de las Unidades de Rehabilitación Intestinal se extienden a todos los ámbitos^(24,44-47): optimización de los resultados, disminución de la mortalidad y tasa de complicaciones, reducción de costes, una mayor interacción entre los profesionales y las distintas modalidades de tratamiento, mayor flexibilidad para hacer cambios rápidos, una comunicación más dinámica del enfermo y familiares con los cuidadores, así como la continuidad percibida por el paciente en el tratamiento que recibe. Otras ventajas son la mayor posibilidad del enfermo y sus familiares para relacionarse con pacientes con problemas similares (es deseable la creación de asociaciones de enfermos) y que permite reunir un número suficiente de casos para el desarrollo de trabajos de experimentación clínica.

Finalmente, los elevados costes del tratamiento con soporte nutricional, así como la creación de una población cada vez mayor de enfermos con FI, obligan a la instauración de una política nacional de control y gestión. Los centros que integran todas las opciones terapéuticas mejoran los resul-

tados y optimizan el coste, por lo que el fomento de Unidades de Rehabilitación Intestinal ha de ser una prioridad de la Administración. De hecho, y aunque resulte paradójico, uno de los resultados inmediatos de las Unidades de Rehabilitación nutricional es que disminuyen las necesidades de nutrición parenteral y de trasplante en un número significativo de enfermos, algo que hemos podido comprobar en nuestra propia experiencia, pues la tasa de enfermos evaluados como potenciales candidatos a trasplante intestinal en los que se consiguió autonomía digestiva fue más del doble en los referidos desde otros centros que en los procedentes de nuestro Hospital. Por último, el tratamiento precoz del fallo intestinal en centros de referencia es un elemento clave para reconocer lo antes posible la irreversibilidad del fallo intestinal y permitir realizar el trasplante en el momento más adecuado. Este objetivo cobra especial interés si se considera que la referencia precoz reduce la mortalidad pretrasplante (cerca al 50% en niños menores de 2 años), permite en muchos casos evitar un trasplante combinado que incluya el hígado y que, como corroboran los resultados del Registro Internacional de Trasplante Intestinal, la mejor selección de los receptores (imposible de realizar si no hay referencia precoz) constituye uno de los aspectos que más han influido en la mejora de los resultados del TI.

Experiencia del Hospital Universitario La Paz

En julio de 1997 el Hospital Universitario La Paz fue autorizado para la práctica del TI, siendo el primer Hospital en nuestro país en obtener la acreditación para este procedimiento. Desde el inicio, el programa se planteó como una Unidad de Rehabilitación Intestinal, de acuerdo a los criterios expuestos previamente. Desde entonces hasta el año 2007, han sido tratados en nuestro centro 77 pacientes (42 niñas, 35 niños) con FI prolongado, incluyendo este número solo niños evaluados como potenciales candidatos a TI. Se trata por tanto de un subgrupo de enfermos con FI de mala evolución y no debe considerarse una muestra representativa de la población de niños con FI.

Las causas de FI fueron (Tabla II) síndrome de intestino corto 59, trastornos de motilidad 15 y diarreas intratables 3. En 58 casos el FI era de comienzo neonatal, asociado a prematuridad en 20. El 75,3% de los niños (n = 58) fueron referidos de otros centros. Los resultados fueron agrupados en las siguientes categorías: adaptan (n = 16), estables con NP (n = 6), fallecen antes de ser incluidos en lista de TI (n = 4), fallecen en lista de TI (n = 9), en lista para TI (n = 5), presentan contraindicación de TI (n = 3) y trasplantados (n = 34). Quince de los 16 niños que quedaron libres de NP sin necesidad de TI presentaban SIC; en ellos, la autonomía digestiva se alcanzó tras reconstrucción autóloga de intestino en 8, asociada en uno a administración de hormona de crecimiento (HC), optimización de la dieta en 6 y administración de HC en 1. Un niño referido para trasplante por pseudoobstrucción y trombosis extensa del sistema venoso, consiguió autonomía digestiva tras comprobar que padecía una enfermedad de Hirschsprung de todo el colon. Treinta y cuatro niños recibieron un total

TABLA II. Evolución de 77 niños evaluados en la unidad de rehabilitación intestinal, Hospital Universitario La Paz. Período julio 1997-marzo 2007.

Estado/Causa de FI	SIC ¹	Trastornos de		Totales
		motilidad	Diarreas intratables	
Adapta	14	2	-	16
Estable en NP	2	4	-	6
Fallece antes de entrar en lista de TI	4	-	-	4
Contraindicación de TI ²	2	1	-	3
Fallece en lista para TI	8	-	1	9 ³
En lista para TI	4	1	-	5
Trasplantado	25	7	2	34
Totales	59	15	3	77

¹Síndrome de intestino corto. ²Trasplante intestinal. ³Todos candidatos a trasplante combinado con hígado, relacionándose la causa de muerte con enfermedad hepática Terminal.

de 39 aloinjertos: 2 de solo hígado (uno procedente de donante vivo otro de bipartición), 15 de intestino aislado, 16 de hígado-intestino (todos con la técnica “en bloque”) y 6 multiviscerales, de los cuales en tres se incluyó el bazo y en uno un riñón con el injerto. En ocho casos de injerto combinado incluyendo el hígado se procedió a reducción del injerto hepático, seguido tras la revascularización en 4 de resección de parte de intestino medio. Veinte de los 34 niños trasplantados (59%) están actualmente vivos, con un tiempo de evolución postrasplante que oscila entre 8 años y 2 meses (mediana 401 días). Diecinueve de los 20 niños vivos están con autonomía digestiva, y libres de nutrición parenteral.

RESUMEN

Los resultados más recientes del trasplante intestinal (TI), con una supervivencia inmediata al procedimiento superior al 80% de los casos y una gran proporción de supervivientes que consiguen autonomía digestiva completa y desempeñan actividades acordes con su edad, permiten considerarlo como el tratamiento de elección en enfermos con fallo intestinal irreversible en los que es previsible una mala evolución con nutrición parenteral.

El daño hepático asociado a la administración de nutrición parenteral es la indicación más frecuente de TI, especialmente en los niños, más susceptibles que los adultos a desarrollar esta complicación. Otras indicaciones aceptadas de TI son el fallo intestinal irreversible asociado a pérdida significativa de accesos venosos profundos, infecciones graves con riesgo vital asociadas al uso de catéteres centrales y casos de fracaso intestinal que conducen habitualmente a muerte precoz, como cuadros de intestino ultracorto, diarreas intratables, y fallo intestinal asociado a elevada morbilidad y mala calidad de vida.

El TI se practica en clínica humana bajo tres modalidades técnicas: trasplante de intestino aislado, trasplante combinado de hígado intestino y trasplante multivisceral. Refinamientos de las técnicas originales, que incluyen reducciones de los injertos hepáticos y/o intestinales, la opción con injerto de donante vivo, etc, permiten actualmente cubrir las diferentes necesidades, a la vez que incrementar la probabilidad de acceso al trasplante, objetivo especialmente necesario en niños muy pequeños o de muy bajo peso candidatos a trasplante hepatointestinal.

Uno de los aspectos más interesantes de los programas de TI es haber permitido la evolución hacia Unidades de Rehabilitación Intestinal, que integran en un equipo multidisciplinar las tres modalidades de tratamiento: soporte nutricional, farmacoterapia y cirugía. Estas Unidades optimizan los resultados, minimizan los costes y permiten ofrecer un tratamiento individualizado y adaptado a las necesidades individuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Grant D. Small bowel transplant registry. In: Symposium IISBT, editor. Brussels: IXth International Small Bowel Transplantation Symposium; 2005.
- Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Murase N. Multivisceral and intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 1992; 24(3): 1217-23.
- Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, Reyes J, Furukawa H, Nour B, et al. Abdominal multivisceral transplantation. *Transplantation.* 1995; 59(2): 234-40.
- Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Casavilla A, Abu-Elmagd K, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 172(5): 335-44.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg.* 2005; 241(4): 607-13.
- Hurlbut D, Zhong R, Wang P, Chen H, Duff J, Grant D. Intestinal permeability and bacterial translocation following orthotopic intestinal transplantation in the rat. *Transplant Proc.* 1990; 22(6): 2451.
- Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, Chinnakotla S, Fox IJ, Jr., Shaw BW, Jr., et al. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation.* 2001; 72(11): 1846-8.
- Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg.* 2001; 234(3): 404-16; discussion 16-7.
- Kato T, Tzakis A, Selvaggi G, Madariaga J. Surgical techniques used in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2004; 9: 207-13.
- Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee RG, Tzakis A, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg.* 1995; 222(3): 270-80; discussion 80-2.
- Goulet O, Auber F, Fourcade L, Sarnacki S, Jan D, Colomb V, et al. Intestinal transplantation including the colon in children. *Transplant Proc.* 2002; 34(5): 1885-6.
- Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet.* 2003; 361(9376): 2173-6.
- Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children

- with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(1): 27-32; discussion -3.
14. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl*. 2003; 9(7): 748-53.
 15. de Ville de Goyet J, Mitchell A, Mayer AD, Beath SV, McKiernan PJ, Kelly DA, et al. En block combined reduced-liver and small bowel transplants: from large donors to small children. *Transplantation*. 2000; 69(4): 555-9.
 16. Gruessner RW, Sharp HL. Living-related intestinal transplantation: first report of a standardized surgical technique. *Transplantation*. 1997; 64(11): 1605-7.
 17. Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR, Kaufman SS, Iverson AK, Fox JJ, et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2002; 235(3): 435-9.
 18. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, David AI, Bussotti A, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg*. 2006; 243(6): 756-64; discussion 64-6.
 19. Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S132-7.
 20. Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Intestinal Transplant Registry*. *Transplantation*. 1999; 67(7): 1061-4.
 21. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langanas AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001; 5(2): 80-7.
 22. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab*. 2006; 9(3): 304-13.
 23. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S70-7.
 24. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S16-28.
 25. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1105-10.
 26. Kocoshis SA, Beath SV, Booth IW, Garcia Oliva CA, Goulet O, Kaufman SS, et al. Intestinal failure and small bowel transplantation, including clinical nutrition: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39 Suppl 2: S655-61.
 27. Goulet O, Jan D, Brousse N, Revillon Y, Ricour C. Intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Jul; 25(1): 1-11.
 28. Gupte GL, Beath SV, Protheroe S, Murphy S, Davies P, Sharif K, et al. Improved outcome of referrals for intestinal transplantation in the UK. *Arch Dis Child*. 2006; 92: 147-52.
 29. Goulet O. Are the needs and indications for bowel transplantation changing? In: Symposium IISBT, editor. Brussels: IXth International Small Bowel Transplantation Symposium; 2005.
 30. Khan FA, Kato T, Berho M, Nery JR, Pinna AD, Colombani P, et al. Graft failure secondary to necrotizing enterocolitis in multi-visceral transplantation recipients: two case reports. *Pediatr Transplant*. 2000; 4(3): 215-20.
 31. Mittal NK, Tzakis AG, Kato T, Thompson JF. Current status of small bowel transplantation in children: update 2003. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50(6): 1419-33, ix.
 32. Pappas PA, A GT, Gaynor JJ, Carreno MR, Ruiz P, Huijing E, et al. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant*. 2004; 4(7): 1124-32.
 33. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S163-9.
 34. Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, et al. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc*. 2004; 36(2): 335-7.
 35. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med*. 2003; 31(2): 598-607.
 36. Noguchi Si S, Reyes J, Mazariegos GV, Parizhskaya M, Jaffe R. Pediatric intestinal transplantation: the resected allograft. *Pediatr Dev Pathol*. 2002; 5(1): 3-21.
 37. Kato T, Gaynor JJ, Selvaggi G, Mittal N, Thompson J, McLaughlin GE, et al. Intestinal transplantation in children: a summary of clinical outcomes and prognostic factors in 108 patients from a single center. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9(1): 75-89; discussion.
 38. Farmer DG, McDiarmid SV, Winston D, Yersiz H, Cortina G, Dry S, et al. Effectiveness of aggressive prophylactic and preemptive therapies targeted against cytomegaloviral and Epstein-Barr viral disease after human intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34(3): 948-9.
 39. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(2): 70-8.
 40. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4 Suppl 10: 59-65.
 41. Fishbein TM, Liu J, Wang L, Li Y, Boros P. Increased apoptosis is specific for acute rejection in rat small bowel transplant. *J Surg Res*. 2004;119(1): 51-5.
 42. Stenn PG, Lammens P, Houle L, Grant D. Psychiatric psychosocial and ethical aspects of small bowel transplantation. *Transplant Proc*. 1992; 24(3): 1251-2.
 43. Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2006; 130(2 Suppl 1): S158-62.
 44. Brown CR, DiBaise JK. Intestinal rehabilitation: a management program for short-bowel syndrome. *Prog Transplant*. 2004; 14(4): 290-6, quiz 7-8.
 45. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(9): 1823-32.
 46. Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9(2): 165-76; discussion 76-7.
 47. Koehler AN, Yaworski JA, Gardner M, Kocoshis S, Reyes J, Barksdale EM, Jr. Coordinated interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 2-year review. *J Pediatr Surg*. 2000; 35(2): 380-5.

Páncreas

3.3.1 Anomalías congénitas

A. Rosell Camps

EMBRIOLOGÍA

En la cuarta semana de gestación, empieza a apreciarse el páncreas en forma de dos brotes (ventral y dorsal) a partir del revestimiento endodérmico duodenal. La yema dorsal está situada en el mesenterio dorsal y continuará aumentando de tamaño hasta formar la cola, cuerpo y parte de la cabeza del páncreas. La yema ventral está situada junto al esbozo hepático primitivo, a nivel del esbozo del colédoco, y en las siguientes semanas, cuando el duodeno inicie su elongación y rotación, girará por la parte posterior del duodeno hacia la porción dorsal junto con la desembocadura del colédoco, y finalmente se situará por debajo y detrás de la yema dorsal, dando lugar a la parte inferior de la cabeza del páncreas. Ambos parénquimas y conductos de las yemas dorsal y ventral se fusionarán aproximadamente en la sexta semana (Fig.1).

El conducto pancreático ventral y la porción distal del conducto pancreático dorsal se fusionan y formarán el conducto pancreático principal o de Wirsung, que desembocará en la papila duodenal mayor o de Vater junto al colédoco. La porción proximal del conducto pancreático dorsal se oblitera o bien persiste en forma de canal de pequeño tamaño, formando el conducto pancreático accesorio o de Santorini, que desembocará en la papila duodenal menor⁽¹⁾.

AGENESIA COMPLETA, AGENESIA PARCIAL, HIPOPLASIA Y DISPLASIA DE PÁNCREAS

La agenesia de páncreas consiste en una ausencia total de la glándula. Es muy rara, y se acompaña de retraso de crecimiento intrauterino, diabetes neonatal sin elevación del glucagón y esteatorrea, siendo en muchos casos incompatible con la vida. Se puede asociar también a cardiopatía congénita, agenesia de vesícula y vía biliar y malrotación intestinal⁽²⁾.

La agenesia parcial es un defecto del desarrollo pancreático sobre todo de la yema dorsal, que también se denomina páncreas corto congénito. En ella se aprecia un páncreas de pequeño tamaño, que puede cursar de forma asintomática o bien causar pancreatitis, habiéndose descrito asociada a quiste de colédoco^(3,4).

La hipoplasia y displasia de páncreas se caracterizan porque el páncreas mantiene su tamaño y forma habitual. En la hipoplasia, las células epiteliales exocrinas son sustituidas por tejido graso, con una reducción en el número de ductus de pequeño tamaño; mientras que en la displasia, el parénquima está desorganizado con dilatación de los ductus rodeados por tejido fibromuscular⁽⁵⁾. En ambas se presenta una insuficiencia exocrina y en los casos muy graves también endocrina. Estos dos procesos se pueden asociar a atresia intestinal, malrotación intestinal, atresia o hipoplasia de vesícula y vía biliar, y también a diversos síndromes como el síndrome de Schwachman-Diamond, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de displasia renal-hepática-pancreática, pudiendo tener carácter familiar⁽⁶⁻⁸⁾.

El diagnóstico de estas entidades se realiza a veces en la necropsia, otras mediante la colangio-resonancia magnética o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, y por los test funcionales que detectarán grasa en heces de 72 horas elevada, elastasa fecal disminuida y tripsina inmunorreactiva plasmática a niveles inferiores a los habituales⁽⁹⁾. En adultos se ha empleado la ecografía endoscópica para el diagnóstico de la agenesia parcial⁽¹⁰⁾.

El tratamiento se basa en corregir la insuficiencia exocrina con enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles y dietas hipercalóricas para evitar retraso pondoestatural.

PÁNCREAS DIVISUM

Es la malformación congénita del páncreas más frecuente, pudiéndose encontrar hasta en un 10% de la población⁽¹¹⁾. Se forma por una alteración en la fusión de las dos yemas pancreáticas (dorsal y ventral), ocasionando dos sistemas de conductos pancreáticos que en general no se comunican entre sí. La cabeza del páncreas drena por un pequeño conducto de Wirsung, que desemboca al duodeno a través de la papila mayor; y la mayoría del páncreas, que forman el cuerpo y cola, drenan por el conducto de Santorini hacia el duodeno mediante la papila menor; ésta es la variedad más frecuente (5%). En otra opción menos frecuente (4%) no existe conducto de Wirsung y sólo se drena cuerpo y cabeza de

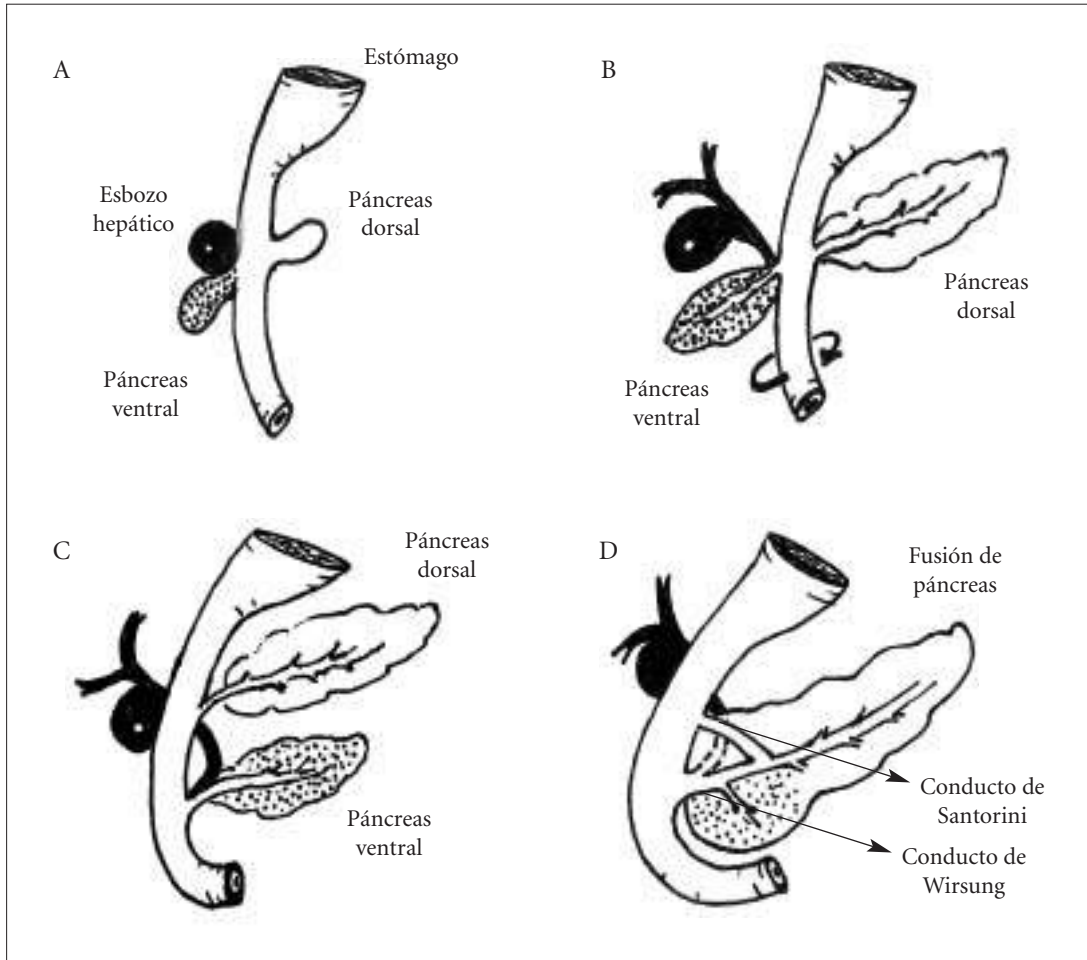


FIGURA 1. Fases del desarrollo embrionario pancreático.

páncreas por el conducto de Santorini. El páncreas divisum incompleto o parcial es otra variación mucho más rara (1%), en donde hay una pequeña comunicación entre los dos conductos⁽¹²⁾ (Fig. 2). Estas tres variantes son denominadas por algunos autores como el síndrome del conducto dorsal dominante⁽¹³⁾.

Se ha sugerido que durante la estimulación pancreática, con el aumento de secreción de jugo pancreático, se produce un incremento de la presión a nivel del sistema ductal, asociándose además una estenosis anatómica o funcional de la papila menor, que favorecerá la aparición de pancreatitis⁽¹⁴⁾.

Clínicamente, la mayoría de los enfermos se encuentran asintomáticos. No obstante, algunos casos pueden asociarse a pancreatitis aguda o recurrente, aunque no todos los autores están de acuerdo en que esté presente una relación de causalidad existen multitud de publicaciones que implican al páncreas divisum como agente etiológico de la pancreatitis aguda o recurrente⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, y que se basan en la presencia de estenosis en la papila menor con mejoría tras papilotomía, y en la detección de fibrosis en el páncreas dorsal con histología normal en el páncreas ventral⁽¹⁹⁾. El páncreas divisum también se ha asociado en adultos a una mayor incidencia de cáncer pancreático^(20,21).

El diagnóstico se realiza mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica cuando se canaliza la ampo-

lla de Vater, apreciándose un conducto de Wirsung pequeño con unas ramificaciones precoces que drenan la cabeza del páncreas y que no está comunicado con el conducto de Santorini. Para confirmar el diagnóstico se debe canalizar la papila menor, que no siempre es posible técnicamente, con el fin de observar el conducto de Santorini, que drena el resto de la glándula de forma independiente. La colangio-resonancia magnética también permite diagnosticar esta entidad y de forma menos invasiva en pediatría^(22,23).

En cuanto al tratamiento, si no se producen síntomas no es necesaria ninguna medida terapéutica, pero si se presenta pancreatitis recurrente existen diversos tratamientos, todos encaminados a favorecer el drenaje del páncreas. Se han empleado la dilatación endoscópica neumática, la papilotomía y la colocación de *stents* con variables resultados^(24,25). En alguna ocasión se ha empleado tratamiento quirúrgico con esfinteroplastia de las papilas⁽¹⁴⁾, o resecciones pancreáticas distales en adultos⁽²⁶⁾.

PÁNCREAS ANULAR

El páncreas anular se origina por un defecto en la migración de la yema pancreática ventral que está formada por dos componentes (derecho e izquierdo). Estos componentes deben fusionarse y rotar por la zona posterior del duodeno para situarse al costado y debajo de la yema dorsal. Esporádicamente la parte izquierda gira alrededor del duodeno,

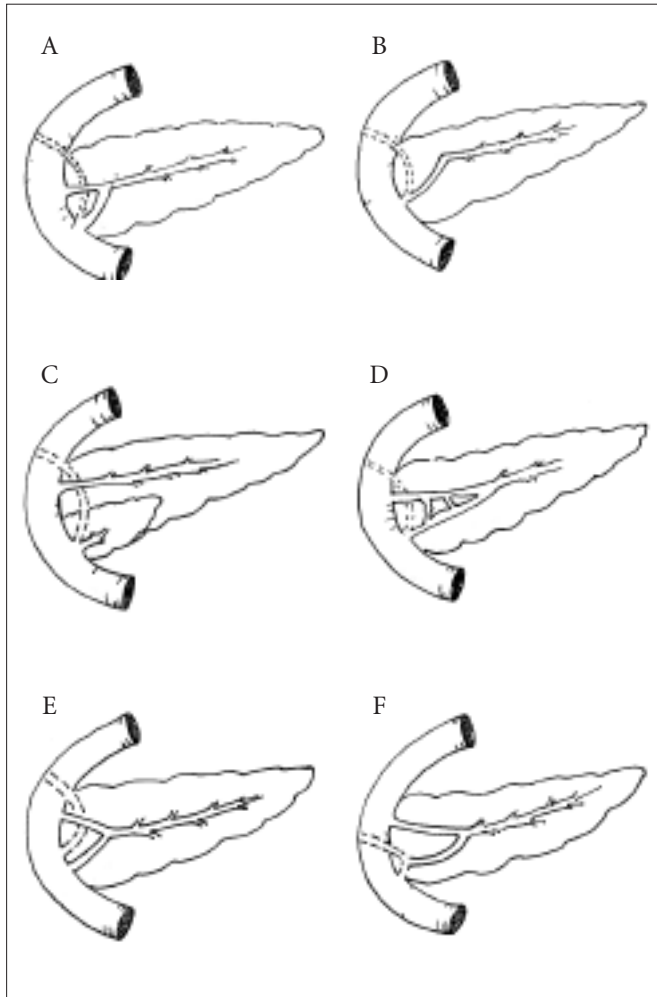


FIGURA 2. Variaciones de los conductos pancreáticos. A- Patrón normal con presencia de conducto de Wirsung drenando en la papila duodenal mayor junto con el colédoco y conducto de Santorini permeable drenando en papila duodenal menor. B- Patrón normal con conducto de Wirsung drenando todo el páncreas en papila duodenal mayor y ausencia de conducto de Santorini. C- Páncreas divisum con drenaje de conducto de Wirsung en papila duodenal mayor separado del conducto de Santorini que drena en papila duodenal menor. D- Múltiples anastomosis entre el conducto de Wirsung y conducto de Santorini. E- Drenaje del conducto de Wirsung en duodeno de forma separada al colédoco. El conducto de Santorini puede estar o no presente. F- Conducto bilio-pancreático común. Drenaje del conducto de Wirsung en el colédoco antes de llegar al duodeno.

pero sigue una dirección diferente (por delante), para llegar a unirse luego con la parte derecha que ha seguido la dirección habitual (por detrás del duodeno). Forman entonces un anillo que engloba al duodeno que puede llegar a comprimirlo y obstruirlo (Fig. 3). En general este anillo ocurre por encima de la ampolla de Vater.

El páncreas anular es la segunda causa más frecuente de malformación congénita del páncreas, con una incidencia estimada de un caso cada 12.000-15.000 recién nacidos vivos⁽²⁷⁾, y con un riesgo 300 veces mayor en el síndrome de Down⁽²⁸⁾.

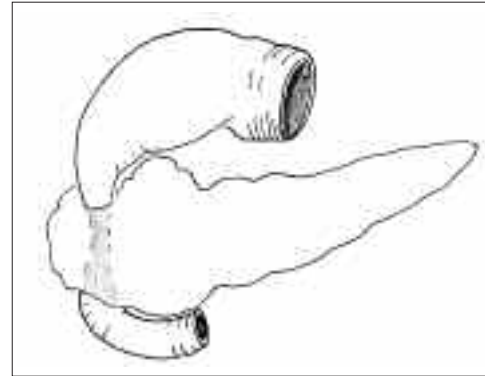


FIGURA 3. Páncreas anular.

La mayoría presenta polihidramnios durante la gestación y se diagnostica en el periodo neonatal por vómitos, que pueden ser biliosos si la obstrucción es distal a la ampolla de Vater, junto con distensión del abdomen superior y retraso ponderal. Algunos casos se manifiestan en la vida adulta, como un cuadro obstructivo intestinal o ulceración péptica producida por una aumento de la secreción ácida gástrica⁽²⁹⁾.

En la radiografía de abdomen se observa una imagen de doble burbuja, que corresponde a la cavidad gástrica y a la zona duodenal proximal preestenótica. También se puede apreciar mediante ecografía como una banda que cruza el duodeno, que se visualiza además en la TAC y en el tránsito digestivo superior⁽³⁰⁾.

Con frecuencia se asocia a otras anomalías como atresia de esófago, fístula traqueoesofágica, membrana duodenal, malrotación intestinal, ano imperforado, cardiopatías congénitas y síndrome de Down.

El tratamiento es quirúrgico, con derivación y anastomosis duodenoduodenal preferentemente o duodenoyeyunal⁽³¹⁾.

PÁNCREAS ECTÓPICO

Se define como la presencia de tejido pancreático sin relación anatómica ni vascular con el cuerpo del páncreas. También llamado páncreas heterotópico, accesorio o aberrante. Se ha detectado entre el 0,25 y 15% de las necropsias⁽³²⁾. Puede aparecer en cualquier órgano o sistema, pero la mayoría se sitúan en el aparato digestivo en antro gástrico, duodeno, yeyuno y divertículo de Meckel; aunque también está descrito en recto, colon, apéndice, hígado, vesícula y vía biliar, así como en zonas extraabdominales como secuestro o quiste broncogénico, ombligo y teratomas de diversa localización⁽³³⁾.

Se han descrito tres tipos de tejido pancreático ectópico: uno con tejido pancreático normal y completo (acini, ductus e islotes); otro sin componentes endocrinos y con situación lobular incompleta, pocos acini y muchos ductus; y el tercero presenta únicamente proliferación de ductus (adenomioma) sin acini ni elementos endocrinos⁽³⁴⁾.

Generalmente son asintomáticos, pero pueden aparecer síntomas como dolor abdominal, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal o de la vía biliar, invaginación o colecistitis y también puede malignizarse apareciendo en algunos casos adenocarcinoma^(35,36).

El diagnóstico se puede realizar mediante gastroscopia, al observarse la imagen de un nódulo umbilicado en antro o duodeno; o también mediante tránsito digestivo, colangio resonancia magnética o ecografía endoscópica^(37,38). Las biopsias no son útiles, al localizarse el páncreas ectópico en la submucosa.

En caso de ser un hallazgo casual asintomático no precisa ningún tratamiento, pero cuando presenta síntomas o complicaciones está indicada la exéresis mediante cirugía⁽³²⁾.

SÍNDROME DEL CONDUCTO BILIO-PANCREÁTICO COMÚN

En un 5-10% de los individuos el canal pancreático principal drena en el colédoco de 5 a 15 mm antes de desembocar en la ampolla de Vater (Fig. 2F). Se forma entonces un conducto pancreaticobiliar común de drenaje en el duodeno, que se ha asociado a la patogénesis de la formación del quiste de colédoco y también como causa de pancreatitis.

El reflujo del jugo pancreático en la vía biliar favorecería la aparición del quiste de colédoco, y el reflujo del jugo biliar sobre el páncreas favorecería la aparición de pancreatitis.

El diagnóstico se puede realizar mediante ecografía, TAC o gammagrafía hepatobiliar para el quiste de colédoco, y colangiopancreatografía endoscópica percutánea o colangio resonancia magnética para visualizar el canal común⁽³⁹⁾.

El tratamiento es quirúrgico, con resección de la vía biliar extrahepática y posterior anastomosis hepaticoyeuostomía en Y de Roux.

MALFORMACIONES VASCULARES PANCREÁTICAS

Las malformaciones vasculares a nivel pancreático son extremadamente raras en los niños. En una revisión reciente de Vogel⁽⁴⁰⁾, de 5.051 malformaciones vasculares en niños encontraba 6 casos que afectaban al páncreas; de ellas dos casos eran de hemangiomas infantiles, un caso de heman-gioendotelioma de Kaposi, dos casos de malformaciones linfáticas y uno de malformación venosa. El diagnóstico se realizó antes de los 3 años de edad y mediante angiografía combinada con técnicas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

- Sadler TW. Langman: Embriología Médica con orientación clínica 10th edition, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2007. p.211-235.
- Ashraf A, Abdullatif H, Hardin W, Moates JM. Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis. *Pediatric Diabetes*. 2005; 6(4): 239-43.
- Balakrishnan V, Narayanan VA, Siyad I, Radhakrishnan L, Nair P. Agnesis of the dorsal páncreas with chronic calcific pancreatitis. Case report, review of the literature and genetic basis. *JOP* 2006; 10(6): 651-9.
- Oyachi N, Ohhama Y, Take H, Fukuzato Y, Murakami T et al. Aplasia of the dorsal pancreas and choledochal cyst. *Pediatr Surg Int*. 2006; 22(6): 557-9.
- Kopelman HR. The pancreas. Congenital anomalies. En Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease Vol. 2*, 2ª ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996. p.1427-1436.
- Mitchell J, Punthakee Z, Lo B, Bernard C, Chong K, Newman C et al. Neonatal diabetes, with hypoplastic pancreas, intestinal atresia and gall bladder hypoplasia: search for the aetiology of a new autosomal recessive syndrome. *Diabetologia*. 2004; 47(12): 2160-7.
- Galán-Gómez E, Sánchez EB, Arias-Castro S, Cardesa-García JJ. Intrauterine grow retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martínez-Frías syndrome. *Eur J Med Genet*. 2007; 50(2): 144-8.
- Vankalakunti M, Gupta K, Kakkar N, Das A. Renal-hepatic-pancreatic dysplasia syndrome (Ivemark's syndrome). *Diagn Pathl*. 2007; 2(2): 24.
- Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, Stern M, Sinaasappel M, and Dodge JA. Indirect pancreatic function test in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(2): 107-14.
- Sempere L, Aparicio JR, Martínez J, Casellas JA, de Madaria E, Pérez-Mateo M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of agenesis of dorsal pancreas. *JOP*. 2006; 7(4): 411-6.
- Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 1995; 5(1): 145-170.
- Butte JM, Llanos O. Páncreas divisum. *Rev Chilena de Cirugía*. 2005; 57(2): 169-174.
- Warshaw AL. Dominant dorsal duct syndrome: pancreas divisum redefined. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 10:281-283.
- O'Rourke RW, Harrison MR. Pancreas divisum and stenosis of the major and minor papillae in an 8- year-old girl: treatment by dual sphincteroplasty. *J Pediatr Surg*. 1998; 33(5): 789-91.
- Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez J, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr*. 2007; 96(4): 534-7.
- Spicak J, Poulouva P, Plucnarova J, Rehor M, Filipova H, Huch T. Pancreas divisum does not modify the natural course of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007; 42(2): 135-9.
- Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(5): 591-595.
- Kamisawa T, Yuyang T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Clinical implications of incomplete pancreas divisum. *J Pancreas*. 2006; 7(6): 625-630.
- Blair AJ, Russell CG, Cotton PB. Resection for pancreatitis in patients with pancreas divisum. *Ann Surg*. 1984; 200:590-4.
- Kamisawa T. Is there a causal relation between pancreas divisum and pancreatic cancer? *J Gastroenterol*. 2006; 41(11): 1131-2.
- Nishino T, Toki F, Oi I, Oyama H, Hatori T, Shiratori K. Prevalence of pancreatic and biliary tract tumors in pancreas divisum. *J Gastroenterol*. 2006; 41(11): 1088-93.
- Tipnis NA, Werlin SL. The use of magnetic resonance cholangiopancreatography in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007; 9(3): 225-9.
- Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatr Radiol*. 2005; 35(4): 358-73.
- Cheng CL, Fogel EL, Sherman S, McHenry L, Watkins JL, Croffie JM et al. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(4): 445-53.
- Burdick JS, Horvath E. Management of pancreas divisum. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006; 9(5): 391-6.
- Schlosser W, Rau BM, Poch B, Beger HG. Surgical treatment of pancreas divisum causing chronic pancreatitis: the outcome

- benefits of duodenum-preserving pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(5): 710-5.
27. Lainakis N, Antypas S, Panagidis A, Alexandrou I, Kambouri K, Kyriazis C et al. Annular pancreas in two consecutive siblings: an extremely rare case. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15(5): 364-8.
 28. Callen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996, 65(2): 160-6.
 29. Maker V, Gerzenshtein J, Lerner T. Annular pancreas in the adult: two case reports and review of more than a century of literature. *Am Surg.* 2003; 69(5):404-10.
 30. Williams T, Babyn PS. The pancreas. En: Stringer DA, Babyn P, Editors. *Pediatric gastrointestinal imaging and intervention*, 2^a ed. Hamilton Ontario: B.C. Decker Inc; 2000. p.699-729.
 31. Jiménez JC, Emil S, Podnos Y, Nguyen N. Annular pancreas in children: a recent decade's experience. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(11): 1654-7.
 32. Tanaka K, Tsunoda T, Eto T, Yamada M, Tajima Y, Shimogama H et al. Diagnosis and management of heterotopic pancreas. *Int Surg.* 1993; 78(1): 32-5.
 33. Avolio L, Cerritello A, Verga L. Heterotopic pancreatic tissue at umbilicus. *Eur J Pediatr Surg.* 1998; 8(6): 373-5.
 34. Seifert G. Congenital anomalies. En: Kloppel G, Heitz PU, eds. *Pancreatic pathology*. New York: Churchill-Livingstone; 1984.
 35. Emerson L, Layfield LJ, Rohr LR, Dayton MT. Adenocarcinoma arising in association with gastric heterotopic pancreas: A case report and review of the literature. *J Surg Oncol.* 2004; 15; 87(1): 53-7.
 36. Wall I, Shah T, Tangorra M, Li JJ, Tenner S. Giant heterotopic pancreas presenting with massive upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(4): 956-9.
 37. Ormarsson OT, Gudmundsdottir I and Marvik R. Diagnosis and treatment of gastric heterotopic pancreas. *World J Surg.* 2006; 30(9): 1682-9.
 38. Tison C, Regenet N, Meurette G, Mirallié E, Cassagnau E, Frampas E et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall developing in heterotopic pancreas : report of 9 cases. *Pancreas* 2007; 34(1): 152-6.
 39. Elton E, Hanson BL, Biber BP, Howel DA. Dilated common channel syndrome: endoscopic diagnosis, treatment, and relationship to choledochocoele formation. *Gastrointestinal Endosc.* 1998; 47(6): 471-8.
 40. Vogel AM, Alesbury JM, Fox VL, Fishman SL. Complex pancreatic vascular anomalies in children. *J Pediatr Surg* 2006; 41(3): 473-8.

3.3.2 Pancreatitis aguda

A. Solar Boga

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es la enfermedad pancreática más frecuente en la infancia⁽¹⁾. Se caracteriza por la inflamación del páncreas que cursa con dolor abdominal y elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa pancreáticas.

Es una enfermedad infrecuente en la edad pediátrica pero su incidencia real es difícil de estimar ya que las publicaciones pediátricas son limitadas⁽²⁻⁴⁾ y el número de pacientes que forman esas series suele ser pequeño. Su diagnóstico y manejo, la mayoría de las veces, es sencillo, logrando una recuperación clínica, funcional y analítica. Se desconoce por qué su prevalencia está aumentando⁽⁵⁾, no siendo suficiente explicación la mejoría de los métodos diagnósticos, ni el incremento de la sospecha clínica⁽⁶⁾.

La presentación más frecuente de pancreatitis aguda es en forma de un trastorno autolimitado con anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal de localización preferentemente epigástrica.

Los recientes avances en el conocimiento de la pancreatitis crónica y en la genética de la pancreatitis hereditaria, así como un mejor conocimiento de la patofisiología de la pancreatitis aguda, permitirán desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas más eficaces⁽⁷⁻⁹⁾.

DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda se define como una alteración inflamatoria aguda del páncreas causada por la activación, liberación y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas, que ocasiona dolor abdominal de comienzo brusco con elevación de las enzimas pancreáticas en sangre u orina, con o sin cambios en el estudio radiográfico del páncreas. Salvo que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o la tomografía axial computarizada (TAC) sugieran cronicidad, todos los episodios de pancreatitis en niños deberían ser considerados agudos⁽¹⁰⁾. En el Simposio de Atlanta en 1992⁽¹¹⁾ se definió la pancreatitis aguda como un proceso inflamatorio agudo del páncreas con compromiso variable de otros tejidos regionales u órganos distantes. No existe un claro consenso a la hora de definir la pancreatitis crónica, aunque se tiende a establecer el diagnóstico basándose en criterios histológicos, consistentes en cambios inflamatorios crónicos responsables de destrucción irreversible de tejido pancreático exocrino, que se verá sustituido por fibro-

sis. La presencia de un episodio de pancreatitis aguda en esos pacientes se considerará una exacerbación de la inflamación superpuesta al trastorno crónico, no siendo aconsejables, desde el II Simposio Internacional de Marsella⁽¹²⁾, los términos de pancreatitis aguda recidivante y pancreatitis crónica recidivante.

CLASIFICACIÓN

Según su gravedad de presentación la pancreatitis aguda se define como leve o grave^(7,10). La pancreatitis leve es la forma de presentación más frecuente en los niños. Produce una mínima disfunción del parénquima pancreático secundaria a edema intersticial y pequeños focos de necrosis grasa peripancreática⁽¹³⁾, con rápida recuperación sin complicaciones. Sin embargo en la pancreatitis grave, infrecuente en niños, existe una grave insuficiencia del órgano por intensa necrosis grasa intra y peripancreática, con la aparición de complicaciones locales como necrosis, abscesos y/o pseudoquistes, y sistémicas con la posibilidad de abocar a un fallo multiorgánico con elevada mortalidad (20-50%)^(10,14,15).

Los sistemas de clasificación utilizados para predecir la evolución de la pancreatitis complicada en adultos (se considera como marcador de gravedad la presencia de tres o más de los 11 criterios de Ranson⁽¹⁶⁾ y una puntuación de más de 8 de la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation -APACHE-II-*)^(11,17) no son aplicables en niños^(7,10). En el año 2002 DeBanto *et al.*⁽¹⁸⁾, utilizando los datos de 202 niños con pancreatitis aguda, validaron un sistema de puntuación para población pediátrica, basado en ocho parámetros: edad menor de 7 años, peso menor de 23 kg, un secuestro de líquidos mayor de 75 ml/kg en las primeras 48 horas y cinco parámetros analíticos (leucocitos, lactato deshidrogenasa, calcio, albúmina y nitrógeno ureico en sangre). Los autores establecieron el límite de corte de gravedad en la presencia de tres o más criterios, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 79% (Tabla I). Este sistema todavía no ha sido validado por otros autores.

En la actualidad también deben ser considerados indicadores de gravedad: la alteración del sensorio, la hipotensión, el edema pulmonar, el fallo renal, el *shock* y la hemorragia⁽¹⁰⁾. La rotura de un pseudoquiste y la presencia de abscesos pancreáticos, sobre todo en pacientes muy jóvenes y de poco peso, incrementa el riesgo de mortalidad.

TABLA I. Criterios de gravedad de pancreatitis aguda en niños.

- Edad menor de 7 años
- Peso menor de 23 kg
- Secuestro de líquidos mayor de 75 ml/kg en las primeras 48 horas
- >18.500 leucocitos al ingreso
- >2.000 U/L de láctico deshidrogenasa al ingreso
- En las primeras 48 horas:
 - Descenso de calcio a menos de 8.3 mg/dl
 - Descenso de albúmina a menos de 2.6 mg/dl
 - Elevación del nitrógeno ureico en sangre mayor de 5 mg/dl

Criterios de gravedad de DeBanto. Límite de corte en la presencia de tres o más criterios.

PATOFISIOLOGÍA

En condiciones normales la estructura pancreática está protegida de la activación inapropiada de tripsina por cuatro factores: 1) la síntesis de proteasas pancreáticas en forma de proenzimas inactivas; 2) la secreción de enzimas pancreáticas dentro de los gránulos de cimógeno a un pH de 6,2 y con una concentración baja de calcio, factores que minimizan la actividad de la tripsina, 3) la presencia en las células acinares de un inhibidor secretorio de la tripsina pancreática, y 4) la liberación directa de estas enzimas a través del conducto pancreático en el borde en cepillo intestinal, para ser activadas por la enteroquinasa⁽¹⁾.

El mayor avance en el conocimiento de la patofisiología de la pancreatitis fue el descubrimiento en 1996 de una alteración en el gen del tripsinógeno catiónico puesta de manifiesto en pacientes con pancreatitis hereditaria. Múltiples trabajos posteriores han confirmado que diferentes variaciones en la secuenciación del DNA genómico facilitan no sólo la susceptibilidad a padecer pancreatitis, sino también el grado de gravedad y el riesgo de desarrollar complicaciones. Ese hallazgo recalcó el papel principal que la activación inapropiada del tripsinógeno tenía en el inicio de la pancreatitis. De las tres formas de tripsina que se expresan en el páncreas humano, el tripsinógeno catiónico, también llamado serina proteasa 1 (PRSS1), es el más abundante en el jugo pancreático en condiciones normales. Una vez establecida la agresión del páncreas, mutaciones específicas en el PRSS1 activan la conversión de tripsinógeno en tripsina, en cantidades que sobrepasan los mecanismos de protección innatos y desencadenan una autodigestión glandular en la que se ven implicados precursores de elastasa inactivos, la carboxipeptidasa, la fosfolipasa A₂ y la isolecitina tóxica, que una vez activados autodigieren la glándula y perpetúan el daño al mantener la activación de nuevos precursores. Otros autores proponen un modelo en el que inhibidor secretorio de la tripsina pancreática es el factor más importante en la prevención de la pancreatitis^(7,9,13).

Aunque la liberación de enzimas pancreáticas como responsable única de lesión acinar es una hipótesis atractiva, su papel exclusivo en la patogenia de la pancreatitis aguda es incierto. Se desconoce cómo causan pancreatitis las mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembra-

na (CFTR) de la fibrosis quística y el mecanismo patogénico de desarrollo de la pancreatitis relacionada con litiasis biliar. Sea cual sea el mecanismo primigenio de la lesión pancreática, se produce la activación incontrolada de las enzimas contenidas en los gránulos de cimógeno, que desencadena una cascada de acontecimientos que van a ocasionar, de forma sucesiva, un daño en la microcirculación de la glándula, en el intersticio y en las células acinares, surgiendo quimioatracción leucocitaria, liberación de citoquinas, estrés oxidativo y translocación bacteriana.

La vasoconstricción va a disminuir el flujo sanguíneo y consiguientemente el aporte de oxígeno, lo que provoca en estadios precoces una isquemia progresiva, seguida de agrandamiento edematoso de la glándula por inflamación e incremento de la permeabilidad vascular. A nivel local, además de la liberación de citoquinas proinflamatorias, se va a producir la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, y de enzimas proteolíticas y lipolíticas que acabarán ocasionando mayor permeabilidad vascular, trombosis, hemorragia y necrosis del páncreas.

ETIOLOGÍA

Las causas de pancreatitis en edad pediátrica (Tabla II) difieren de la etiología del adulto⁽¹⁴⁾, donde la ingesta excesiva de alcohol y la litiasis⁽¹³⁾, sobre todo en mujeres, representan las causas más comunes (60-80%)⁽¹⁰⁾. Aunque en distintas series pediátricas, aproximadamente en un 22% de los casos, no se consigue establecer un diagnóstico etiológico^(19,20), la mayoría de los episodios se relacionan con infecciones virales, contusiones abdominales cerradas (investigar siempre la existencia de malos tratos), microlitiasis biliar, enfermedades sistémicas (síndrome hemolítico urémico, déficit de alfa-1-antitripsina, fibrosis quística⁽¹⁴⁾, diabetes, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, púrpura de Schönlein-Henoch, desnutrición, etc.), trastornos metabólicos (hiperlipoproteinemias tipos I, IV y V, hipercalcemias, acidemias orgánicas, citopatías mitocondriales, acidosis láctica, glucogenosis tipo I), reacciones secundarias por fármacos^(6,18), anomalías estructurales del conducto pancreático y de la unión pancreático-biliar, así como con malformaciones del colédoco y páncreas *divisum*⁽⁶⁾. Otras causas están limitadas a determinados grupos étnicos y a ciertas áreas geográficas: algunas infestaciones parasitarias y determinadas infecciones tropicales (malaria).

Las pancreatitis idiopáticas en los niños, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, suelen tener mayor riesgo de recurrencia.

De todas las enfermedades sistémicas que pueden causar pancreatitis en niños el síndrome hemolítico urémico es la asociación más frecuente⁽¹⁸⁾ y, aunque la uremia pueda ser responsable de daño pancreático *per se*, se desconoce el mecanismo patogénico responsable de esta asociación.

La etiología de la pancreatitis aguda infecciosa en niños no inmunocomprometidos es sobre todo viral: virus de las paperas (el más frecuente)⁽²⁾, hepatitis A y B, enterovirus, *Coxsackie* B, Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, rubéola, influenza A y B, echovirus, y rotavirus⁽⁶⁾. En niños immuno-

TABLA II. Causas de pancreatitis aguda en niños.

Infecciones	Hemocromatosis Hiperlipidemia tipos I, IV, V Hiperparatiroidismo/hipercalcemia Insuficiencia renal Leucemias Lupus eritematoso sistémico Púrpura Schönlein-Henoch Síndrome de Reye Shock séptico Síndrome hemolítico urémico (<i>E. coli</i>) Trasplante de médula ósea Trasplante órgano sólido Traumatismo craneoencefálico Tumor cerebral Úlcera péptica
	Fármacos
Mecánicas	Ácido valproico Alcohol 5-ASA Azatioprina Carbamacepina Clorotiazidas Corticosteroides Enalapril Eritromicina Estrógenos Isonizacida Fenitoína Furosemida 6-Mercaptopurina Metildopa Metronidazol Pentamidina Sulfonamidas Tetraciclina Tiazidas Trimetoprim
Enfermedades sistémicas	
Acidemias orgánicas Acidosis láctica Cetoacidosis diabética Citopatía mitocondrial Colagenosis Déficit de alfa-1-antitripsina Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Kawasaki Glucogenosis tipo I	

comprometidos la frecuencia de pancreatitis aguda es más elevada (17% en niños HIV+) interviniendo en su etiología los fármacos y las infecciones oportunistas (citomegalovirus, *Pneumocistis carinii*, micobacterias *avium*, *Candida* y *Cryptosporidium*). En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana ante toda elevación de la amilasa se aconseja determinar las isoenzimas séricas de la amilasa para descartar una elevación debida a inflamación parotídea⁽¹⁴⁾.

Las infecciones bacterianas también pueden causar pancreatitis aguda destacando las producidas por *Salmonella*, *Escherichia coli* (asociado con síndrome hemolítico urémico) y micoplasma⁽¹⁹⁾. En países en vías de desarrollo y en regiones tropicales su causa puede ser secundaria a una obstrucción del árbol biliar por la infestación por *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*⁽¹⁴⁾.

De los numerosos fármacos implicados en el desarrollo de pancreatitis aguda⁽²⁰⁾ no todos tienen una relación causal bien establecida^(21,22) y su mecanismo de producción es especulativo⁽⁷⁾. El valproato sódico, la fenitoína y la carbamacepina en el grupo de los fármacos anticonvulsivos, y la prednisona y la azatioprina entre los inmunosupresores, son los responsables más frecuentes de pancreatitis en las series pediátricas. La asociación de pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con enfermedad de Crohn, se postula que pueda estar más en relación con la medicación inmunosupresora que precisan que con la naturaleza de la propia enfermedad.

La etiología traumática es responsable del 20-25% de las pancreatitis agudas^(6,19,23) destacando en los niños los traumatismos abdominales cerrados por caída accidental sobre el manillar de la bicicleta y los producidos por accidente de tráfico⁽²⁴⁾. La gravedad de la lesión oscilará desde un pequeño hematoma sin repercusión peritoneal a laceraciones graves con rotura del conducto pancreático que pueden llegar a ser mortales, sobre todo si hay demora en su diagnóstico. En este apartado también se deben incluir los malos tratos⁽¹⁴⁾, así como las complicaciones de la cirugía abdominal y de los procedimientos diagnósticos⁽²⁵⁾. Entre un 1-7% de los niños desarrollan pancreatitis, probablemente por efecto irritativo del contraste utilizado al realizar una CPRE.

Al igual que en la población adulta, los cálculos también son una causa frecuente de pancreatitis aguda infantil, llegando, en algunas series, a ser responsables en más del 25% de los casos. La mayoría de las veces se desconoce su causa pero siempre debemos descartar que se asocie a hemoglobinopatías, síndrome de intestino corto y nutrición parenteral prolongada⁽¹⁰⁾. En niños también se han descrito casos de pancreatitis asociada a microlitiasis⁽²⁶⁾, pero desconocemos su incidencia real.

Las anomalías que obstruyen el conducto pancreático y el árbol biliar son responsables del 12-15% de los casos de pancreatitis aguda en niños^(6,23). El páncreas *divisum* es la anomalía congénita más común y su origen se cree que está en relación con un fallo en la fusión de los ductos pancreáticos ventral y dorsal, que produce un drenaje de la cola, cuerpo y parte de la cabeza del páncreas a través del pequeño conducto accesorio de Santorini, cuyo pequeño calibre favorece la obstrucción y la aparición de pancreatitis. Otra causa estructural de pancreatitis, de incidencia desconocida en niños, es la disfunción del esfínter de Oddi que cursa con disquinesia obstructiva al flujo de salida por elevación de la presión basal^(10,27). Las anomalías anatómicas que pueden desarrollarse en la unión pancreático-biliar, no sometidas a control del esfínter de Oddi, también puede causar por simple mecanismo obstructivo pancreatitis recurrente. Con el incremento de las exploraciones por CPRE este tipo de diagnósticos cada vez es más amplio. Más excepcionales son las pancreatitis obstructivas secundarias a compresión externa del conducto pancreático por una duplicación, un pseudoquistes o un tumor.

Aunque la pancreatitis puede presentarse como una complicación en diferentes enfermedades metabólicas, su incidencia en los niños es infrecuente⁽¹⁰⁾. Está bien documentada su asociación con síndromes de hiperlipemia congénita, con la

cetoacidosis grave en la diabetes *mellitus* y con la hipercalcemia, sobre todo la relacionada con hiperparatiroidismo (se sugiere que el calcio activa el tripsinógeno a nivel del parénquima pancreático), y en grado mucho más infrecuente con acidemias orgánicas, citopatía mitocondrial, acidosis láctica y glucogenosis tipo I. La pancreatitis hereditaria familiar, la pancreatitis de origen autoinmune y la pancreatitis en los pacientes con fibrosis quística son estudiadas en otro apartado.

CLÍNICA

La tríada característica del debut de una pancreatitis aguda son: el dolor abdominal, los vómitos y la anorexia^(1,6,13,14). En niños, sobre todo en la pancreatitis leve, las manifestaciones pueden ser muy inespecíficas y se precisa un alto índice de sospecha⁽¹⁰⁾.

El dolor suele ser de localización epigástrica y continua, obligando al paciente a adoptar una postura antiálgica en decúbito lateral, con flexión de caderas y rodillas hacia su tronco. En casos aislados la localización puede limitarse a ambos hemiabdomen e incluso a la región inferior del abdomen por diseminación de exudado pancreático a colon izquierdo. El inicio del dolor suele ser rápido y su intensidad máxima puede alcanzarse en 10 a 20 minutos, aunque en otras ocasiones el dolor progresa de forma constante a lo largo de varias horas. Aproximadamente la mitad de los pacientes afectados de pancreatitis describen una clara irradiación del dolor en banda a la espalda. En los lactantes incapaces de expresarse la irritabilidad y la postración con vómitos suele ser la forma de presentación más común. En general el dolor, independientemente de su localización, provoca afectación importante del estado general e irritabilidad. Su intensidad puede agravarse a lo largo de las primeras 24-48 horas, acompañándose de vómitos incoercibles y fiebre. La duración media del dolor en un estudio multicéntrico realizado en población infantil⁽⁴⁾ fue de cinco días, y su intensidad y duración no permitieron distinguir la pancreatitis leve de la grave. La ausencia de dolor en un ataque agudo de pancreatitis es excepcional y es un signo de mal pronóstico.

Los vómitos se acompañan de anorexia, son persistentes, están presentes en el 90% de los casos y no suelen aliviar el dolor. Pueden ser biliosos y, al igual que el dolor, empeoran con la ingesta. En algunos pacientes son el síntoma predominante⁽¹⁹⁾.

Dependiendo de la gravedad del cuadro la sensibilidad abdominal a la palpación puede variar de leve o incluso ausente a marcada a nivel del abdomen superior, aunque la reacción de defensa suele ser menor de la que se esperaría por la intensidad del dolor y la afectación del estado general. En ocasiones se puede palpar una masa en epigastrio por la existencia de un pseudoquistes o una lesión inflamatoria. Los ruidos intestinales están disminuidos o ausentes.

La fiebre, cuando existe, no suele ser alta. Oscila entre los 38 y los 39,5°C. Surge por la quemadura química retroperitoneal producida por la extravasación enzimática y por la liberación al torrente circulatorio de los mediadores inflamatorios del páncreas⁽¹³⁾.

Con reposo intestinal, fluidoterapia intravenosa para corregir déficit y analgesia, los casos de pancreatitis aguda

no complicada, que son los más frecuentes, suelen tener una evolución excelente en pocos días.

La pancreatitis aguda complicada es muy rara en niños y cursa, al igual que en el adulto, con afectación grave del estado general, vómitos y dolor abdominal con signos de peritonitis que puede desencadenar *shock*, fiebre alta, ascitis, ictericia y signos de dificultad respiratoria⁽¹³⁾. En casos graves la exploración física abdominal puede presentar una coloración azulada periumbilical (signo de Cullen) o en ambos flancos (signo de Grey Turner) por extravasación de exudado pancreático hemorrágico, signos inespecíficos que sólo evidencian extravasación hemorrágica intraabdominal⁽²⁰⁾. Si el daño progresa surge necrosis del páncreas con una tasa de mortalidad del 20-50% asociada a fallo multiorgánico: *shock*, insuficiencia renal, derrame pleural, síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva masiva e infección sistémica o intraabdominal⁽¹⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico debería apoyarse en una historia clínica en la que se interroge por la existencia de posibles factores etiológicos de pancreatitis: enfermedades infecciosas recientes, traumatismos, ingesta de fármacos, exploraciones o cirugía abdominal e historia familiar o personal de enfermedades hereditarias⁽¹⁰⁾. El otro pilar del diagnóstico es el alto índice de sospecha en cualquier niño con dolor abdominal de localización alta o difusa, en pacientes con sospecha de abdomen agudo y en situaciones de vómitos incoercibles de etiología desconocida^(19,23).

Todavía no existe un test que se pueda considerar el *gold standard* para el diagnóstico de la pancreatitis. Aunque existen diversas entidades que puede cursar con elevación de la amilasa sérica (Tabla III), la herramienta diagnóstica más útil, ante una clínica compatible, sigue siendo la cuantificación de los niveles séricos de amilasa y lipasa^(18, 20, 28, 29). Estudios de imágenes como la ecografía, la TAC y la CPRE resultan muy útiles para establecer la etiología y para completar el estudio de pacientes que precisan tratamiento quirúrgico^(10,19,20).

Ante la sospecha clínica de pancreatitis se debe solicitar un hemograma completo y una bioquímica que incluya amilasa, permitiendo en la mayoría de las ocasiones distinguirla de otras causas de dolor abdominal. Con frecuencia encontraremos leucocitosis con predominio de las formas en cayado, hemoconcentración, hiperglucemia, hipocalcemia y elevación de los niveles de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total⁽¹⁴⁾.

Se ha publicado que descensos significativos del valor del hematocrito podrían ser un signo de mal pronóstico en la evolución de la pancreatitis aguda infantil, pero la utilidad de estos hallazgos a la hora de identificar el debut de una pancreatitis grave necesitan ser confirmados⁽⁴⁾.

Además del descenso del hematocrito, también son indicadores de mal pronóstico: la elevación de la concentración de proteína C-reactiva, la hiperglucemia, la hipoproteïnemia, la hipocalcemia, la azoemia y la hipoxemia⁽¹³⁾.

En la actualidad la amilasemia, pese a sus bajas sensibilidad y especificidad (75-92% y 20-60%, respectivamente)⁽¹⁴⁾,

TABLA III. Causas de elevación de amilasa.

Origen pancreático	Origen salival	Origen mixto o desconocido
Pancreatitis aguda y crónica	Parotiditis	Mucoviscidosis
Pseudoquistes pancreáticos	Obstrucción conducto salival	Insuficiencia renal
Obstrucción conducto pancreático	Trauma, cirugía	TCE ²
Obstrucción vía biliar	Adenitis salival	Quemaduras
Obstrucción intestinal	Cetoacidosis diabética	Embarazo
Tumor pancreático	Carcinoma de pulmón	Tumor cerebral
Úlcera péptica perforada	Anorexia, bulimia	Morfina
Apendicitis	Tumor de ovario	Macroamilasemia
CPRE ¹	Quiste de ovario	
Isquemia o infarto mesentérico	Tumor de próstata	

¹Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. ²Traumatismo craneoencefálico.

es como hemos dicho el estudio bioquímico más utilizado para confirmar la pancreatitis aguda. Su elevación comienza aproximadamente a las 2-12 horas de haberse producido el daño pancreático y alcanza su elevación máxima a las 12-72 horas^(10,14). Si se establece un límite de corte alto, 500 IU/l (de tres a seis veces su valor superior normal), aumenta su especificidad pero a expensas de disminuir su sensibilidad. Una persistencia en su elevación debería sugerir una complicación local como un pseudoquiste o, menos frecuentemente en niños, un tumor. Del nivel sérico de amilasa cuantificado un 33-45% es de origen pancreático, siendo de origen salival la fracción restante. La determinación de la amilasa en sus isoenzimas (isoamilasa pancreática y salival) va a permitir discriminar el origen pancreático del salival. En los niños la fracción salival se incrementará fundamentalmente en la parotiditis aguda, en los traumatismos y en la obstrucción del conducto salival.

Aunque en la población infantil se desconoce el número de falsos positivos y de falsos negativos de la hiperamilasemia en la pancreatitis aguda, un 20% de los adultos tienen valores de amilasa normales, incluso en pancreatitis hemorrágicas y necrotizantes⁽²⁹⁾. En la tabla III se describen enfermedades pancreáticas y no pancreáticas asociadas con amilasemia elevada.

Por las limitaciones descritas en la interpretación de los valores de amilasemia se puede afinar el diagnóstico cuantificando los niveles séricos de lipasa, cuya sensibilidad alcanza el 86-100% y su especificidad, el 50-99%⁽¹⁴⁾. Los niveles de lipasa comienzan a elevarse a partir de las 4-8 horas, alcanzan su pico a las 24 horas y permanecen elevados más tiempo que la amilasa, entre 8 y 14 días más⁽¹⁾. La realización de ambas determinaciones, amilasa y lipasa, permiten incrementar la sensibilidad para el diagnóstico de pancreatitis al 94%, aunque debemos recordar que la magnitud del aumento no se corresponde con la gravedad de la inflamación pancreática.

La tripsina catiónica inmunorreactiva, la elastasa pancreática y la fosfolipasa A₂ son enzimas séricas teóricamente más sensibles para correlacionar el grado de enfermedad que la amilasa y lipasa, pero su realización en la práctica clínica no está generalizada por no mejorar la utilidad de la determinación de la amilasa y lipasa séricas. La determinación de

elastasa pancreática 1 en materia fecal de pacientes afectos de fibrosis quística y en controles sanos reportó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% convirtiendo esta determinación en la prueba de elección no invasiva para el estudio de la insuficiencia pancreática crónica⁽¹⁴⁾.

La relación amilasa/creatinina en orina no es un test fiable para el diagnóstico de pancreatitis en niños, pero sí es útil para el diagnóstico de macroamilasemia, entidad benigna en la que la enzima forma complejos enzimáticamente activos demasiado grandes, lo que dificulta su filtrado glomerular⁽³¹⁾. Ocurre en el 1% de la población sana y es un cuadro que se debe sospechar si los niveles de amilasa permanecen elevados con ausencia de clínica, sin amilaturia y con una relación amilasa/creatinina en orina normales.

ESTUDIO DE IMÁGENES

De los estudios de imágenes disponibles para el estudio de la pancreatitis aguda la ecografía y la TAC de abdomen son las herramientas utilizadas más frecuentemente para documentarla, así como para cuantificar su gravedad e identificar la existencia de complicaciones^(7,19,20).

Los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos, pudiendo encontrarse hasta en un 30% de los pacientes: atelectasias laminares, infiltrados basales, elevación del hemidiafragma, derrame pleural izquierdo (más frecuente) o bilateral, derrame pericárdico y edema pulmonar^(1,4).

La radiografía simple de abdomen puede sugerir el diagnóstico de pancreatitis, pero su utilidad en la práctica clínica se ha visto superada por la ecografía abdominal que es el estudio de elección ante esa sospecha clínica. La existencia de signos de íleo paralítico con colon dilatado, un asa cintelada por íleo localizado en intestino delgado, un halo radioluciente perirrenal izquierdo y/o los márgenes del psoas borrados en la radiografía simple son hallazgos sugestivos de enfermedad pancreática. En ocasiones, hallazgos como la existencia de cálculos biliares calcificados o calcificaciones a nivel del parénquima pancreático pueden orientar acerca de la etiología de la pancreatitis.

La ecografía de abdomen es un buen instrumento para visualizar alteraciones en el tamaño, contorno y textura del parénquima pancreático, siendo de elección para visua-

lizar dilatación de conductos, pseudoquistes, abscesos y cálculos biliares asociados; sin embargo no es eficaz para determinar la gravedad de la pancreatitis⁽¹³⁾. Los hallazgos ecográficos más comunes son: agrandamiento local o difuso de su tamaño, mala definición de su contorno, disminución de su ecogenicidad, dilatación del conducto pancreático principal o de los conductos biliares, barro biliar, pseudoquistes, quistes de colédoco, calcificaciones pancreáticas y colecciones peripancreáticas o císticas⁽²⁰⁾. Su utilidad se amplía también a los casos en los que se utiliza como guía para la aspiración percutánea de los pseudoquistes^(14,19).

Recientemente la ecografía endoscópica ha demostrado mayor sensibilidad que la ecografía convencional y la TAC para la detección de cálculos de colédoco en pacientes con pancreatitis e ictericia graves⁽³¹⁾, no demostrando, en la pancreatitis aguda, mayor rendimiento diagnóstico que los estudios de imagen clásicos.

La TAC de abdomen se utiliza cuando la ecografía presenta dificultades técnicas o cuando se precisa una mayor definición anatómica⁽²⁰⁾. Su mayor utilidad, sin embargo, la tiene, no en la fase aguda de la pancreatitis no complicada, sino como herramienta diagnóstica y terapéutica para las complicaciones intraabdominales de la pancreatitis, y antes de la cirugía como guía de aspiración y drenaje de abscesos y de pseudoquistes^(14,32).

Los hallazgos de la TAC serán similares a los encontrados en la ecografía, aunque la atenuación patológica del parénquima es más evidente que la alteración de su ecogenicidad. Es una buena técnica en la evaluación del trauma abdominal, incluyendo entre sus capacidades la visualización de un parénquima agrandado, zonas de hemorragia y necrosis, visualización de pseudoquistes (Fig. 1) y una buena definición de hallazgos extrapancreáticos como edema mesentérico peripancreático, distensión abdominal y presencia de exudado peritoneal y/o perirrenal.

Habitualmente la TAC no es un procedimiento que se realice los primeros días del inicio de la pancreatitis, reservando su indicación para el curso desfavorable de la pancreatitis, existiendo amplio consenso sobre la limitación de su utilidad para el diagnóstico precoz de pancreatitis aguda^(6,14). La ausencia de hallazgos patológicos en la TAC abdominal durante la fase aguda de la pancreatitis no excluye su existencia, de hecho más de un 20% de pacientes con pancreatitis aguda tienen un estudio de TAC normal⁽³³⁾.

La sospecha de una alteración anatómica en los casos de pancreatitis recurrente obliga a la realización de una CPRE como estudio de imagen de elección, ya que a su utilidad diagnóstica une la posibilidad de realizar una intervención terapéutica mediante esfinterectomía, colocación de *stent* o movilización de cálculos.

En la actualidad se considera que la CPRE es el método de imagen con mayores sensibilidad y especificidad para el estudio de las malformaciones congénitas del páncreas (quiste de colédoco y páncreas *divisum*) y el único capaz de diagnosticar la disfunción del esfínter de Oddi y las anomalías de la unión pancreatobiliar. Sus complicaciones son similares a las descri-

tas en la población adulta y, aunque es una técnica segura, pueden surgir en menos del 5% de los niños: pancreatitis, colangiitis, dolor abdominal intenso, perforación, íleo y fiebre.

Ante la imposibilidad de realizar una CPRE, una técnica no invasiva que además no requiere radiación y que ha demostrado su utilidad diagnóstica en las enfermedades pancreatobiliares es la colangiopancreatografía por resonancia magnética⁽³⁴⁾. También es una prueba útil en la localización de roturas (Fig. 2), cálculos y tumores pancreáticos, así como para determinar el nivel obstructivo a nivel del conducto biliar y en colédoco, teniendo como mayor limitación su pobre capacidad para definir el árbol biliar periférico. La generalización de su utilidad en niños precisa de más estudios. Publicaciones como Kadakkal *et al.*⁽¹⁰⁾ y Pezzilli *et al.*⁽⁴⁾, proponen limitar la realización de CPRE a los casos en los que la resonancia no fuera concluyente o a aquellos en los que existiera una opción terapéutica intervencionista, por considerar que la colangiopancreatografía por resonancia es una técnica segura para el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas infantiles y capaz de convertirse en los próximos años, con la mejoría del *software*, en la técnica de elección para evaluar la anatomía del sistema ductal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la pancreatitis aguda no complicada no ha variado sustancialmente en los últimos años⁽²⁰⁾. Los niños con pancreatitis leve permanecen estables y sin signos de complicación a nivel local o sistémico.

Los fundamentos del mismo son la analgesia, la administración de líquidos por vía intravenosa, el reposo pancreático y la monitorización de las posibles complicaciones⁽¹⁹⁾. La realización de una expansión precoz del volumen pretende mantener la estabilidad hemodinámica y prevenir el desarrollo de necrosis pancreática. Ese déficit de fluidos se producirá por los vómitos y por su extravasación al tercer espacio.

En los casos de pancreatitis leve la administración de nutrición enteral no va a ser necesaria y un período de ayuno breve va a ser suficiente para disminuir la síntesis pancreática y para reducir su secreción. Hasta hace relativamente poco tiempo el reposo pancreático se pretendía mediante el ayuno y la administración posterior de nutrición parenteral si éste se prolongaba más allá de los tres días, pero estudios realizados en población adulta con pancreatitis aguda han demostrado que la administración de alimentación enteral yeyunal, en pacientes con vómitos incoercibles o íleo intestinal, es tolerada con menores complicaciones que la nutrición parenteral⁽³⁵⁾. La decisión de colocar una sonda nasogástrica en la pancreatitis leve se basaría en la presencia de náuseas y/ o vómitos importantes y en la existencia de íleo paralítico, no siendo correcta su colocación de rutina.

Quizás el aspecto más importante del tratamiento de la pancreatitis aguda leve sea el tratamiento del dolor con analgésicos. La meperidina es el analgésico más referido en la literatura para tratar el dolor de esta enfermedad por ser, de los opiáceos agonistas, el que menos aumenta la presión enterobiliar. La dosis habitual que consigue controlar el dolor oscila de 1 a 2 mg/ kg, administrada por vía parenteral, pero

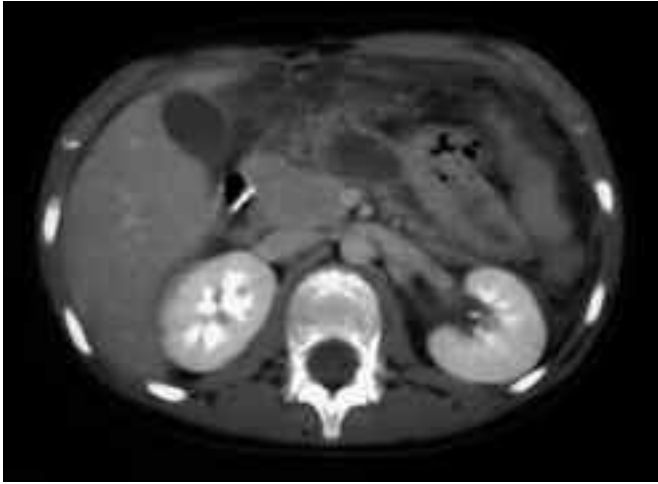


FIGURA 1. Tomografía axial computarizada de abdomen: pseudoquiste pancreático de 3,5 x 2 cm, a nivel del cuerpo pancreático que comunica con el ducto pancreático. Lesión secundaria a pancreatitis por contusión abdominal cerrada producida doce días antes.



FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de abdomen: rotura antero-posterior completa del tercio medio del páncreas por contusión abdominal tras caída de bicicleta en un niño de 11 años de edad.

debe ser ajustada de forma diaria a las necesidades mínimas que permite el *comfort* del paciente^(19,20). Su única limitación se relacionaría con su capacidad de producir convulsiones, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

Múltiples trabajos refieren la contraindicación del uso de morfina por su capacidad de aumentar la presión basal del esfínter de Oddi cuando se administra a dosis elevadas. Sin embargo, para otros autores no existe ninguna ventaja en esa limitación ya que todos los opiáceos, incluida la meperidina, pueden aumentar de forma intermitente la presión del esfínter de Oddi⁽¹⁰⁾. No existe ninguna publicación que compare el uso de ambos analgésicos en el tratamiento de la pancreatitis aguda infantil.

El enfoque terapéutico de la pancreatitis grave se fundamenta en una buena monitorización hemodinámica en unidad de cuidados intensivos con reposición hidroelectrolítica, corrección de los trastornos metabólicos (acidosis, hiperglucemia, hipercaliemia e hipocalcemia) y especial atención a las complicaciones infecciosas locales y multisistémicas de la enfermedad, responsables de la principal causa de mortalidad. El tratamiento profiláctico con antibióticos no está indicado y su utilización precoz se reserva para los casos de pancreatitis grave⁽¹⁰⁾.

Las complicaciones sépticas tienen su origen en la translocación bacteriana con gérmenes procedentes tanto del intestino delgado como del grueso a través del sistema linfoganglionar mesentérico, siendo los más frecuentemente implicados: *Escherichia coli*, *Klebsiella* y otros bacilos entéricos gram negativos.

En los casos de pancreatitis grave la nutrición enteral exigirá la existencia de peristaltismo y la colocación de la sonda nasogástrica más allá del ángulo de Treitz, aconsejando limitar el aporte graso. Si la nutrición enteral empeora la clínica será preciso realizar la nutrición por vía parenteral, no siendo preciso en ese caso limitar los lípidos.

Se acepta que la reintroducción de la alimentación por vía oral se intentará cuando el paciente haya disminuido de forma importante su dolor y cuando los niveles de enzimas se hayan casi normalizado.

El uso de enzimas pancreáticas sustitutivas, la insulina y las dietas con bajo contenido en grasas forman parte del arsenal terapéutico de la pancreatitis crónica, pero no han demostrado su utilidad en el tratamiento de la pancreatitis aguda. Intentos de suprimir la secreción pancreática con octreótido, somatostatina o glucagón no han conseguido beneficios clínicos objetivos⁽¹⁰⁾.

Cuando un cuadro de pancreatitis aguda no se resuelve, cuando tras una mejoría clínica empeora o cuando en el seguimiento de imágenes surge una masa, se debería sospechar la formación de un pseudoquiste, secuela local de una necrosis pancreática. Con tratamiento conservador la mayoría permanecen asintomáticos y no sufren complicaciones infecciosas, hemorrágicas o por rotura. No es infrecuente que los pseudoquistes se resuelvan sin necesidad de cirugía.

La necrosis pancreática infectada, complicación muy infrecuente en población infantil, 0,3%⁽¹⁹⁾, la perforación intestinal, la trombosis de la vena porta y la insuficiencia multisistémica, son indicación de cirugía urgente y de un manejo multidisciplinar⁽³⁶⁾. Aunque hay poca experiencia en población infantil, se acepta que el desbridamiento quirúrgico del parénquima pancreático y peripancreático es preferible a la resección quirúrgica, porque es capaz de detener la progresión de la necrosis y preservar la función exocrina y, endocrina de la glándula. En casos de gravedad extrema pueden ser necesarias varias cirugías e incluso, aunque cuestionable por algunos autores, el lavado continuo mediante la colocación de catéteres retroperitoneales.

EVOLUCIÓN

La evolución de la pancreatitis aguda no complicada en los niños en general tiene un pronóstico excelente con recu-

peración *ad integrum* de la función pancreática en un plazo de 2-5 días^(1,10), llegando en los casos más leves a ser indistinguible de procesos gastrointestinales más frecuentes y banales como, la gastritis leve. Sin embargo, cuando la evolución es grave, las complicaciones pueden afectar a casi todos los órganos con una mortalidad no definida en series pediátricas, pero probablemente menor que en las series de pacientes adultos. La muerte precoz se relacionaría con *shock* e insuficiencia respiratoria y las causas de muerte diferida generalmente se deberían a complicaciones de tipo infeccioso con necrosis pancreática, insuficiencia renal, distrés respiratorio tipo adulto y fracaso multiorgánico secundario, hecho muy raro en la literatura pediátrica (1: 380)⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Werlin SL. Exocrine pancreas. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson: Textbook of Pediatrics, 18^a edition. Philadelphia: Saunders; 2007. p.1650-1657.
2. Haddock G, Coupar G, Youngson GG, MacKinlay GA, Raine PA. Acute pancreatitis in children: a 15-year review. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 719-22.
3. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Ho MY, Kao HA, Liang DC, et al. Pancreatitis in children-experience with 43 cases. *Eur J Pediatr*. 1996; 155: 458-63.
4. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Castellano E, Barbera C, Corrao S, Di Prima L, et al. Acute pancreatitis in children. An Italian multicentre study. *Digest Liver Dis*. 2002; 34: 343-8.
5. López MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr*. 2002; 140: 622-4.
6. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 591-5.
7. Lowe ME. Pancreatitis in childhood. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6: 240-6.
8. Whitcomb DC. Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. *Med Clin North Am*. 2000; 84: 531-47.
9. Kandula L, Whitcomb DC, Lowe ME. Genetic issues in pediatric pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8: 246-51.
10. Radhakrishnan K, Sutphen JL. Pancreatitis. En: Wyllie R, Hyams J, eds. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease 3^a edition. Philadelphia, PA Saunders; 2006. p.1043-1062.
11. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga; September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993; 128: 586-90.
12. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology*. 1985; 89: 683-65.
13. Di Magno EP, Chari S. Pancreatitis aguda. En: Sleisenger MH, Friedman LS, Feldman M, eds. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas: fisiología, diagnóstico y tratamiento 7^a Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p.966-996.
14. Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis en la infancia. *Pediatr in Rev* (en español). 2001; 22: 62-9.
15. Kong L, Santiago N, Han TQ, Zhang SD. Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 3336-8.
16. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. A review. *Am J Gastroenterol*. 1982; 77: 633-8.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-29.
18. De Banto JR, Goday PS, Pedroso MR, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Midwest Multicenter Pancreatic Study Group. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1726-31.
19. Whitcomb DC, Lowe ME. Pancreatitis. En: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider B, Sanderson IR, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease 4^a edition. Ontario, BC Decker Inc. 2004: 1584-97.
20. Lerner A, Branski D, Lebhenthal E. Pancreatic diseases in children. *Pediatric Clin North Am*. 1996; 43: 125-56.
21. Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology*. 1980; 78: 813-20.
22. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from valproic-acid: case series and review. *Pediatr Neurol*. 2003; 28: 145-48.
23. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37: 100-2.
24. Ryan S, Sandler A, Trenhaile S, Ephgrave K, Garner S. Pancreatic enzyme elevations after blunt trauma. *Surgery*. 1994; 116: 622-7.
25. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complications following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007; 39: 793-801.
26. Choi BH, Lim YJ, Yoom CH, Kim EA, Park YS, Kim KM. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 915-21.
27. George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10: 322-7.
28. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 1138-44.
29. Orebaugh SL. Normal amylase levels in the presentation of acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 1994; 12: 21-4.
30. Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, Blumstein M, Weissman S. Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90: 800-3.
31. Amouyal P, Amouyal G, Lévy P, Tuzet S, Palazzo L, Vilgrain V, et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*. 1994; 106: 1062-7.
32. Balthazar EJ, Freeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994; 193: 297-306.
33. Lawson TL. Acute pancreatitis and its complications. Computed tomography and sonography. *Radiol Clin North Am*. 1983; 21: 495-513.
34. Tanner AR, Dwarakanath AD, Tait NP. The potential impact of high-quality MRI of the biliary tree on ERCP workload. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 773-6.
35. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2255-62.
36. Stringer MD, Davison SM, McClean P, Rajwal S, Puntis JW, Sheridan M, et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 363-7.

3.3.3 Fibrosis quística

H. Escobar, M.D. García Novo

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario complejo que involucra a numerosos órganos y sistemas⁽¹⁾.

Se produce por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora transmembrana (CFTR), una glicoproteína que regula el transporte de cloro y bicarbonato en la superficie líquida del epitelio y que además modula la homeostasis del mismo actuando sobre otras proteínas que regulan el canal de sodio⁽²⁾.

Es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a múltiples órganos, especialmente al aparato respiratorio y al páncreas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es la primera causa de patología pulmonar crónica en la edad infantil. Se estima que su frecuencia en la población general es de 1 por 2.500-4.500 nacidos vivos y una de cada 25 personas es portadora heterocigota de la enfermedad. La prevalencia poblacional (número de sujetos con fibrosis quística por 100.000 habitantes), varía de acuerdo a la prevalencia de las mutaciones genéticas en la población. La mutación más frecuente en el mundo es la F508del (conocida como F-508del), supone el 66% de todas las mutaciones totales, seguida de las mutaciones G451X y G551D con el 2,4% y el 1,6%, respectivamente. Esta prevalencia varía notablemente en algunas poblaciones: es muy frecuente en el norte de Europa, Norteamérica y en los australianos de origen europeo, también se han descrito variaciones dentro de una misma nación en dependencia del origen étnico.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA FIBROSIS QUÍSTICA: FUNCIONES DE LA CFTR⁽³⁾

El gen relacionado con la enfermedad se aisló en 1989 y está situado en el brazo largo del cromosoma 7 en la posición 7q31. Este gen codifica una proteína que forma un conducto o canal de cloro con sus regiones reguladoras y que recibe el nombre de *proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística*: CFTR.

La proteína CFTR se localiza en la membrana apical de las células epiteliales del páncreas, de las vías respiratorias, de las glándulas sudoríparas, de las criptas intestinales, de las glándulas salivales, de los conductos deferentes y las de los conductos biliares. La alteración de la proteína CFTR produce un funcionamiento anormal del canal de cloro, de los canales rectificadores externos del mismo y de los canales de sodio. También se ha relacionado con el transporte de anio-

nes como el bicarbonato. Esto se observa en las células epiteliales de las vías aéreas y glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas que es el prototipo de glándula transportadora de bicarbonato.

La alteración de la proteína CFTR impide que ésta pueda realizar su acción de transporte y la consecuencia final es una insuficiente secreción de líquidos y de porciones de proteínas que pueden precipitar dando lugar a un moco espeso y viscoso en los conductos, con formación de lagos mucosos y alteración de la función de los órganos que se afectan en la enfermedad: el pulmón donde se alteran los mecanismos de aclaramiento mucociliar de la superficie de las células pulmonares, el páncreas exocrino, el intestino, el hígado, el aparato reproductor y las glándulas sudoríparas. En el aparato respiratorio, la infección e inflamación se superponen de forma mantenida hasta la destrucción del parénquima pulmonar. A nivel digestivo, la alteración de las secreciones pancreáticas es la causa principal de la maldigestión y malabsorción. Las alteraciones en los vasos deferentes producen esterilidad (Fig. 1).

Mutaciones

Hasta el momento actual se han descrito cerca de 1.500 mutaciones, 1.000 son mutaciones patológicas y el resto son polimorfismos. La mutación más frecuente se conoce como F508del, que indica la delección de tres pares de bases de nucleótido, que lleva a la ausencia de fenilalanina, en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos⁽⁴⁾. Las mutaciones se agrupan en seis categorías o clases en función de las consecuencias sobre la proteína codificada. Los estudios de las mutaciones del gen permiten clasificar las alteraciones de la CFTR en mutaciones graves y leves. Las mutaciones I,II,III y VI producen una pérdida completa del canal de cloro y tienen una fuerte asociación con insuficiencia pancreática, mientras que las mutaciones IV y V alteran la conducción, pero tienen cierta capacidad para el transporte de cloro y se asocian con suficiencia pancreática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (IPE), elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. Las presentaciones menos frecuentes incluyen, pacientes con suficiencia pancreática, que suponen aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados y algunos casos raros con

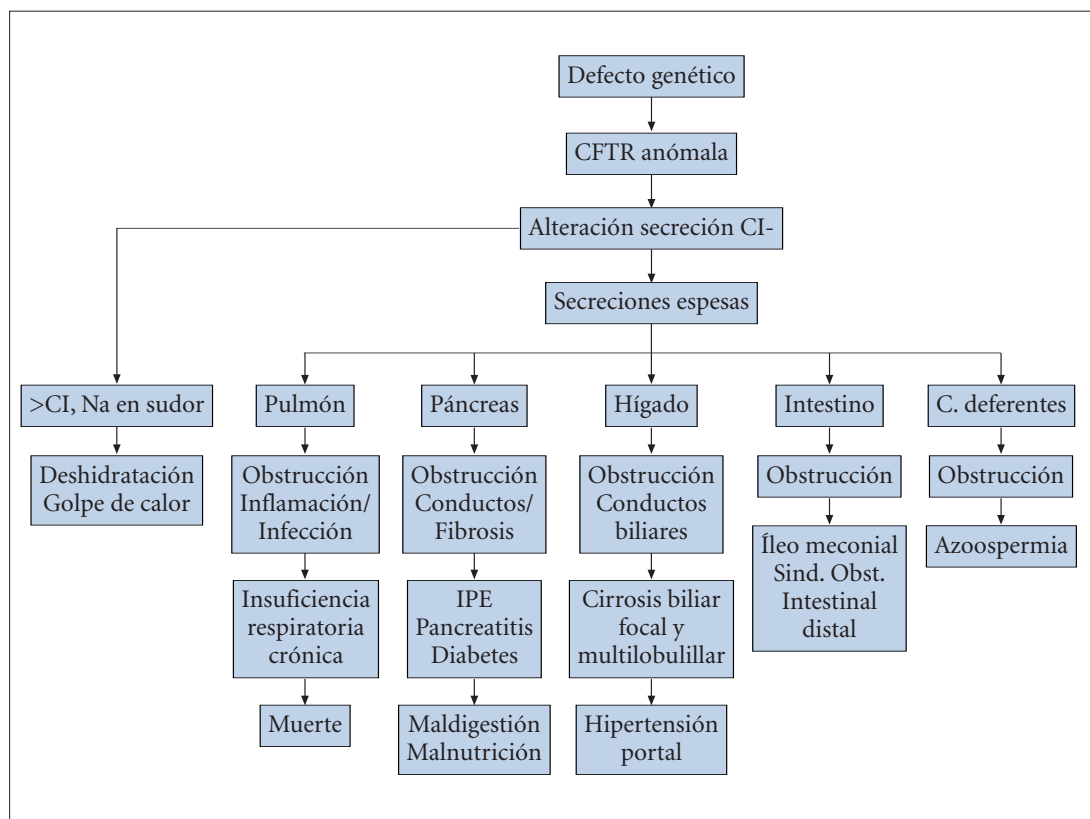


FIGURA 1. Patogenia de las manifestaciones de la fibrosis quística. I.P.E: insuficiencia pancreática exocrina.

niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve.

El fenotipo FQ incluye complicaciones frecuentes como el íleo meconial (IM), síndrome de obstrucción intestinal distal⁽⁵⁾, pancreatitis⁽⁶⁾, enfermedad hepática asociada, diabetes y poliposis nasal, entre otras.

Las características específicas del cuadro clínico dependen, además del genotipo, del tiempo de evolución y existe una fuerte variación en relación con la edad de inicio y del ritmo individual de progresión de la enfermedad. En definitiva, la variabilidad clínica observada en los pacientes diagnosticados es muy amplia.

La enfermedad suele manifestarse en los primeros meses de vida con problemas respiratorios asociados a manifestaciones digestivas, como diarrea crónica y retraso del desarrollo. Ésta suele ser la forma de presentación más frecuente y a lo largo de la vida aparecen otros signos y síntomas que configuran la historia natural de la enfermedad.

Manifestaciones respiratorias

En edades tempranas predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. Debido a la alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar en la superficie de las células pulmonares, se modifican las defensas naturales del huésped, por lo que es susceptible a infecciones crónicas pulmonares secundarias a patógenos, como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y de otros patógenos. Además de la infección, en esta enfermedad se produce una respuesta inflamatoria excesiva, por parte del paciente. En el lactante, las altera-

ciones respiratorias pueden ser la primera manifestación (75%), con tos de tipo coqueluchoide, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición. Algunos niños pueden tener atrapamiento de aire con aumento del diámetro antero posterior del tórax y no es raro que sean diagnosticados de asma o alergia.

En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones como: dedos en palillo de tambor, aspergilosis broncopulmonar alérgica (10%), alergia (50-75%), asma (20%), neumotórax (15%), hemoptisis masiva (7%) o hemoptisis moderadas repetidas a partir de los 15 años de vida (60%), poliposis nasal (15%), diabetes mellitus (5%), enfermedad hepática relacionada con la FQ y azoospermia en varones (99%). En las fases más avanzadas están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale⁽⁷⁾.

Manifestaciones digestivas

Insuficiencia del páncreas exocrino

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal con la detención del desarrollo acinar. La lesión más temprana se inicia con la dilatación de los conductillos intralobulillares que aparecen llenos de un material secretor que los ocluye. Desde el nacimiento se advierte un grado leve de atrofia acinar y fibrosis intersticial, que progresa durante el primer año de la vida, culminando con la pérdida acinar y atrofia, probablemente exacerbado por la liberación de enzimas proteolíticas. Al año de edad se ha producido ya destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen del todo los conductillos, los acinis, los lóbulos e islotes pancreáticos, siendo sustituidos

por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones⁽⁸⁾.

Las manifestaciones clínicas de esta alteración pancreática se deben a la maldigestión de grasas y proteínas, que producen las manifestaciones más floridas como la diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles. La esteatorrea no se aprecia hasta que la secreción de lipasa no disminuye por debajo del 90%, cuando existe una destrucción importante del páncreas. La esteatorrea se caracteriza por heces voluminosas, brillantes, adherentes, muy malolientes, de aspecto aceitoso.

En lactantes lactados al pecho debido a una menor concentración proteica en la leche de mujer, puede manifestarse con hipoalbuminemia, edemas y anemia. También alteraciones en la piel por deficiencia de ácidos grasos esenciales, su frecuencia se estima en un 2%⁽⁹⁾.

Hay diversas pruebas directas e indirectas para evaluar la función pancreática exocrina⁽¹⁰⁾. El test directo, sondaje duodenal con estimulación de secretina y colecistoquinina, es muy específico, pero se utiliza poco por ser una prueba invasiva y laboriosa. Actualmente el método más usado es la determinación de elastasa 1 fecal, que tiene unas buenas sensibilidad y especificidad⁽¹¹⁾.

La cuantificación de la grasa, recogida de heces durante 3 días, es un test indirecto que se puede realizar por el método de Van de Kamer o espectroscopia de reflectancia por infrarrojo cercano (FENIR). Todos los pacientes FQ presentan alteración en la secreción ductular de bicarbonato.

Pancreatitis

La pancreatitis se define como la inflamación continuada del páncreas con progresiva pérdida de tejido acinar y fibrosis. Para que se produzca una respuesta inflamatoria se necesita tejido acinar residual, por esto, la pancreatitis es más rara en pacientes con insuficiencia pancreática. Es una complicación relativamente frecuente, en los pacientes que son suficientes pancreáticos, suele observarse en torno al 15%⁽¹²⁾.

El diagnóstico de pancreatitis debe confirmarse o descartarse en todos los pacientes con dolor abdominal acompañado de vómitos y aumento de la amilasa y lipasa séricas. También es importante recordar que en todos los pacientes con pancreatitis idiopática o recurrente debe descartarse el diagnóstico de fibrosis quística. El tratamiento de los episodios de pancreatitis en pacientes con FQ es sintomático, como en otros pacientes no FQ.

Otras alteraciones digestivas pueden empezar a surgir desde el nacimiento y el riesgo de algunas persiste a lo largo de la vida del paciente⁽¹³⁾.

Íleo meconial

La producción de meconio se inicia hacia el cuarto mes de gestación, depositándose en el intestino delgado distal. En alrededor del 95 % de los recién nacidos normales la eliminación de meconio tiene lugar en las primeras 24 horas de vida. En, el 10-15 % de los niños con FQ no se observa eli-

minación del meconio en el periodo neonatal inmediato dando origen al íleo meconial, que constituye la manifestación digestiva más temprana de esta enfermedad.

Los hallazgos clínicos y radiológicos del íleo meconial corresponden a los de una obstrucción intestinal. En el aspecto anatomopatológico el colon es pequeño, el intestino delgado distal contiene acúmulos de meconio espeso y a nivel proximal está muy dilatado, con engrosamiento de la pared y con meconio espeso que ocupa todo el espacio intraluminal. En el yeyuno el contenido es más fluido y hay menos alteraciones.

El meconio en estas circunstancias es claramente anormal y viscoso, como resultado de la producción alterada de moco en el intestino, y el contenido escaso de agua. Tiene una mayor concentración de albúmina, disacaridasas y calcio y una menor proporción de electrolitos (sodio, potasio, magnesio, cobre, cinc y manganeso).

A pesar de que es posible un tratamiento conservador inicial con hidratación intravenosa y enemas de Gastrografín®, la mayoría de los casos requieren intervención quirúrgica para resolver la obstrucción, debido al riesgo elevado de necrosis isquémica y perforación en el asa intestinal dilatada, con peritonitis secundaria, además de otras complicaciones, como vólvulo y atresia.

Vólvulo

El vólvulo consiste en la torsión de un asa intestinal alrededor de su mesenterio provocando un cuadro de obstrucción intestinal. En ocasiones es indistinguible de un íleo meconial o de un cuadro de obstrucción intestinal distal.

Puede formarse desde la etapa fetal y ser detectado mediante ultrasonografía intraútero, o bien postnatalmente en el curso evolutivo de un íleo meconial. En edades posteriores el vólvulo se asocia a adherencias debidas a cirugías abdominales previas.

El tratamiento quirúrgico es necesario para corregir el vólvulo, realizar resección de algún segmento necrótico y dejar colostomía temporal en los casos que así lo requieran.

Síndrome de obstrucción intestinal distal

Esta terminología sustituye en la actualidad a la del equivalente del íleo meconial, utilizada desde hace más de tres décadas para describir los episodios de obstrucción intestinal por espesamiento del contenido intestinal en edades posteriores al periodo neonatal.

Aunque puede aparecer a cualquier edad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, habitualmente con un aporte insuficiente de enzimas pancreáticas.

Se manifiesta con dolor abdominal recurrente en cuadrante inferior derecho, masa cecal palpable y obstrucción intestinal, parcial o completa, localizada en íleo terminal o en el colon derecho. Suele haber distensión abdominal y vómitos.

Resulta difícil el diagnóstico diferencial con otros trastornos que cursan con abdominalgias, como estreñimiento, apendicitis, invaginación, vólvulo, pancreatitis, colecistitis...

por lo que el estudio de estos pacientes debe incluir ecografía, proyecciones radiológicas en decúbito y bipedestación y pruebas analíticas.

Las medidas terapéuticas bastan en algunos casos con ajustar la dosis de enzimas pancreáticas e instaurar una dieta rica en fibras y una adecuada hidratación. La lactulosa y la cisaprida son útiles para disminuir el dolor abdominal y prevenir las recurrencias. Otra opción de tratamiento cuando lo anterior es ineficaz es la administración de N-acetilcisteína o de gastrografín por vía oral o en enemas si es preciso para movilizar las masas fecales.

Invaginación intestinal

En los dos primeros años de vida la invaginación se considera un trastorno quirúrgico relativamente frecuente. Sin embargo, en la FQ constituye una complicación que afecta al 1% de los pacientes entre 9 y 12 años.

Consiste en el deslizamiento de un asa intestinal hacia el interior de otra adyacente, ocasionando un cuadro de obstrucción intestinal, con dolor abdominal cólico y masa palpable generalmente en fosa ilíaca derecha, superponible a un síndrome de obstrucción intestinal distal o a una apendicitis. La localización más común es íleo-cólica. Sólo un 25% de los casos tienen sangrado rectal.

El enema con contraste bajo control radiológico suele ser diagnóstico y terapéutico. Si este procedimiento fracasa o se deteriora el estado general del paciente está indicada la laparotomía inmediata.

Se ha descrito la invaginación crónica en un paciente con FQ, por lo que también puede considerarse como causa posible de dolor abdominal recidivante.

Apendicitis

La apendicitis no es infrecuente en la FQ, y debe ser un diagnóstico a considerar en los pacientes con sintomatología sugestiva, sobre todo si el enema baritado muestra una compresión extrínseca a nivel cecal.

La inflamación del apéndice se produce por bloqueo del lumen apendicular por moco o por un fecalito. En estas circunstancias la distensión puede comprometer el flujo sanguíneo y dar lugar a isquemia secundaria lo que contribuye a la perforación.

Es importante tener en cuenta el diagnóstico de apendicitis en estos pacientes, ya que el hecho de estar con antibioterapia puede modificar la respuesta inflamatoria y producirse la perforación antes del abordaje quirúrgico.

Prolapso rectal

El prolapso de la mucosa rectal se ha observado en alrededor de un 20% de los pacientes con FQ menores de 5 años. Puede incluso ser la primera manifestación clínica de esta enfermedad por lo que siempre está indicada la determinación posterior de electrolitos en el sudor. Generalmente se resuelve sin complicaciones de forma manual. Las recurrencias desaparecen espontáneamente una vez que se establece el tratamiento adecuado con enzimas pancreáticas, dieta rica en fibra y mejoría del estado nutricional.

Colonopatía fibrosante

No es una manifestación digestiva de la FQ, sino que se trata de una complicación de causa iatrogénica por excesivas dosis de fermentos pancreáticos, descrita a principios de los años 1990. Consiste en un proceso no inflamatorio con fibrosis transmural, sin afectación de la mucosa, que se localiza en colon ascendente y transversal, aunque en ocasiones se extiende a todo el colon. El estudio histológico revela fibrosis de la submucosa y/o de la lámina propia y criptitis focal aguda. Clínicamente cursa con dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. Los estudios radiológicos muestran rigidez de las asas con pérdida de los haustras y estenosis segmentarias del colon. La gravedad es variable, a veces requiere resección parcial del segmento afectado.

Por estudios de casos-control se llegó a la conclusión de que su aparición podía estar relacionada con altas dosis de fermentos pancreáticos, aunque para algunos autores la cubierta de algunas enzimas (copolímero hidrosoluble del ácido metacrílico) podía ser también un factor patogénico. El estudio de los casos reveló que era más frecuente en pacientes menores de 12 años, con antecedentes de íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal distal, que recibían fermentos pancreáticos a dosis superiores a 10.000 unidades de lipasa/kg/día⁽¹⁴⁾.

Diabetes asociada a fibrosis quística^(15,16)

En la fibrosis quística existe una alteración conjunta del páncreas exocrino y del endocrino. Las anomalías del metabolismo hidrocarbonado secundarias al déficit de insulina son alteraciones de aparición tardía en el proceso evolutivo de la enfermedad. Se debe a una progresiva fibrosis pancreática y al reemplazo del tejido normal por tejido graso, que lleva a una disminución de las células β y por consiguiente a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la insulino-dependencia. Los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes, también presentan unos niveles disminuidos del glucagón y del polipéptido pancreático, lo que demuestra que prácticamente todas las funciones endocrinas del páncreas están afectadas en estos pacientes. La alteración hidrocarbonada suele aparecer en la segunda década de la vida, con un pico de edad de comienzo entre los 15 y los 24 años.

La clínica es diferente de la diabetes tipo 1 y la tipo 2. Es una diabetes no cetósica, de comienzo lento, poco sintomático, con persistencia de alguna secreción de insulina y en general sin antecedentes familiares de diabetes. La diabetes de la fibrosis quística excepcionalmente se acompaña de cetonuria, probablemente debido a una carencia asociada de glucagón. No se asocia con obesidad, en general la mayoría de los pacientes tienen bajo peso. En algunos pacientes se puede sospechar la presencia de diabetes por la aparición de pérdida de peso, fatiga o una exacerbación de las infecciones.

Lo característico de la alteración hidrocarbonada de la diabetes en FQ es la presencia de hipoinsulinemia e hipogluconemia. En las fases iniciales, se encuentra una disminución de la respuesta precoz de la insulina a la sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG). Posteriormente, un retraso y dis-

minución de la respuesta de insulina a la sobrecarga oral de glucosa (SOG), tolbutamida y arginina.

El despistaje de DM debe ser realizado al menos después del inicio de la pubertad, por medio de un test de SOG anual y la determinación de la HbA1c. La mayoría de las veces, el diagnóstico se hace por estudios de rutina y sólo en algunos casos se sospecha por la clínica de pérdida de peso, fatiga o exacerbación de las infecciones pulmonares.

En general, al diagnóstico de la diabetes clínica, la insulopenia es ya intensa y, por tanto, los pacientes deben ser tratados con insulina para mantener un adecuado control glucémico. Sólo durante la fase de alteración de la tolerancia a la glucosa puede intentarse un tratamiento con antidiabéticos orales.

El diagnóstico de la fase diabética se realizará ante la presencia de glucemias superiores a 200 mg/dl con clínica cardinal de diabetes, excluyendo infección o tratamiento esteroide concomitantes o por la respuesta diabética a un test de sobrecarga oral de glucosa según los criterios de la ADA-OMS.

Tratamiento. A la hora de iniciar el tratamiento de la alteración hidrocarbonada en un fibrótico quístico hay que valorar los siguientes aspectos:

1. Planteamiento general, que requiere explicar al paciente que su diabetes es diferente de la diabetes tipo 1, con menor riesgo de complicaciones crónicas y que los objetivos del tratamiento son el control de los síntomas, mantener o incrementar el peso corporal, obtener un buen control glucémico, evitar las hipoglucemias, obtener una calidad de vida aceptable y prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes.
2. Hipoglucemiantes orales pueden ser usados sólo en las primeras fases de la alteración hidrocarbonada, antes de que exista insulopenia grave. Se pueden utilizar sulfonilureas y, si con ellas no se consigue un buen control glucémico, hay que iniciar el tratamiento insulínico. La menformina, por su efecto anorexígeno asociado al hipoglucemiante, no debe ser usada en estos enfermos.
3. Tratamiento insulínico, lo más recomendable es la utilización de insulina de acción corta antes de las principales comidas. Las pautas de tratamiento insulínico deben ser individualizadas, buscando el régimen insulínico que, con menor alteración de la calidad de vida del paciente, permita conseguir un adecuado control metabólico. Los procesos infecciosos originan una insulino-resistencia que obliga al aporte de dosis mayores de insulina y a un control más riguroso de las glucemias.
4. Plan de comidas: en estos pacientes no se deben hacer restricciones dietéticas para mantener un adecuado control glucémico, sino adaptar la insulina a las calorías que precisa el enfermo para una adecuada nutrición. La única restricción dietética será evitar los azúcares refinados. Deben repartir la ingesta en un mínimo de seis tomas al día. Es necesario que lleven siempre azúcar o glucosa para tratar la hipoglucemia y tomar suplementos calóricos cuando realicen mucho ejercicio. También hay que valorar que durante las infecciones estos pacientes comen

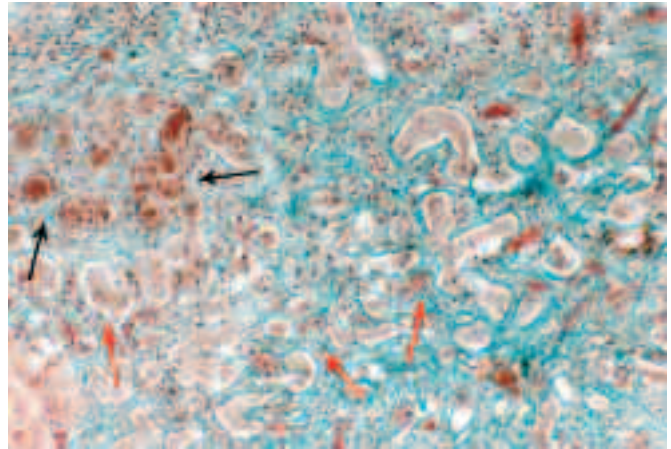


FIGURA 2. Fibrosis biliar focal. Imagen del espacio porta que muestra los cambios característicos, con conductos proliferados (flechas rojas) que contienen material denso (flechas negras), fibrosis e infiltración inflamatoria. Tricómico de Masson 200x.

poco, no hacen ejercicio y presentan insulino-resistencia, lo que dificulta el control de la diabetes. El apoyo psicológico es importante.

Afectación hepática asociada a FQ⁽¹⁶⁾

La enfermedad hepática asociada a la FQ (EHFQ) se conoce desde las primeras descripciones de la enfermedad, mediante estudios necrópsicos. La lesión patognomónica consiste en obstrucción de los canaliculos biliares por material amorfo eosinófilo, acompañado de variables grados de proliferación canalicular, infiltrado inflamatorio y fibrosis localizada inicialmente en los espacios periportales (Fig. 2). Esta lesión recibió el nombre de cirrosis biliar focal por Farber, hoy en día se prefiere el término de fibrosis biliar focal. En una proporción variable de los pacientes las lesiones confluyen dando lugar a cirrosis multilobular.

Debido a la supervivencia de estos enfermos la afectación hepática ha cobrado interés por el impacto que tiene sobre la calidad de vida y supervivencia de estos enfermos.

Prevalencia

Es difícil de determinar debido a que no hay una prueba específica y sensible para la detección de la enfermedad hepática. La mayoría de los estudios son retrospectivos o transversales y se basan en diversas variables clínicas, bioquímicas o alteraciones de la ecografía hepática. La biopsia hepática, prueba de oro para el estudio de las hepatopatías crónicas, no es aceptada por todos los clínicos debido a la naturaleza parcheada de las lesiones. A lo anterior, se añade que la función hepática puede permanecer indemne por muchos años, incluso con lesiones de fibrosis extensa o cirrosis.

Colombo, en una cohorte de 189 pacientes con FQ, seguidos durante 10 años, encontró en el 18% de los pacientes hepatomegalia, alteraciones en la ecografía hepática y/o de los enzimas⁽¹⁷⁾. Lindblad, en 124 pacientes seguidos durante 15 años, encontró cirrosis o fibrosis extensa confirmada por biopsia en el 10%⁽¹⁸⁾. En una serie de 450 pacientes france-

ses con FQ, encuentran cirrosis multilobular en el 7% , la edad media era de 7 años, observando aumento de los casos en la adolescencia y no detectando nuevas cirrosis en el seguimiento de 107 pacientes a partir de los 18 años⁽¹⁹⁾.

Los estudios prospectivos combinando las pruebas bioquímicas y de imagen con una buena exploración clínica y la realización de biopsia hepática dan una frecuencia del 28-37%. La frecuencia de cirrosis multilobular es del 5-10%.

Todos los estudios coinciden en una ligera predominancia de varones, en la aparición durante la infancia y que fundamentalmente ocurre en pacientes con mutaciones graves que producen insuficiencia pancreática. El íleo meconial se considera por la mayoría de los autores como factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis, hecho no confirmado en todas las series⁽²⁰⁾.

Patogenia de la afectación hepática

La CFTR está en el borde apical del epitelio de los conductos biliares intra y extrahepáticos y de la vesícula biliar, no detectándose en los hepatocitos, por lo que la FQ es la única enfermedad hepática hereditaria donde el defecto primario reside en el canalículo biliar. El mal funcionamiento o ausencia la CFTR en el conducto biliar produce una alterada secreción biliar, que se acumula dentro del árbol biliar y produce obstrucción.

Numerosos factores contribuyen al aumento de la viscosidad de la bilis: por el defecto genético la alterada secreción de cloro y bicarbonato, con el aumento de reabsorción de sodio en la bilis; también se han comprobado, *in vitro*, alteraciones de la mucina con aumento de condroitín sulfato, que aumenta la viscosidad de la bilis. La obstrucción produce retención de las sales biliares, predominando en la FQ las conjugadas con glicina, que tienden a precipitar. Secundariamente la lesión hepatocitaria se produciría por la retención de las sales biliares hidrofóbicas, como ocurre en otras colestasis. Según Sokol y Durie⁽²¹⁾, la lesión directa del colangiocito y la secundaria lesión del hepatocito producirían liberación de citoquinas, factores de crecimiento y productos de la peroxidación lipídica que conducirían a la activación de las células estrelladas o células de ITO y que están implicadas en el proceso de fibrogénesis hepática a través de la producción de grandes cantidades de matriz extracelular: fibronectina, laminina, proteoglicanos y colágeno tipos I, III y IV (Fig. 3). El proceso se inicia focalmente cerca del área portal dando lugar a la lesión patognomónica de la FQ la denominada fibrosis biliar focal y, con la progresión de las lesiones, la cirrosis multilobular.

No se ha encontrado correlación entre un genotipo específico y la enfermedad hepática. El hecho de que no todos los pacientes con igual mutación desarrollen hepatopatía y la gran variabilidad en la gravedad, va a favor de que otros genes modificadores intervengan en su desarrollo⁽²²⁾. Trabajos recientes han descrito, en la cirrosis asociada a FQ, un aumento de frecuencia de portadores de polimorfismos de los genes de la deficiencia de $\alpha 1$ antitripsina, de polimorfismos de elevada expresión del factor transformador del crecimiento (TGF $\beta 1$)⁽²³⁾, de la enzima convertidora de la angiotensina

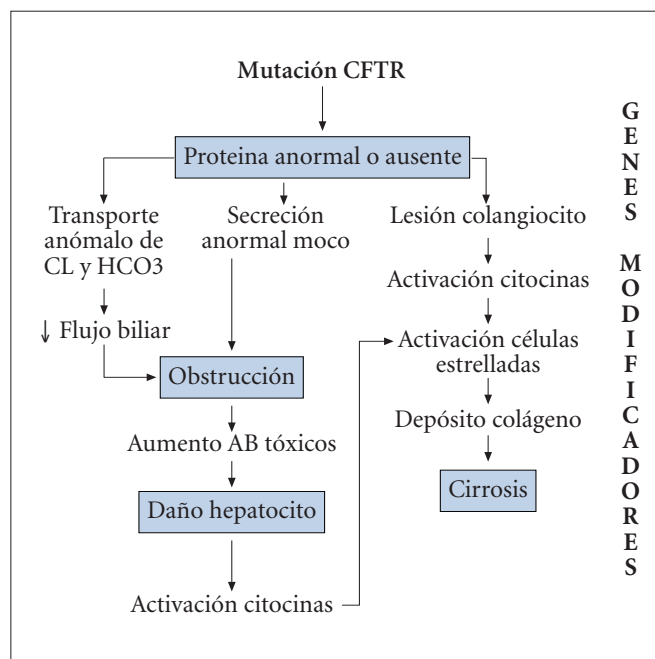


FIGURA 3. Patogenia de la enfermedad hepática en la Fibrosis Quística. (Modificado de Sokol, Durie⁽²¹⁾)

(enzima implicada en la activación del TGF β) y polimorfismos de la glutation-S-transferasa, enzima que interviene en los mecanismos anti oxidantes hepáticos⁽²⁴⁾. Otro factor implicado ha sido la asociación del HLA DQw6, lo que sugiere una posible contribución inmune a la patogénesis de la lesión hepática⁽²⁵⁾.

Manifestaciones de la afectación hepática

El hallazgo clínico más frecuente es la existencia de hepatomegalia con aumento de la consistencia, acompañada o no de alteraciones de las enzimas hepáticas, o con esplenomegalia persistente en caso de cirrosis con hipertensión portal. La ictericia se presenta en la colestasis neonatal o en la fase final del fallo hepático; otros signos como *spiders*, eritema palmar, ascitis, no se observan salvo en situación de estadio final de una cirrosis descompensada.

La esteatosis hepática se manifiesta por un aumento del tamaño hepático, de consistencia blanda, sin signos de hipertensión portal. Es un hallazgo frecuente, descrito en series antiguas necropsias en un 60%. La etiología es desconocida, se ha atribuido a malnutrición grave y déficit específicos de ácidos grasos esenciales, colina, carnitina, alteración de las lipoproteínas, déficit de antioxidantes. Se considera una lesión benigna, sin una relación probada con la cirrosis.

La colestasis neonatal existe en el 2% de los casos asociada habitualmente al íleo meconial. La alimentación parenteral y la sepsis se invocan como factores implicados en la patogénesis. Algunos trabajos relacionan la colestasis neonatal con un riesgo mayor para desarrollar cirrosis, hallazgo no confirmado por otros. La colestasis es a veces tan grave que obliga al diagnóstico diferencial con la atresia biliar u otras causas de colestasis neonatal.

El diagnóstico de la fibrosis biliar focal sólo puede ser determinada por el estudio histológico. Se ha descrito en un 10% de lactantes fallecidos en los tres primeros meses de vida, 27 % después de un año y 12 % de los adultos.

La cirrosis multilobular se caracteriza clínicamente por el hígado aumentado de tamaño y de consistencia dura a menudo con esplenomegalia. La prevalencia es del 7-10%, con edad media de aparición antes de los 15 años. Sin embargo en las autopsias se detecta en un 20% de los adultos.

Afectación del sistema biliar

Las alteraciones son frecuentes y aumentan con la edad. La microvesícula se pone en evidencia con el examen ecográfico (20%); aunque la CFTR se expresa en el tejido biliar, se desconoce cómo influye en la atrofia de la vesícula. En exámenes *postmortem*, se describen vesículas hipoplásicas, en un 30% de los casos, rellenas de un material mucoso espeso, con escaso contenido biliar.

La frecuencia de litiasis oscila entre un 12% de los niños a un 27% de los adultos. En niños, en la mayoría de los casos es asintomática y se descubre por ecografía rutinaria. La colestectomía laparoscópica está indicada en los casos de colestiasis sintomática. El tratamiento quirúrgico en las formas asintomáticas es más difícil de decidir y en cada caso habrá que valorar el riesgo-beneficio en función de la afectación pulmonar.

Gaskin ha descrito, en la afectación hepática asociada a FQ, estenosis del conducto biliar común secundario a la compresión de un páncreas fibroso. Esta complicación, más infrecuente de la descrita inicialmente, ocurre en menos del 2% de los pacientes⁽²⁶⁾. En adultos con EHFQ mediante colangiografía retrógrada endoscópica o por colangiorresonancia, se han encontrado hallazgos semejantes a la colangitis esclerosante, que algunos autores atribuyen a las alteraciones del árbol biliar por secreciones espesas, en un hígado fibroso.

Diagnóstico de la afectación hepática asociada a fibrosis quística

El diagnóstico de EHFQ se basa en hallazgos clínicos, de laboratorio, ecográficos e histológicos (Tabla I). El examen físico cuidadoso debe realizarse en cada visita de revisión, para detectar la existencia de hepatomegalia, esplenomegalia y otros signos de afectación hepática.

Las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, GGT) elevados persistentemente junto a otras pruebas y en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, constituyen un dato de EHFQ. Pero hay que tener en cuenta que en la FQ puede existir cirrosis hepática con pruebas bioquímicas normales y, al contrario, con frecuencia se observan elevaciones transitorias de las transaminasas debido a otras causas. Por ello se debe realizar de forma seriada el estudio de función hepática, por lo menos anualmente.

La fracción hepática de la fosfatasa alcalina y la determinación de la glutatión-S-transferasa parecen ser más específicas, para predecir la enfermedad hepática asociada a FQ.

La ultrasonografía⁽²⁷⁾, por su inocuidad y fácil accesibilidad, es la prueba más utilizada, tanto en la exploración ini-

TABLA I. Criterios diagnósticos de afectación hepática, r.c.d.: reborde costal derecho, v.n.: valores normales.

Dos de los siguientes hallazgos en al menos dos visitas consecutivas en el periodo de un año:

1. Hepatomegalia clínica (>2 cm r.c.d.) y confirmada por ecografía.
2. Elevación de las enzimas hepáticas (x 2 v.n.): ASAT, ALAT,GGT.
3. Alteración del patrón ecográfico. La esteatosis no es criterio diagnóstico.

Colombo C. *Hepatology* 2002;36:1374-82.

cial como para el seguimiento de la progresión de la EHFQ. Combinada con Doppler obtiene valiosa información de la vasculatura hepática y los signos de hipertensión portal. La cirrosis se detecta muy bien por ecografía, sin embargo es poco eficaz para detectar lesiones incipientes de fibrosis, confirmadas histológicamente, tampoco distingue entre esteatosis focal y cirrosis biliar focal. La alteración bioquímica y los hallazgos ecográficos no siempre guardan buena correlación⁽²⁸⁾. Para evitar la variabilidad inter-observador se ha elaborado una puntuación basada en la eco-estructura del parénquima, los bordes hepáticos y la ecogenicidad periportal⁽²⁹⁾.

La resonancia magnética permite el estudio morfológico global del hígado y páncreas. Resulta útil para detectar alteraciones de la vía biliar intra y extra hepática (colangiorresonancia). En niños pequeños, debido al pequeño tamaño de los conductos, puede no aportar resolución sobre el sistema biliar intrahepático. Otro inconveniente es la necesidad de anestesia en este grupo de edad. La utilidad de la RNM para el detección de lesiones precoces requiere evaluación.

La gammagrafía hepatobiliar aporta información sobre la captación del radioisótopo por el polo sinusoidal del hepatocito y las alteraciones del flujo biliar, además de valorar el funcionamiento de la vesícula. Se utiliza poco por requerir un equipo complejo, especializado, ser una técnica invasiva, y consumir mucho tiempo. Esta técnica se ha utilizado en FQ en estudios de investigación para valorar la eficacia del tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

La biopsia hepática, prueba de oro de cualquier hepatopatía crónica, no es admitida por todos los clínicos por ser una técnica invasiva no exenta de riesgo, el posible error de la muestra por ser las lesiones parcheadas, además de no existir un tratamiento eficaz que frene la fibrogenesis hepática. En caso de realizarse debe hacerse bajo control ecográfico, para evitar neumotórax por lesión del lóbulo derecho hepático y dirigir la biopsia a las zonas afectas.

Biomarcadores de la afectación hepática

Dada la dificultad de poder identificar precozmente la lesión se investigan biomarcadores: los ácidos biliares séricos, como marcadores de la alterada composición biliar; la glutatión S-transferasa y el ácido hialurónico, como pruebas de lesión/inflamación hepática y, como marcadores de fibrogenesis, las proteínas que intervienen en la remodelación del tejido hepático tanto normal como patológico (meta-

loproteinasas (MMS), inhibidores de las metaloproteinasas (TIMPS), prolil hidrolasas y colágeno IV.

En los pacientes con EHFQ se ha encontrado que la relación ácido cólico/quenodeoxicólico se correlaciona con el grado de fibrosis hepática y la inflamación histológica. La glutatión S-transferasa y el ácido hialourónico se encontraron elevados, así como el colágeno IV, prolil hidrolasas y TIMPs-1 en el grupo de afectación hepática⁽²⁹⁾.

Estos resultados parecen ser muy prometedores pero deben ser refrendados por estudios más amplios.

Tratamiento

El tratamiento ideal debería dirigirse a prevenir la enfermedad, tratarla una vez establecida y tratar las complicaciones de la cirrosis. Desgraciadamente no se dispone en el momento actual de un tratamiento eficaz que inhiba la fibrogénesis.

Entre las medidas generales de prevención, está el mantenimiento de un estado de nutrición adecuado, y administrar suplementos de vitaminas antioxidantes (α -tocoferol, β -caroteno, para evitar la esteatosis). La fisioterapia, el ejercicio aeróbico y un buen control de la infección pulmonar retrasan la aparición de *cor pulmonale* y la congestión hepática secundaria. Los pacientes con afectación hepática deberían ser vacunados contra las hepatitis A y B, desaconsejar la ingesta de alcohol y evitar la administración de antibióticos hepatotóxicos.

Terapia con ácidos biliares. Acido ursodesoxicólico

Su eficacia en la FQ ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos y su uso demuestra que disminuye, o normaliza las enzimas de necrobiosis aunque en algunos casos, no evita la progresión a cirrosis. Por estudios dosis-respuesta se ha encontrado que, en la FQ, la dosis más eficaz es de 20 mg/kg día en 2-3 dosis. Existen numerosos trabajos del efecto de este ácido en el tratamiento de EHFQ y todos coinciden en la mejoría bioquímica, también se han publicado trabajos de mejoría en la excreción biliar⁽³⁰⁾. De estos estudios se desprende la necesidad de iniciar el tratamiento en las fases iniciales, momento en que las lesiones pueden ser reversibles⁽³¹⁾. Los datos disponibles hasta la fecha no avalan el uso profiláctico con ácido ursodeoxicólico, salvo en estudios amplios prospectivos⁽³²⁾.

Cuando existe hipertensión portal, la hemorragia digestiva por varices es la complicación más frecuente que puede precipitar el fallo hepático o poner en peligro la vida del paciente. El tratamiento no es distinto del aplicado a otras causas de hipertensión portal.

La persistencia del sangrado obliga a la colocación de un *shunt* intrahepático trasjugular o quirúrgico. Este último puede ser una opción válida si existe hipertensión portal grave, sin fallo hepático, en pacientes con afectación pulmonar leve o moderada, como alternativa al trasplante hepático. La esplenectomía parcial o por embolización se ha realizado con éxito en algunos pacientes. La utilización de beta bloqueantes, en la profilaxis del resangrado en pacientes FQ, debe valorarse individualmente por el probable efecto bronco-constrictor.

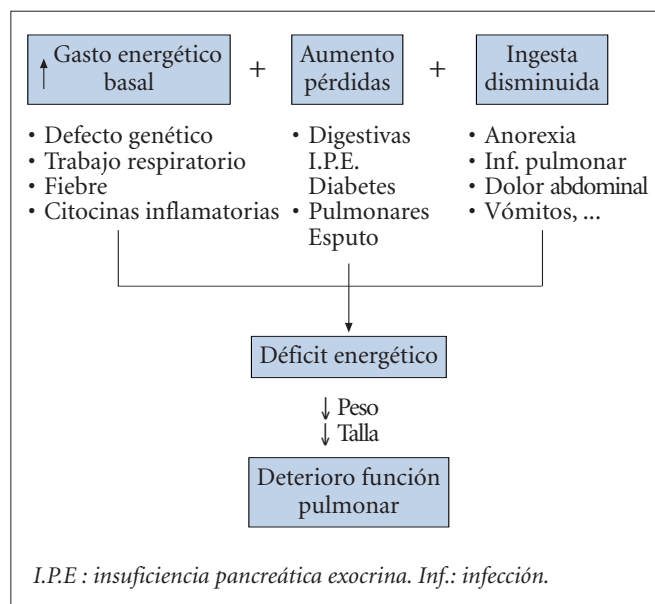


FIGURA 4. Patogénesis de la malnutrición en FQ.

Trasplante hepático

Actualmente se considera una opción terapéutica eficaz, que debe ser considerada en todo paciente con hepatopatía terminal y afectación pulmonar leve-moderada. La supervivencia en la FQ es similar a la de otras patologías hepáticas, además de observarse mejoría de la función pulmonar debido a la disminución del hígado y la desaparición de los *shunts* intrapulmonares. Se ha elaborado una puntuación que sirve para orientar al clínico sobre el momento de enviar al paciente a la unidad de trasplante. La supervivencia del post trasplante es similar a los realizados por otras causas⁽³³⁾.

Otras complicaciones. Golpe de calor

Los pacientes con FQ eliminan cuatro veces más sodio por el sudor que los sujetos normales, por lo que un exceso de sudoración puede producir deshidratación. El aumento de la temperatura ambiental, fiebre, ejercicio, los factores de estrés, vómitos o diarrea, pueden llevar al cuadro de deshidratación con alcalosis metabólica por hipocloremia e hipokaliemia^(34,35). Esta complicación es muy frecuente durante la época estival. A veces en lactantes es el síntoma inicial de la FQ.

Desórdenes nutricionales en la FQ. Etiopatogenia⁽³⁶⁾

En los pacientes con FQ, se pensaba que las alteraciones de la nutrición eran secundarias a la insuficiencia pancreática y no guardaban relación con las alteraciones respiratorias. Esta hipótesis ha cambiado y hoy, con los nuevos conocimientos genéticos sobre la etiología de esta enfermedad, sabemos que los trastornos de la nutrición son multifactoriales, estando implicados de forma directa los factores genéticos, la alteración del balance de energía, la inflamación tisular y la infección. El equilibrio energético se modifica cuando disminuye la ingesta, aumentan las pérdidas, se alteran los mecanismos de digestión y absorción y aumenta el gasto de energía (Fig. 4).

TABLA II. Indicaciones para el test del sudor (Modificado de Davis, P. B)⁽¹⁾.

- Manifestaciones clínicas típicas
- Historia familiar (hermanos o primos)
- Ileo o peritonitis meconial
- Ictericia en el recién nacido de etiología no clara
- Alcalosis hipoclorémica o golpe de calor
- Fracaso del desarrollo
- Prolapso rectal
- Pansinusitis
- Pancreatitis recidivante
- Cirrosis inexplicable
- Colelitiasis
- Neumonía estafilocócica
- Presencia de *Pseudomonas mucoides* en los pulmones
- Bronquiectasias

Para conseguir un crecimiento adecuado y un buen estado de nutrición es necesario mantener un balance positivo de energía, que es indispensable para sintetizar nuevos tejidos y constituir y mantener los depósitos.

Además, en la FQ se ha demostrado una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos que se caracteriza por disminución del ácido linoleico sérico, bajos niveles del ácido docohexanoico en las membrana celulares y en plasma y aumento de la producción del ácido araquidónico, sin que se conozcan con exactitud la relación exacta de estas alteraciones con la función alterada de la CFTR.

DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

El diagnóstico se sospecha por la historia clínica y en algunos casos por los antecedentes familiares positivos. La confirmación se basa en las cifras elevadas de cloruro en el sudor (> 60 mmol/l), obtenidas por el clásico tests del sudor de Gibson y Cooke⁽³⁷⁾. La indicación de realización de los iones en sudor queda reflejada en la tabla II.

Un 2% de los pacientes tienen valores entre 50 y 69 mmol/l y 1 entre 1.000 pueden tener cifras dentro del rango normal. Los electrolitos en el sudor aumentan desde la pubertad, oscilando las cifras de sodio entre 60-90 mmol/l. En los adultos las cifras son diferentes y el test del sudor no es fiable para el diagnóstico si no se realiza una prueba de supresión durante dos días con 5 miligramos de fluorhidrocortisona. Cifras inferiores a 70 mmol/l después de la supresión no son válidas para el diagnóstico en los adultos⁽³⁸⁾.

La Reunión de Consenso sobre diagnóstico promovida por la Fundación Americana de Fibrosis Quística acordó los criterios en los que debe basarse que el diagnóstico: en rasgos clínicos compatibles con FQ, como enfermedad sinopulmonar, anomalías gastrointestinales y nutricionales, síndromes pierde sal, azoospermia obstructiva, o antecedentes de enfermedad en hermanos y primos o un cribaje neonatal positivo junto con una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR como son la concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/L o la detección de dos mutaciones reconocidas de FQ, o bien demostración

TABLA III. Criterios diagnósticos de la fibrosis quística.

- Uno o más rasgos fenotípicos característicos
- O historia de FQ en hermano o primo hermano
 - O *screening* neonatal positivo
- Y evidencia de disfunción del CFTR mediante uno o más de lo siguiente:
- Concentración elevada de cloro en sudor en 2 o más ocasiones
 - Identificación de 2 mutaciones causantes de la enfermedad
 - Diferencia de potencial nasal anormal

de alteraciones en el transporte iónico a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal⁽³⁹⁾) (Tablas III y IV).

TRATAMIENTO BÁSICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA⁽⁴⁰⁾

Actualmente la utilización de enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática, una nutrición adecuada, la limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio inferior y el tratamiento antibiótico de las infecciones pulmonares son las bases del tratamiento de la FQ, que debe dirigirse desde unidades multidisciplinarias especializadas. Otras terapéuticas adyuvantes son los broncodilatadores, la terapia antiinflamatoria (ibuprofeno o corticoides), los desnaturalizadores del moco DNA-sa y las soluciones salinas hipertónicas.

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que sea incompatible con la supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo.

Otras opciones, como la terapia intracelular o la terapia génica, están aún en fase de investigación.

Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia respiratoria tiene como objetivo limpiar las vías respiratorias de secreciones muy viscosas y espesas que contienen altas concentraciones de bacterias, elastasas, citocinas y productos bacterianos. Esto puede conseguirse por diferentes métodos, como la fisioterapia tradicional del tórax, el ejercicio físico, la utilización de dispositivos mecánicos, como el "flúter" y técnicas específicas de respiración o de tos, no existiendo estudios concluyentes que aseguren cuál es la más eficaz.

Todos los pacientes deben comenzar a hacer la fisioterapia respiratoria lo más precozmente posible aunque la afectación pulmonar sea leve. El ejercicio físico desempeña un papel primordial en el manejo de estos pacientes, siendo la forma física de los mismos un factor predictivo de supervivencia muy importante. El ejercicio favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico a los pacientes. Es fundamental concienciar al paciente y a la familia de la necesidad de que la fisioterapia se convierta en un hábito de vida.

Tratamiento nutricional

Mantener un estado nutritivo adecuado es un aspecto decisivo del tratamiento del paciente con FQ, ya que la nutri-

TABLA IV. Criterios mayores y menores en el diagnóstico de enfermos adultos.

Mayores	Menores
Infección broncopulmonar	Poliposis nasal
Malabsorción	S. obstrucción distal
Na ⁺ > 70 mmol/l	Prolapso rectal
Potenciales nasales > 35	Cirrosis biliar focal
Hermanos afectados	Diabetes mellitus
Azoospermia	

ción repercute en la calidad de vida y en la supervivencia. Desde el momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición no sólo clínica sino subclínica, iniciando con énfasis la educación nutricional de los padres y pacientes mayores y asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía en todos los momentos, tanto durante los periodos de remisión como durante las exacerbaciones. La intervención nutricional agresiva no debe demorarse cuando el paciente tiene ya instaurada una malnutrición.

En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo como son los factores genéticos, la ingesta energética disminuida, las pérdidas aumentadas, el aumento del gasto energético, la inflamación tisular mantenida y la infección crónica con exacerbaciones frecuentes. Muchos pacientes tienen un adecuado estado nutritivo que se va deteriorando lentamente de forma poco evidente, ya que es frecuente que, durante las sucesivas exacerbaciones infecciosas, haya periodos cortos pero repetidos de ingestas deficitarias que coinciden además con episodios de gasto energético particularmente elevado; por esto resulta fundamental que tanto el médico como los padres y enfermos sean conscientes de esta situación y presten una atención especial a la recuperación nutricional durante y después de las reagudizaciones infecciosas.

Lo deseable es que el niño y el adulto puedan satisfacer sus necesidades nutricionales con una dieta normal, equilibrada, variada, agradable y adecuada para su edad. Como las necesidades están aumentadas, es importante instruir a los padres, cuidadores y pacientes mayores, en el conocimiento del aporte calórico de los distintos alimentos, para que puedan ingerir de forma espontánea alimentos apetecibles y suplementos calóricos de forma natural.

Un grupo de expertos, a petición de la Fundación Americana de FQ, clasificó a los pacientes en cinco categorías según sus necesidades de aporte nutricional y propuso líneas de actuación concretas para cada grupo^(41,42):

La primera categoría incluye a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico, recomendando la educación nutricional, el consejo dietético y la suplementación adecuada de enzimas pancreáticos, y vitaminas liposolubles en los pacientes con insuficiencia pancreática.

La segunda categoría incluye a pacientes con riesgo de desarrollar balances energéticos negativos pero que mantienen un índice de peso/talla igual o superior al 90% del peso

ideal; para este grupo se recomienda intensificar la educación nutricional para aumentar la ingesta energética, incrementar la densidad calórica de los alimentos y realizar una monitorización dietética precisa. En esta etapa es muy importante hacer énfasis constantemente en todos los aspectos relacionados con la nutrición.

La tercera categoría, considerada como intervención de soporte, incluye a pacientes que tienen una ganancia ponderal disminuida y un índice de peso/talla entre el 85-90% del peso ideal. En esta situación se recomiendan todas las medidas previamente indicadas añadiendo además suplementos orales. En esta situación es fundamental lograr aumentar la densidad calórica de la comidas, aumentar la frecuencia de las tomas, optimizar la administración de enzimas pancreáticas e identificar y tratar las alteraciones psicológicas que puedan existir. Cuando estas medidas no consiguieren mejorar el estado nutritivo en tres meses se considera necesario tomar actitudes más agresivas que se preconizan para la cuarta fase o de rehabilitación nutricional.

La cuarta y quinta categorías o fases de rehabilitación nutricional incluyen a pacientes con índice de peso-talla inferior al 85% del peso ideal, que deben ser tratados con nutrición enteral continua y, en algunos casos, con nutrición parenteral.

En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 120% al 150% de las recomendaciones de ingesta diaria, evitando las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable. La tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados en grasas, que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús, aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales. Trabajos recientes han demostrado que el tipo de aporte graso influye en la patología de estos pacientes, de tal manera que altos aportes de ácido linoleico aumentan los niveles de ácido araquidónico y sus metabolitos, incrementando así la inflamación. Por lo que actualmente, con los datos disponibles, se aconseja disminuir los aportes de ácido linoleico y suministrar aportes altos de ácido docoheptanoico.

Cuando existe insuficiencia pancreática, el manejo nutricional adecuado requiere un control óptimo de la suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y absorción de los alimentos y vitaminas liposolubles.

Conseguir mantener una nutrición correcta precisa de la colaboración de todo el equipo multidisciplinario que atiende a estos enfermos, ya que todos deben ser conscientes permanentemente de la importancia de la nutrición. La participación de especialistas en nutrición y de dietistas resulta fundamental.

Suplementos nutricionales

Las indicaciones para el empleo de estos suplementos precisan una valoración individual de cada paciente. Es importante informar a los pacientes que su función es suplementar la dieta, nunca deben utilizarse como sustitutivos de las comidas. En general, pueden estar indicados cuando sea necesario conseguir mayores aportes calóricos que los que el

paciente es capaz de ingerir con la alimentación natural. Los suplementos líquidos suelen aportar de 1 a 2 calorías por mL, lo que permite proporcionar, en un pequeño volumen, muchas calorías. Existen también presentaciones sólidas en forma de barritas con buen sabor y de gran densidad energética.

Los suplementos deben indicarse de forma individualizada, administrándolos dos o tres veces al día por boca o en forma de nutrición enteral nocturna, bien con sonda nasogástrica o a través de gastrostomía cuando se prevea que la suplementación va a ser necesaria durante largo tiempo. Una pauta orientativa puede ser: para niños de 1 a 3 años, de 200 a 400 calorías al día; de 3 a 8 años, de 400 a 800 calorías al día y de 8 años en adelante, de 400 a 1.000 calorías al día. La utilización de suplementos es una práctica habitual y existen numerosos preparados comerciales que pueden usarse tanto en niños como en adultos.

BIBLIOGRAFÍAS

- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 475-82.
- Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science.* 1995; 269: 847-50.
- Coakley RD, Stutts MJ. Cystic Fibrosis. Foundation of CFTR protein: Regulatory Functions. En: *Cystic Fibrosis in the 21th Century* A. Bush, EFWF, Alton JC, Davies U. Grieesenbach A, Jaffe, eds. Progress in Respiratory Reseach. Vol 34. Karger: Basel; 2006. p.45-53.
- Nissim-Rafinia M, Kerem B, Kerem E. Molecular biology of cystic fibrosis: CFTR processing and functions, and classe of mutations. En: Margaret Hodson, Duncan Geddes, Andrew Bush (edits) *Textbook of Cystic Fibrosis* 3th, ed. London: Hodder Arnold; 2007. p.49-58.
- Wilcox DT, Borowitz DS, Stovroff MC, Glick PL. Chronic intestinal pseudo-obstruction with meconium ileus at onset. *J Pediatr.* 1993; 123: 751-2.
- Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989; 82(Suppl. 16): 2-10.
- Maíz Carro, H Escobar Castro L. Aparato respiratorio en el adulto con fibrosis quística. En: *Fibrosis Quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día.* Francisco J Dapena Fernández, ed. Granada: Editorial Alhulia; 1998. p.185-234.
- Durie PR. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *Med Clin North Am.* 2000; 84: 609-20.
- Muñiz AE, Bartle S, Foster R. Edema, Anemia, Hypoproteine-mia and Acrodermatitis Enteropathica. An Uncommon Initial Presentation of Cystic Fibrosis. *Pediatric Emergency Care.* 2004; 20: 112-14
- Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 733-50.
- Satti S, Ellis L, Corey M, MSc, Marcon M, MD, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr.* 2002; 141: 84-90.
- Atlas AB, Orestein SR, Orestein MD. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1992; 120: 556-7.
- Taylor CJ, Hardcastle J. Gut disease clinical manifestations, pathophysiology, current and new treatment. En: *Cystic Fibrosis in the 21th Century* A. Bush, E.W.F.W. Alton, JC Davies, U Grieesenbach, A Jaffe, eds. Progress in Respiratory Reseach. Vol 34. Basel: Karger; 200. p.231-241
- Freiman JP, Simmons SC. Colonic strictures in pacientes with cystic fibrosis . Results of a survey of 114 cystic fibrosis care centers in the Unites States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 22: 153-156.
- Barrio Castellanos R, Cos Blanco A, Gracia García E, Gussin-ye M, Merino Torres J, Muñoz Calvo MT. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 573-9.
- Westaby D, Cystic Fibrosis in the 21 th Century. A Bush, EFWF Alton, JC Davies, U Griessenbach, A Jaffe, eds. Progress in respiratory Research. Karger, Basel. 2006; 34: 251-61.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994; 124: 393-9.
- Lindbland A, Glauman H, Strandvick B. Natural history of liver disease cystic fibrosis. *Hepatology.* 1999; 30: 1151-58.
- Fiegelson J, Agnostopoulos C, Poquet Y, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis: therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 653-57.
- Lindbland A, Strandwik B, Hjelte L. Incidence of liver disease in patients with cystic fibrosis and meconium ileus. *J Pediatr.* 1995; 126: 153-6.
- Sokol RJ, Durie PR for the Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28 (suppl 1): 1-13.
- Lewindon PG, Pereira TN, Hoskin AC. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor beta(1) in cystic fibrosis. *Am J Pathol.* 2002; 160: 1705-15.
- Davies JC, Griessenbach U, Alton E. Modifiers genes in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 383-91.
- Henrion-Cande A, Flamarnt C, Housset C, Flahault A, Roussey M, Strange RC et al. Liver disease in cystic fibrosis patients is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Pediat Pulmonol.* 2002; (Suppl 24): 226.
- Duthie A, Doherty DG, Scott-Jupp R, Tanners MS, Edleston ALWS, et al. The mayor histocompatibility complex influences tha development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995; 23: 532-37.
- Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R. Liver disease and bile duct stenosis in cystic fibrosis. *Lancet.* 1990; 373: 1098-101.
- Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filtrault D, et al. Liver disease in children with cystic fibrosis associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr.* 2003; 143: 343-50.
- Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boultsbee JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995; 22: 513-21.
- Shepher RW, Smith JL, Setchell KD, Ramm GA, Lewindon PJ. Are there biomarkers of early cystic fibrosis related liver disease? *Pediatric Pulmonol.* 2004; supp 27: 128-9.
- Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF, Seregui E, Assaïso ML, Giunta A. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patient with cystic fibrosis and associated liver disease. *Hepatology.* 1991; 15: 677-84.

31. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for the cystic fibrosis related liver disease. The Cochrane Library, Issue 4. 2000.
32. Nousia-Arvanakis S, Fotoulaki M, Economou H. Long term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 324-8.
33. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Friend P, Calne R. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1996; 89(Suppl 27):31-7.
34. Sheth KJ, Heimer R. Cystic fibrosis in an infant presenting with metabolic alkalosis. *Wis Med J.* 1977; 76: S47-48.
35. Escobar Castro H, Medina E, Kirschschager E, Camarero C, Suárez L. metabolic alkalosis with hyponatremia or pseudo-Bartter Síndrome as a presentation of cystic fibrosis in infancy. Description of three cases. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 868-9.
36. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Practice Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 531-46.
37. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959; 23: 545-9.
38. Hall SK, Stableforth DE, Green A. Sweat sodium and chloride concentrations essential criteria for the diagnosis of cystic fibrosis in adults. *Ann in Biochem.* 1990; 27: 318-20.
39. Rosemstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr.* 1998; 132: 589-95.
40. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 62-6.
41. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 246-59.
42. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus *J Cystic Fibrosis.* 2002; 1: 51-75.
43. Ramsey BW, Fraell AH, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: A consensus report. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 108-16.

3.3.4 Otras enfermedades hereditarias del páncreas

D. Gil Ortega, M.A. Giménez Abadía, J.P. Ferrer González, J.M. Nadal Ortega

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

J.M. Nadal Ortega, M.A. Giménez Abadía

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) (McKusick 260400, también conocido como síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond) es un trastorno genético autosómico recesivo de escasa frecuencia, calculándose su incidencia entre uno por cada 100.000 a 200.000 recién nacidos vivos. Para otros autores, debido a la variedad de fenotipos, la frecuencia podría alcanzar hasta uno por cada 10.000 recién nacidos vivos. Representa el 3% de todas las insuficiencias pancreáticas exocrinas congénitas en la edad pediátrica.

Se caracteriza por la existencia de hipofunción pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea, talla baja y anomalías esqueléticas, además de otras alteraciones. Fue descrito en 1964 por Shwachman H, Diamond LK y Oski FA y, también en 1964 de forma simultánea, por M. Bodian, W. Sheldon y R. Lightwood^(1,2).

Pese a su escasa prevalencia (no llegan a 300 los casos descritos en todo el mundo) constituye la segunda causa congénita de insuficiencia pancreática exocrina tras la fibrosis quística (FQ).

ETIOLOGÍA

La causa íntima del disturbio es aún desconocida. Su herencia es autonómica recesiva, radicando su patogenia en alteraciones del cromosoma 7 (probablemente en el brazo largo y/o centrómero). El gen del SSD (SBDS o gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond) fue descrito en 2003 por Boocock et al.⁽³⁾, y reside en una zona de muy difícil rastreo dada la alta repetición de secuencias de DNA. Consta de 5 exones y parece estar implicado en el metabolismo del ARN ribosómico⁽¹¹⁾. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son la 183-184TA-CT y la IVS2DS+2T-C. No ha podido correlacionarse el fenotipo con el genotipo⁽¹²⁾. Al parecer el tipo de mutación genética del síndrome reside en la introducción de un fragmento del pseudogén no funcional en la copia normal del gen interrumpiendo su función. Estos estudios se realizaron en una serie internacional de 250 familias con algún miembro afecto de SSD, encontrando este tipo de defecto en algo más del 90% de los pacien-

tes. También se ha descrito en estos pacientes de la presencia un isocromosoma 7q, habiéndose asociado su presencia a mayor riesgo de leucemia aguda mieloide o síndrome mielodisplásico. No existen diferencias raciales y la relación varón/hembra es de 1,7/1.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la sospecha clínica y, en la mayoría de los casos, por exámenes complementarios confirmatorios. Los primeros signos y síntomas suelen aparecer en el primer año de la vida y afectan a varios órganos, tejidos y sistemas^(2,4).

Insuficiencia pancreática exocrina

Suele ser la primera manifestación, con sintomatología de maldigestión generalmente entre los 6-7 meses de edad e incluso antes. En el SSD las células acinares del páncreas exocrino, incluso durante la vida intrauterina, están sustituidas, en grado variable, por tejido graso, reemplazo que puede afectar al 98% del páncreas, con resultado de deficiencia enzimática, a menudo grave, que origina maldigestión/malabsorción y que en ocasiones se manifiestan los primeros días de la vida.

El estudio de la función pancreática por sondaje duodenal mediante la estimulación con secretina pancreocimina demuestra que el volumen del jugo pancreático es normal, pero la concentración enzimática está disminuida en el 95% de los pacientes; tras la estimulación aumenta el volumen pero no la actividad enzimática. La consecuencia es un déficit digestivo, aunque muy variable (clínicamente relevante en el 85% de los pacientes), frecuentemente grave, que puede ponerse de manifiesto desde los primeros días de vida, si bien la actividad lipasa puede mejorar en el transcurso de los años⁽⁵⁾.

Los síntomas consisten en diarrea crónica con creatorrea y esteatorrea. Este síndrome de maldigestión va configurando lentamente al paciente, que muestra frecuentemente un hábito celiaquiforme con escasez de panículo adiposo y de la masa muscular, con un abdomen prominente, siendo en parte responsable de la baja talla final (puede iniciarse entre el primero y segundo años de vida) que presentan más del 50% de los pacientes.

El diagnóstico de laboratorio de la insuficiencia pancreática exocrina se puede realizar con la determinación del este-

atócrito, la cuantificación de grasa en heces con el método de Van de Kamer o, más modernamente, por medio de infrarrojo próximo (NIR) que permite determinar, de forma simultánea y con menor muestra, la excreción en heces de almidón, azúcares, grasa, agua y nitrógeno. En heces se encuentran disminuidas la quimotripsina y la elastasa fecal, que no se altera aun cuando el paciente esté siendo tratado con enzimas pancreáticas orales. El tripsinógeno está descendido en suero, así como los niveles de isoamilasa y lipasa, y algunos autores han defendido la validación del llamado *fenotipo pancreático del SSD* consistente en la determinación combinada de isoamilasa y tripsinógeno para la detección precoz de la insuficiencia pancreática en pacientes con dudas diagnósticas en los que ésta aún no se detecta por métodos habituales⁽⁶⁾.

Por sonografía puede apreciarse la imagen pancreática disminuida de tamaño y con cambio de ecogenicidad que sugiere lipomatosis.

Se ha descrito un patrón típico en la resonancia magnética del páncreas en el SSD, de una muy alta sensibilidad para el diagnóstico⁽¹⁴⁾.

Inicialmente no existe afectación del páncreas endocrino.

Alteraciones hematológicas

En sangre periférica casi la mitad de los pacientes presentan anemia normocroma y normocítica, aunque en ocasiones puede ser macrocítica. Se encuentra neutropenia persistente o cíclica en más del 95% de los pacientes⁽⁶⁾. Alrededor del 23% de los pacientes presentan trombocitopenia.

En aproximadamente el 75% de los pacientes con SSD está elevada la hemoglobina fetal (HbF) con niveles superiores al 10%. Menos frecuentemente puede existir pancitopenia.

En un estudio realizado en Toronto⁽⁵⁾ en una serie de 88 pacientes con SSD, se encontró neutropenia en el 98%, anemia en el 44%, trombocitopenia en el 34% y pancitopenia en el 19%. En la morfología de la médula ósea estudiada en 40 de estos pacientes (45% del total) 24 presentaban una médula hipocelular, 4 hipoplasia granulocítica, 1 hipoplasia megacariocítica, 3 hiperplasia granulocítica y 2 hiperplasia eritroide. 12 de los pacientes presentaron retraso madurativo de la serie mieloide y 6 eran normales.

Cipolli y cols.⁽⁷⁾, en su serie de 13 pacientes, encuentran alteraciones muy similares a las del grupo de Toronto y en la mitad de sus pacientes constatan alteración de la quimiotaxis en neutrófilos. La alteración más frecuentemente encontrada fue la neutropenia, persistente en el 30% e intermitente en más del 60% de ellos.

Una complicación frecuente, en los pacientes de SSD, son las infecciones recurrentes; para unos autores ligada a la neutropenia y para otros, debidas a defectos que afectan a linfocitos B, T y *killer*, a alteraciones de la fagocitosis y el complemento y a la alteración de la quimiotaxis neutrófila^(8,9).

La médula ósea es hipocelular y con frecuente disminución de la maduración de la serie mieloide. Como en otros trastornos medulares parecidos, los pacientes con SSD, tie-

nen una especial tendencia a presentar transformaciones malignas. Inicialmente se estimaba que un 5% de ellos la padecían, pero se estima que entre el 12 y el 25% de los pacientes pueden presentar una transformación mieloide maligna^(4,10).

Esto sitúa al SSD en la segunda entidad congénita, tras la anemia de Fanconi, con posibilidad de degeneración maligna siendo más frecuente en varones que presentan pancitopenia progresiva. Los procesos neoplásicos hematológicos más observados son: leucemia mieloide aguda, linfoma agudo y mieloide crónica juvenil.

Estas posibilidades de malignización hacen que (además del estudio estandarizado de sangre periférica) sea conveniente monitorizar el estudio de médula ósea por aspiración, especialmente en aquellos pacientes de mayor riesgo.

Todas estas alteraciones hematológicas justifican parte de los signos y síntomas presentes en los pacientes con SSD (con independencia de las degeneraciones malignas), como son las petequias, hematomas por contusiones leves, epistaxis, rectorragia y/o melena, hematuria, infecciones bacterianas recurrentes de vías respiratorias altas y bajas, de oído medio, de senos, infecciones cutáneas, estomatitis aftosa, micosis cutáneas y ungueales y, con menos frecuencia, osteomielitis y sepsis⁸. En el desarrollo de ellos puede jugar un papel importante la neutropenia y, más aún, la alteración de la quimiotaxis neutrófila.

Pocos pacientes superan los 35 años de edad. La vida media es de 24 años para aquellos que padecen anemia aplásica y de 10 años para los que desarrollan algún tipo de leucemia.

Anomalías esqueléticas

Entre el 50 y el 75% de los pacientes con SSD presentan anomalías esqueléticas variadas a partir de los seis meses de edad. La más frecuente es la disostosis metafisaria de caderas con tendencia a coxa vara. En rodillas (genu valgo), tobillos, hombros y muñecas también se observa este defecto. La caja torácica puede ser estrecha y larga recordando la imagen de un abrigo colgado de una percha. Otros defectos menos frecuentes descritos son clinodactilia, sindactilia, osteopenia, colapso vertebral y duplicación de la falange distal del pulgar.

La ecografía, y sobre todo radiología, son los medios utilizados para confirmar o excluir las alteraciones y controlar su evolución.

Otras alteraciones

Existe una gran variedad de fenotipos que hace que los pacientes puedan presentar en porcentaje variable, generalmente infrecuentes, distintas alteraciones.

Hígado

Se observa hepatomegalia en alrededor del 15% de los pacientes y elevación de las transaminasas en el 60%. Ambas tienden a mejorar con la edad. En los pocos pacientes en que se ha realizado biopsia hepática se ha observado, con frecuencia variable, infiltración grasa, inflamación crónica portal y periductal y tractos fibrosos periportales.

Desarrollo psicomotor

En general suele ser normal y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes presentan un retraso psicomotor que mejora poco con el tiempo. Un 3% presentan déficit de atención y un 16%, retraso escolar; no está bien establecido si la causa se debe al propio síndrome en sí o al absentismo escolar frecuente en estos pacientes.

Piel

Pueden presentar piel seca, eccema, ictiosis moderada e hiperpigmentación. La causa es desconocida aunque parece poder ponerse en relación con la malnutrición debida a la maldigestión.

Ojos

Se ha encontrado con diversa incidencia ptosis, estrabismo, coloboma y queratitis punctata.

Riñón

La urolitiasis (por oxalato) es descrita en este síndrome en pocas ocasiones y muy rara vez la acidosis tubular renal.

Dientes

Con frecuencia presentan un pobre desarrollo dentario que a veces se diagnostica como displasia dental. Su causa es desconocida aunque puede ser en parte ligada a los defectos esqueléticos y en parte debida a periodontitis frecuentes.

Corazón

Sólo en ocho pacientes (todos en Finlandia) han presentado necrosis miocárdica de área extensa. En todos ellos el diagnóstico fue realizado por autopsia. Es frecuente, sin embargo, encontrar hipertrofia de ventrículo derecho como resultado de las frecuentes bronconeumopatías agudas y crónicas de estos pacientes.

Alteraciones hormonales

Es frecuente la asociación con diabetes insulino dependiente así como el retraso puberal. Aunque se han descrito cuatro casos de déficit de GH, esta asociación es realmente inusual.

Diagnósticos diferenciales más relevantes

1. Fibrosis quística. Presenta electrolitos elevados en sudor, el jugo pancreático está disminuido y es más espeso. La alteración genética es diferente aunque resida también en el cromosoma 7.
2. Síndrome de Johanson-Blizzard. Este síndrome presenta insuficiencia pancreática exocrina, bajo peso al nacimiento, enanismo, sordera, microcefalia, hipotiroidismo, retraso mental, carencia de la dentición permanente e hipoplasia de las alas nasales.
3. Déficit congénitos aislados de enzimas. Déficit de lipasa y/o colipasa, de amilasa y de tripsinógeno. En estas entidades el resto de las enzimas no afectadas son normales tras estimulación con pancreocimina-secretina. No se acompañan de anomalías esqueléticas ni hematológicas.
4. Déficit congénito de enteroquinasa. El déficit de esta enzima intestinal ocasiona falta de actividad proteolítica en intestino delgado, pero el resto de las actividades enzimáticas pancreáticas son normales.
5. Aplasia e hipoplasia del páncreas. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden parecerse al SSD, pero el cuadro inicial es frecuentemente el de una diabetes mellitus, sin cetosis.
6. Déficit transitorios del páncreas exocrino.
 - a. En recién nacidos. Es frecuente en neonatos, más aún en los de bajo peso y prematuros, encontrar un retraso de maduración en la secreción pancreática pero no presentan otras alteraciones asociadas y se va corrigiendo con el tiempo.
 - b. Déficit pancreático exocrino en la malnutrición proteico-calórica grave. En estos pacientes la función pancreática exocrina se puede encontrar significativamente trastornada y la secreción enzimática ser extraordinariamente baja, pero la secreción de agua y bicarbonato es normal. Desaparece con la nutrición del paciente y no presenta anomalías esqueléticas (salvo las dependientes de la malnutrición) ni las anomalías hematológicas del SSD.
7. Síndrome de Pearson (síndrome de médula ósea-páncreas, OMIM 557000). Clínicamente puede ser en algunos casos muy superponible al SSD ya que presenta insuficiencia pancreática exocrina y grados variables de neutropenia y trombocitopenia. Presenta anemia sideroblástica refractaria y vacuolización de los precursores de la médula ósea muy característica, con presencia de sideroblastos anulares. Su base patogénica reside en un defecto molecular con disfunción mitocondrial amplia que afecta también a músculo e intestino. Al igual que SSD existe una elevación de la HbF pero la anemia es siempre microcítica, la hipofunción medular suele detectarse más tempranamente (con frecuencia en periodo neonatal) y la histología pancreática viene caracterizada por atrofia de células acinares acompañadas de fibrosis. Los pacientes de esta afección no presentan alteraciones óseas.
8. Lipomatosis congénita pancreática aislada. Descrita por Nezeloff y Watchi (1961)⁽¹³⁾, presenta al igual que SSD infiltración grasa de los acini pero sin afectar, los islotes de Langerhans. No presenta alteraciones óseas ni hematológicas. Hoy es aceptado que se trataba realmente de estadios iniciales del SSD.
9. Hipoplasia cartílago-pilosa. También es un desorden autosómico recesivo pero más frecuente en la comunidad de Amish y en la población finlandesa. Tienen cabello fino, ralo e hipopigmentado, disostosis metafisaria, miembros cortos y talla baja por desarrollo anómalo del cartílago de los huesos largos e inmunodeficiencia celular o combinada. Sólo ocasionalmente presentan neutropenia. No están claras las bases fisiopatológicas de la inmunodeficiencia ni de la linfopenia, pero hay un aumento de apoptosis de células T y su alteración genética radica en el cromosoma 9.
10. Anemia de Fanconi. Aunque tiene muchos aspectos comunes con el SSD en piel, talla baja, pubertad, aumento de

HbF, trastornos esqueléticos (entre los cuales la hipoplasia o ausencia de pulgares caracteriza más a la anemia de Fanconi), etc..., esta entidad presenta otras alteraciones frecuentes como son microcefalia, hiperreflexia, retraso mental, microftalmía... Por otra parte, su primer signo hematológico es la pancitopenia y no la neutropenia; la médula ósea es aplásica en tanto que en el SSD es más característica la hipocelularidad y/o la detención de la maduración mieloide. No presenta déficit pancreático exocrino.

11. Enfermedad de Kostmann o neutropenia congénita grave (OMIN 610738). La caracteriza la detención de la maduración mieloide en la fase promielocítica de la médula ósea. Es transmitida de forma autosómica recesiva, si bien puede aparecer espontáneamente (también descrita una forma autosómica dominante). En sangre periférica la suele caracterizar eosinofilia y monocitosis. Al igual que en el SSD, se presentan infecciones recurrentes tanto leves como graves y algunos pacientes desarrollan leucemia mieloide aguda o mielodisplasia y se asocia, como otras, a monosomía del cromosoma 7.

TRATAMIENTO

Tratamientos en la disfunción medular y sangre periférica

Como en otros procesos genéticos que afectan a la médula ósea, en el SSD puede manifestarse inicialmente por citopenia de una única línea celular y evolucionar posteriormente a una pancitopenia y en buen porcentaje a una degeneración maligna. Es por ello que según el tipo de paciente y su momento evolutivo la terapéutica es muy variada⁽¹⁰⁾. Según el defecto a corregir se utilizarán transfusiones de sangre total o de concentrados de hematíes o de plaquetas. En el caso de aplasia o hipoplasia grave es frecuente la intervención terapéutica con ciclosporina-A asociada a litio. En neutropenias profundas puede obtenerse beneficio con el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF), habiéndose registrado incremento del recuento de neutrófilos de hasta 1,5 por 10⁹/L que se ha mantenido durante 7 años e incluso más.

El único tratamiento realmente curativo es el trasplante de médula ósea⁽¹⁵⁾ con el inconveniente de que los procesos de preparación para el trasplante pueden favorecer la predisposición hacia la malignización que ya tienen los pacientes afectados de pancitopenias congénitas. La mortalidad posttrasplante de médula en pacientes con SSD es del 35%, por lo que actualmente se discute en qué momento y ante qué situaciones clínicas debería indicarse.

Tratamiento de las alteraciones esqueléticas

Será sustentador ortopédico y, si es preciso, quirúrgico. En algunos pacientes será conveniente realizar densitometría ósea (sonográfica o mejor DEXA) por si precisan aporte supletorio de vitamina D y/o calcio.

Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Se realiza mediante opoterapia sustitutiva con enzimas pancreáticas. Dichas enzimas pueden ser inactivadas en el

estómago por el ácido clorhídrico, por lo que serán de elección aquellos preparados provistos de cubierta entérica, en microesférulas y (si es posible su ingesta por la edad) encapsulados. Los más utilizados son Creón®, Pancrease® y Ultra-se®.

Su dosificación debe ser siempre individualizada comenzando por dosis pequeñas que se irán aumentando según la respuesta. Dicha respuesta debe valorarse clínicamente por la evolución de la diarrea y monitorizarse analíticamente por la determinación de la creatorrea y, sobre todo, de la esteatorrea. Su administración es recomendable que se haga repartiendo la dosis a administrar en cada comida, dividiéndola en varias veces, al principio y a lo largo de la comida.

Frecuentemente la dosis para cada paciente viene dada por la secuencia ensayo – error – corrección, porque si bien se podría partir de la base de administración según las necesidades de lipasa y aconsejar de forma genérica 500-1.500 UI por kilo de peso para cada comida, lo cierto es que no todos los tipos de comida son iguales en su densidad ni en su distribución calórica y además hay diferente tolerancia de las enzimas entre unos pacientes y otros (incluso algunos presentan alergia a estos preparados). Además, una gran cantidad de proteasa puede inhibir, parcialmente, la actividad lipasa. Si los preparados enzimáticos no llevan cubierta entérica (“no protegidos”) o si, por las condiciones del paciente, fuere preciso triturarlos, es conveniente administrar, para neutralizar el ClH gástrico, antiácidos o antagonistas de H₂. Ocasionalmente también se utilizan inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, ...). Está en fase de ensayo algún preparado mixto de enzimas con bicarbonato (Pancrecarb®).

Vitaminoterapia

La maldigestión / malabsorción de grasa trae como consecuencia una deficiente absorción de vitaminas liposolubles por lo que es aconsejable su administración en todo paciente con insuficiencia pancreática. Sus diferentes formas galénicas deben administrarse junto a alimentos con grasa y enzimas pancreáticas.

El déficit de vitamina E, y el de selenio, disminuyen el mecanismo antioxidante responsable de la protección de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de las membranas frente a la oxidación. En su déficit, aumenta la producción de PGF_{2a}, lo que ocasiona broncoespasmo y vasoconstricción pulmonar.

El déficit de vitamina A, su déficit (al que van ligados bajos niveles de Cinc), puede originar, además de trastornos de visión, lesiones del epitelio respiratorio con disminución de su capacidad de reparación y mayor facilidad para infecciones. Consecuentemente, siempre que sea posible, deben controlarse periódicamente los niveles séricos de vitaminas A y E.

Los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D pueden ser bajos, aunque la calcemia sea normal, y puede originarse desmineralización ósea con osteopenia e incluso osteoporosis.

Para la dosificación de vitaminas liposolubles se pueden seguir las recomendaciones del Comité de Consenso de Expertos en Fibrosis Quística ya que, si bien son enfermedades diferentes, el resultado final de la disfunción pancreática es análogo⁽¹⁶⁾.

Dieta

La gran variación en la expresividad del SSD en todos sus aspectos hace que en cada paciente se deba individualizar el tratamiento (terapia antibiótica, fisioterapia, tratamiento psicológico, etc.) y, por supuesto, la intervención nutricional personalizada. Para ello hay que tener en cuenta el gasto energético basal, la actividad y el gasto por enfermedad.

Las proteínas. En el lactante con SSD, el aporte proteico debe ser como en el resto de los lactantes, con suplementación enzimática si existe insuficiencia pancreática. A veces está indicada la utilización de hidrolizados proteicos que, al estar predigeridos, permiten disminuir la cantidad de enzimas a administrar.

Las proteínas, deben ser de alto valor biológico, al menos en 2/3, dejando el tercio restante a la contenida en los vegetales. Deben aportar entre el 11 y el 15% de las calorías totales.

Grasas. El posible déficit de ácidos grasos esenciales puede contribuir de forma variable a trombopenia, defecto de cicatrización, retraso estatural, lesiones descamativas de la piel. Por otra parte, al intervenir el ácido araquidónico en las síntesis de eicosanoides, que favorecen la respuesta inflamatoria en la defensa de la infección (quimiotaxis neutrófila), su hipotético déficit podría contribuir a una mayor susceptibilidad para las infecciones.

Se estima, en general, que las grasas deben aportar el 40% de las calorías y que el ácido linoleico comporte el 1-2% del aporte calórico como preventivo de su déficit y del 7% o más para la recuperación (de un déficit) si éste se ha instaurado.

Los hidratos de carbono deben constituir entre el 45 y el 48% de las calorías ingeridas y preferiblemente en forma de carbohidratos complejos y con fibra en lugar de azúcares simples, cuyo uso se debe restringir para evitar adicción.

Hay situaciones en las que se habrá de manejar con cuidado el ingreso de hidratos de carbono. Una de ellas es la existencia de una diabetes mellitus, donde el ajuste deberá ser muy cuidadoso en cuanto a la ración de carbohidrato y dosis de insulina.

RESUMEN

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD), descrito hace casi 40 años, es una entidad clínica poco frecuente que se hereda con carácter autosómico recesivo. La caracterizan, principalmente, disfunción medular ósea con neutropenia cíclica o permanente, insuficiencia pancreática exocrina, talla corta y alteraciones óseas. Pese a su baja incidencia, ante todo paciente pediátrico que presente alguna/s de estas alteraciones, debe descartarse o confirmarse la posibilidad de esta afección para iniciar su tratamiento lo más precozmente posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr.* 1964 May;53:282-93.
2. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964 Nov;65:645-63.
3. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003 Jan;33(1):97-101.
4. Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol.* 2006 Jul;43(3):178-88.
5. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, Freedman M, Heitlinger LA, Belt MA, Corey M, Rommens JM, Durie PR. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):81-8.
6. Ip WF, Dupuis A, Ellis L, Beharry S, Morrison J, Stormon MO, Corey M, Rommens JM, Durie PR. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):259-65.
7. Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, Marchesini C, Miano A, Mastella G. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Sep;29(3):265-72.
8. Kornfeld SJ, Kratz J, Diamond F, et al. Shwachman-Diamond syndrome associated with hypogammaglobulinemia and growth hormone deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:247-250.
9. Repo H, Savilahti E, Leirisalo-Repo M: Aberrant phagocyte function in Shwachman syndrome. *Clin Exp Immunol* 1987; 69:204-212.
10. Smith OP. Shwachman-Diamond Syndrome. *Semin Hematol* 2002;39:95-102.
11. Ganapathi KA, Austin KM, Lee CS, Dias A, Malsch MM, Reed R, Shimamura A. The human Shwachman-Diamond syndrome protein, SBDS, associates with ribosomal RNA. *Blood* 2007; 110: 1458-1465.
12. Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, Mellink C, Roos D, Hennekam RC. Hematologic abnormalities in Shwachman Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):356-61.
13. Nezelof C, Watchi M. L'hypoplasie congenitale lipomateuse du pancreas exocrine chez l'enfant (Deux observations et revue de la litterature). *Arch. Franc. Pediat.* 1961 Oct;18:1135-72.
14. Toiviainen-Salo S, Raade M, Durie PR, Ip W, Marttinen E, Savilahti E, Mäkitie O. Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene. *J Pediatr.* 2008 Mar;152(3):434-6.
15. Cesaro S, Oneto R, Messina C, Gibson BE, Buzyn A, Steward C, Gluckman E, Bredius R, Boogaerts M, Vermynen C, Veys P, Marsh J, Badell I, Michel G, Güngör T, Niethammer D, Bordignon P, Oswald C, Favre C, Passweg J, Dini G; EBMT Severe Aplastic Anaemia and Paediatric Diseases Working Party. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2005 Oct;131(2):231-6. Erratum in: *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(1):120.
16. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

M.A. Giménez Abadía, F.P. Ferrer Gonzalez

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

AJ Johanson y RM Blizzard⁽¹⁾ en 1971, y posteriormente IJ Park *et al.*⁽²⁾ en 1972, describieron este síndrome (OMIM 243800) con unas características definidas, entre las que se podrían incluir la aplasia o hipoplasia de la aleta nasal con nariz en forma de pico, sordera congénita (sordera neurosensorial bilateral), déficit del páncreas exocrino, hipotiroidismo, retraso del desarrollo, estatura corta, defectos del cuero cabelludo en su línea media con engrosamiento (como manifestación de una displasia ectodérmica), pelo ralo y escaso, remolino en área frontal, dientes de leche anormalmente pequeños y malformados, ausencia o deformidad de los dientes permanentes, anomalías en uñas y glándulas sudoríparas, malformaciones urogenitales, ano imperforado. Posteriormente y ya en época más reciente se han ido notificando y añadiendo otros rasgos y características asociados, entre los cuales se incluye el hipopituitarismo (por hamartoma glial de células pequeñas)⁽³⁾ diabetes mellitus⁽⁴⁾, situaciones de hipoglucemia insulín-inducida derivada de la pérdida de la secreción del glucagón o de una resistencia a la insulina, déficit de hormona de crecimiento⁽⁵⁾, defectos urogenitales de la línea media⁽⁶⁾, cardiopatías congénitas⁽⁷⁾.

Inicialmente Johanson y Blizzard en 1971, y Park *et al.* en 1972, realizaron la primera descripción de este síndrome en 3 adolescentes no relacionadas entre sí, con características comunes entre las que se incluía la aplasia o hipoplasia de aleta nasal, sordera congénita, hipotiroidismo, retardo del crecimiento postnatal, malabsorción, retraso mental, defectos del cuero cabelludo en la línea media, ausencia de los dientes definitivos. Park *et al.* describieron además anomalías urogenitales, incluyendo doble vagina y doble útero. Posteriormente se describieron defectos en las zonas anterior y posterior del cuero cabelludo y ano imperforado, y las primeras descripciones de insuficiencia pancreática exocrina, con un páncreas sustituido por grasa. Se contaron los primeros casos de hermanos de pacientes afectados con inteligencia normal o casi normal e incluso ocasionalmente alta.

En otros trabajos se informa de pacientes afectados en grupos familiares, algunos fallecidos en época neonatal y otros con manifestaciones tardías⁽⁸⁾. Aparecen estudios de series extensas, de anomalías anorrectales⁽⁹⁾, asociadas a la hipoplasia de la aleta nasal, defectos en el cuero cabelludo, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, sordera congénita.

Gershoni-Baruch *et al.*, en 1990, describieron dos nuevos casos y hasta un total de 26 casos más que habían sido previamente descritos en la bibliografía con otros diagnósticos (deficiencia de tripsinógeno, un paciente con síndrome de Klinefelter XXY, 2 hermanos con hipoplasia del páncreas exocrino, etc.), presentando ano imperforado en 9 y fistulas rectovaginales en 6 casos.

Una nueva aportación al síndrome de Johanson-Blizzard fue un neonato con retraso del crecimiento intrauterino,

aplasia del ala nasal, defectos de la línea media del cuero cabelludo, situs inversus total, ano imperforado, malrotación del intestino delgado, insuficiencia pancreática, sordera, defectos cardíacos congénitos con dextrocardia⁽¹⁰⁾.

Valieferringhen y cols realizan la primera descripción del diagnóstico prenatal mediante ultrasonidos del síndrome de Johanson-Blizzard, con recurrencia en un embarazo posterior en la misma familia, detectando dilatación del colon, nariz pequeña, no visualizándose la aleta nasal, datos que fueron constatados en la autopsia posterior junto a defectos del cuero cabelludo, ano imperforado, hidronefrosis, y displasia poliquistica renal⁽¹¹⁾.

HERENCIA

Konigsmark y Gorlin⁽¹²⁾ (1976) sospecharon la posibilidad de una herencia dominante ligada al cromosoma X, con carácter letal, dado que el síndrome había sido observado más en pacientes femeninos, sobre todo en pacientes hembras XXY indicando la posibilidad de una herencia autosómica recesiva, con mayor incidencia de aparición en hembras. Se ha confirmado la presencia en parientes consanguíneos.

PATOGENIA

Jones *et al.*⁽¹³⁾ (1994) realizaron el estudio de la función pancreática mediante test de estimulación encontrando que la secreción pancreática de fluidos y electrolitos estaba conservada, pero con disminución del nivel de tripsinógeno, colipasa y lipasa total. También encontraron bajo nivel sérico de tripsinógeno inmunorreactivo. Estos hallazgos coinciden con un fallo primario del páncreas acinar similar al que se ha observado en los pacientes con síndrome de Schwachman-Diamond. Los trastornos funcionales exocrinos están en conformidad con los hallazgos histológicos.

La UBR1 (ubiquitina ligasa del sistema de reconocimiento del componente N o E3) es una enzima implicada en la degradación de proteínas inestables que se producen en múltiples procesos metabólicos. La ubiquitina es una pequeña proteína de 76 aminoácidos cuya principal función es la de marcar otras proteínas para su destrucción. Para su unión a estas proteínas precisan de una enzima llamada E3 o UBR1. Utilizando anticuerpos para la proteína UBR1 con inmunofluorescencia en secciones de tejido pancreático, no se observó proteína UBR1 en los individuos de diferentes familias con el síndrome de Johanson-Blizzard; por el contrario, la UBR1 era fácilmente perceptible en los controles con páncreas normal, donde la mayor parte estaba presente en el citosol de las células acinares. El control con inmunoelectroforesis para el tripsinógeno, un marcador específico para las células acinares no demostró ninguna diferencia sustancial entre el páncreas de los controles y el de los individuos con síndrome de Johanson-Blizzard, indicando que no había defecto primario de la síntesis del zimógeno en el síndrome de Johanson-Blizzard⁽¹⁴⁾. Se han conseguido ratones *knockout* para la proteína UBR1, cuyo estudio permitirá conocer con más exactitud la verdadera patogenia de esta enfermedad. Por el momento se desconoce la proteína sustrato de la UBR1.

En el páncreas de pacientes con síndrome de Johanson-Blizzard se demostró que la pérdida acinar del tejido aumenta con la edad gestacional, y se acompaña de un infiltrado inflamatorio, que es más evidente en los fetos de mayor edad. Usando el análisis de TUNEL para las células apoptóticas, no encontraron ninguna evidencia de apoptosis creciente en las células acinares de pacientes con el síndrome de Johanson-Blizzard.

Tomados estos datos conjuntamente se sugiere que el defecto pancreático principal en individuos con síndrome de Johanson-Blizzard no es el desarrollo acinar perturbado en una fase de embriogénesis temprana, sino la destrucción gradual de las células acinares previamente formadas en la época de maduración fetal, un proceso que se asemeja a la pancreatitis de inicio intrauterino⁽¹⁴⁾.

GENÉTICA

Una vez identificado el déficit de la proteína URB1 como causa de la enfermedad, y para identificar el locus donde se produce la mutación en el síndrome de Johanson-Blizzard se emprendió una extensa exploración del acoplamiento del genoma usando un panel de marcadores del microsatélite con la distancia media de 10 cM, en 7 localizadores afines con la alteración. Se pudo identificar una región de homocigosis en 15q.

Para el estudio de la genética molecular y búsqueda de mutaciones, se dio prioridad a los genes relacionados con el síndrome de Johanson-Blizzard incluidos en la región del cromosoma 15q, aunque inicialmente no se identificó a ninguno de los candidatos. La secuencia direccional del ADN de los individuos con síndrome de Johanson-Blizzard sí detectó mutaciones en el gen URB1, que coincide con las mutaciones más causales identificadas en los alelos del URB1⁽¹⁵⁾.

CLÍNICA

Más frecuente en mujeres que en hombres, probablemente por menor gravedad en la expresión en este sexo, las características clínicas por orden frecuencia descritas son^(6,16):

1. Rasgos fenotípicos característicos: aplasia o hipoplasia de la aleta nasal, con nariz en forma de pico, defectos del cuero cabelludo en su línea media con engrosamiento o aplasia (como manifestación de una displasia ectodérmica), pelo ralo y escaso, remolino en área frontal, dientes de leche anormalmente pequeños y malformados, ausencia o deformidad de los dientes permanentes, anomalías en uñas y glándulas sudoríparas, estatura corta.
2. Déficit del páncreas exocrino. Su déficit parece universal y secundario a un defecto primario en el desarrollo del páncreas acinar, por lo que no hay alteración en la secreción hidroelectrolítica ni alteración ductal. Sin embargo, algunos autores describen mejoría evolutiva en la función pancreática de los pacientes afectos.
3. Sordera congénita (sordera neurosensorial bilateral), posiblemente por afectación de la función vestibular, ya que los estudios de tomografía suelen mostrar un oído interno estructuralmente conservado.

4. Retraso mental (60%) y microcefalia. Se han descrito casos de inteligencia normal.
5. Malformaciones urogenitales (40-60%): septum vaginal, duplicación vaginal, hidrometrocolpos, fístula rectovaginal, hidronefrosis, atresia o estenosis anal.
6. Hipotiroidismo (30%). Se discute si primario o adquirido, al igual que los casos descritos con panhipopituitarismo y déficit de hormona del crecimiento.
7. Anomalías cardíacas: defectos septales, situs inversus, dextrocardia, transposición de grandes vasos.
8. Manchas café con leche.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica de los defectos genitourinarios y faciales/maxilares asociados, el tratamiento de la insuficiencia pancreática con suplementación enzimática, así como el tratamiento de las posibles endocrinopatías presentes de forma eventual.

Deber realizarse un seguimiento prolongado de los pacientes, monitorizando especialmente su función hipofisaria y su desarrollo neurológico.

Se trata de una enfermedad multisistémica, frecuentemente fatal durante la infancia, aunque su pronóstico no puede ser determinado *a priori*, y la evolución dependerá en cada caso de la expresividad clínica y la magnitud de los defectos asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johanson A, Blizzard RM. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J. Pediatr* 1971; 79:982-987.
2. Park IJ, Johanson AJ, Jones HW Jr, Blizzard RM. Special female hermaphroditism associated with multiple disorders. *Obstet Gynec* 1972;39:100-106.
3. Kristjansson K, Hoffman WH, Flannery DB, Cohen MJ. Johanson-Blizzard syndrome and hypopituitarism. *J Pediatr* 1988, 113:851-3.
4. Nagashima K, Yagi H, Kuroume T. A case of Johanson-Blizzard syndrome complicated by diabetes mellitus. *Clin Genet* 1993; 43:98-100.
5. Sandu BK, Brueton MJ. Concurrent pancreatic and growth hormone insufficiency in Johanson-Blizzard syndrome. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:535-8.
6. Gershoni-Baruch R, Lerner A, Braun J, et al. Johanson-Blizzard syndrome: clinical spectrum and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35:546-51.
7. Alpay F, Gul D, Lenk MK, Ogur G. Severe intrauterine growth retardation, aged facial appearance and congenital heart disease in a newborn with Johanson-Blizzard syndrome. *Pediatr Cardiol* 2000;21:389-390.
8. Motohashi N, Pruzansky S, Day D. Roentgencephalometric analysis of craniofacial growth in the Johanson-Blizzard syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1981; 1:57-72.
9. Gould NS, Paton JB, Bennett AR. Johanson-Blizzard syndrome: clinical and pathological findings in 2 sibs. *Am J Med Genet* 1989; 33:194-199.
10. Vanlieferinghen P, Borderon C, Francannet C, Gembara P, Dechelotte P. Johanson-Blizzard syndrome: a new case with autopsy findings. *Genet Counsel* 2001;12: 245-250.

11. Vanlieferinghen P, Gallot D, Francannet CH, Meyer F, Dechelette P. Prenatal ultrasonographic diagnosis of a recurrent case of Johanson-Blizzard syndrome. *Genet Counsel* 2003;14(1):105-7.
12. Konigsmark BW, Gorlin RJ. *Genetic and Metabolic Deafness*. Philadelphia: WB Saunders (pub) 1976. Pp. 339-341.
13. Jones NJ, Hofley PM, Durie PR. Pathophysiology of the pancreatic defect in Johanson-Blizzard syndrome: a disorder of acinar development. *J Pediatr* 1994; Sep;125(3):406-8.
14. Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zerres K, Durie PR, Beier M, Hülskamp G, Guzman C, Rehder H, Beemer FA, Hamel B, et al. Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nat Genet*. 2005 Dec;37(12):1345-50. Epub 2005 Nov 20. Erratum in: *Nat Genet*. 2006 Feb;38(2):265.
15. Zenker M, Mayerle J, Reis A, Lerch MM. Genetic basis and pancreatic biology of Johanson-Blizzard syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Jun;35(2):243-53,vii-viii.
16. Vieira MW, Lopes VL, Teruya H, Guimarães-Lamonato L, Oliveira LC, Costa CD. Johanson-Blizzard syndrome: the importance of differential diagnostic in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Sep-Oct;78(5):433-6.

SÍNDROME DE PEARSON

J.P. Ferrer González, D. Gil Ortega

El síndrome de *Pearson* (McKusick 557000) es una entidad rara descrita en 1979 que se presenta en lactantes con insuficiencia pancreática exocrina y anemia macrocítica grave⁽¹⁾.

ETIOLOGÍA

Al igual que el síndrome de Kearns-Sayre (KSS; McKusick 530000) y la oftalmoplejía externa progresiva (OEP), con los que está ampliamente relacionado, el Sd de Pearson (SP) se debe a una delección del DNA mitocondrial (DNAmT). El DNAmT codifica una serie de enzimas de la cadena respiratoria relevantes en la fosforilación oxidativa, que forman parte del complejo enzimático I, como son la NAD coenzima Q reductasa, citocromo oxidasa y adenosín trifosfatasa, así como RNA de transferencia (RNAt) y ribosómico^(3,4,7).

Estas delecciones se producirían por la formación de bucles entre secuencias de repetición durante la formación del ovocito. No hay una longitud mínima deleccionada para que pueda producirse uno de estos síndromes, aunque sí se sabe que al menos debe afectarse un gen del RNA t.

La causa más frecuente es una delección localizada entre el nucleótido 8488 y el 13460, descrita en un 80% de los niños afectados. No obstante, pueden consultarse otras muchas delecciones descritas en la base de datos del genoma mitocondrial Humano (MITOMAP)⁽¹³⁾. El porcentaje de DNA mutado también es variable entre distintos pacientes y los distintos tejidos de un mismo sujeto (60-90%)

La presencia concomitante de dímeros de delección y duplicaciones en el DNAmT se ha relacionado, con cierta controversia, con diferencias en la expresión clínica de mutacio-

nes similares. Una presencia aumentada de dímeros de delección se ha correlacionado, por ejemplo, con un empeoramiento de los síntomas, mientras que la presencia de duplicaciones en el DNAmT se ha asociado a la progresión de SP a KSS, pero también a una forma más benigna de la enfermedad. Además, el número de duplicaciones del genoma mitocondrial parece aumentar con la edad, lo cual podría tener repercusiones clínicas⁽¹⁰⁾.

Los síndromes por delección de DNAmT aparecen en sujetos habitualmente de forma esporádica, y el estudio en hermanos o familiares no muestra delecciones en el genoma mitocondrial, al contrario de lo que ocurre con las duplicaciones. No obstante, se han descrito casos de transmisión materna⁽²⁾ e incluso pacientes con SP que eran hijos de madres afectas de OEP.

CLÍNICA

Este síndrome se manifiesta, en la mitad de los casos, en lactantes menores de un año con desnutrición secundaria a la malabsorción por insuficiencia pancreática. Mientras en el síndrome de Schwachman Diamond (SSD) se produce degeneración grasa del páncreas, en el SP predomina la fibrosis. Las pruebas de función pancreática demuestran disminución de la secreción de electrolitos y fluido, debido a la atrofia acinar y la fibrosis.

Es característico de estos lactantes que muestren una anemia grave de tipo macrocítica, lo más frecuente, o normocítica, con un grado variable de trombopenia en ocasiones desde el nacimiento. Se ha descrito la manifestación prenatal de este síndrome⁵. A diferencia del SSD, donde predomina la leucopenia, en el síndrome de SP la celularidad de la médula es normal, aunque se producen en la misma una vacuolización característica en los precursores mieloides y eritroides, así como sideroblastos en anillo.

Tampoco aparecen en el SP los cambios óseos tan característicos del SSD.

En dos pacientes heterocigotos para la mutación C282Y para hemocromatosis tipo I se ha descrito además sobrecarga grave de hierro respondedora a deferoxamina⁸.

La afectación neurológica es variable, cursando habitualmente con normalidad neurológica o leve hipotonía y retraso psicomotor, aunque se han descrito progresión hacia el KSS y síndrome de Leigh, por lo que estos pacientes deben controlarse desde el punto de vista neurológico, incluyendo valoración periódica del fondo de ojo⁹

DIAGNÓSTICO

Basado en la clínica, se confirma mediante el estudio del DNA mit, que suele hacerse en biopsia muscular, hepática o en leucocitos (sangre periférica), mediante técnicas de análisis de *southern blot* y múltiples endonucleasas de restricción.

En la analítica ordinaria puede aparecer acidosis láctica, en ocasiones, grave.

La biopsia muscular puede revelar fibras rojas rasgadas, y su análisis bioquímico muestra una afectación en grado variable de la actividad de la cadena respiratoria de forma global (según los genes incluidos en la delección).

Se ha propuesto como un marcador bioquímico de utilidad en el diagnóstico del SP la detección de ácido 3-Metilglutacónico en la orina, ya que se encuentra aumentado en la mayoría de los pacientes afectos⁽¹²⁾.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con SP requieren transfusiones frecuentes, factores de crecimiento mieloide⁶ y suplementos de enzimas pancreáticas, aunque su uso a largo plazo no esté del todo claro.

La evolución suele ser fatal, falleciendo por sepsis, acidosis o fallo hepático a una edad temprana (la mayoría antes de los 3 años), aunque hasta un 50% de los afectados pueden mejorar espontáneamente, precisando menor número de transfusiones.

No debería considerarse este síndrome como circunscrito a la médula ósea y el páncreas, sino como un proceso multiorgánico. De hecho, se ha relacionado el SP con retraso del crecimiento intrauterino, fallo de medro, diabetes mellitus insulino-dependiente, fibrosis tiroidea, síndrome de Fanconi, aciduria orgánica compleja, etc.

La progresión del SP hacia el KSS (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y cardiomopatía) está ampliamente descrita⁽¹¹⁾. En otros casos de pacientes con SD se ha descrito de forma aislada afectación cardíaca o la afectación oftalmológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95:976.
2. McShane MA, Hammans SR, Sweeney M. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 1991; 8:39.
3. Rotig A, Cormier V, Blanche S. Pearson's marrow-pancreas syndrome: a multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990; 86:1601-1608.
4. Matthes T, Rustin P, Trachsel H. Different pathophysiological mechanisms of intramitochondrial iron accumulation in acquired and congenital sideroblastic anemia caused by mitochondrial DNA deletion. *Eur J Haematol* 2006; 77(2): 169-74.
5. Giese A, Kirschner-Schwabe R, Blumchen K, Wronski L, Shalpour S, Prada J et al. Prenatal manifestation of pancytopenia in Pearson marrow syndrome caused by a mitochondrial DNA deletion. *Am J Med Genet A* 2007; 143(3): 285-8.
6. Kumar M, Alter BP. Hematopoietic growth factors for the treatment of aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:226-34.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin> (MIM 530000 para KSS, MIM258450 para PEO y MIM 557000 para OS). Consultado el 15/2/2008
8. Kefala-Agoropoulou K, Roilides E, Lazaridou A, Karatza E, Farmaki E, Tsantali H, Augoustides-Savvopoulou P, Tsiouris J. Pearson syndrome in an infant heterozygous for C282Y allele of HFE gene. *Hematology*. 2007 Jun 21
9. Lee HF, Lee HJ, Chi CS, Tsai CR, Chang TK, Wang CJ. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007 Jul;11(4):208-14.

10. Muraki K, Sakura N, Ueda H, Kihara H, Goto Y. Clinical implications of duplicated mtDNA in Pearson syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 22;98(3):205-9.
11. Guirado Giménez F, Montoya Villarroya J, Oliván del Cacho MJ, Playán Ariso A, Alcaine Villarroya MJ, Rábano Rodríguez A, Baldellou Vázquez A, López-Pisón J. Paciente con síndrome de Pearson y síndrome de Kearns-Sayre y una delección común de 4,9 Kb en el DNA mitocondrial en sangre. *An Esp Pediatr*. 1998 Nov;49(5):510-2.
12. Lichter-Konecki U, Trefz FK, Rötig A, Munnich A, Pfeil A, Bremer HJ. 3-Methylglutaconic aciduria in a patient with Pearson syndrome. *Eur J Pediatr*. 1993 Apr;152(4):378.
13. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2008.

PANCREATITIS CRÓNICA HEREDITARIA

D. Gil Ortega, J.M. Nadal Ortega

La pancreatitis crónica hereditaria (PCH, OMIM 167800) es una forma muy rara de presentación de pancreatitis crónica precoz, aunque en ocasiones cursa inicialmente como pancreatitis aguda recidivante y con una herencia aceptada como autosómica dominante⁽¹⁾. Se estima que puede representar el 1% del total de los casos de pancreatitis.

En el último estudio europeo (EUROPAC, 2004) se define como la "presencia de dos familiares en primer grado o al menos tres en segundo o mayor grado, en dos o más generaciones, con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica, en ausencia de factores precipitantes"^(2,3).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde que en 1952 Comfort y Steinberg⁽⁴⁾ describieron la acumulación de pancreatitis crónica en algunas familias y sugirieron su probable causa genética, múltiples han sido las descripciones de familias con pancreatitis crónica, describiéndose una herencia autonómica dominante, con una penetrancia descrita en estudios familiares y de gemelos cercana al 80%⁽⁵⁾. En otros casos el patrón de herencia no puede ser determinado. En 1997 Whitcomb *et al.* identificaron la mutación R122H en el tercer exón del gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1; cromosoma 7 q35), y posteriormente se describieron otras mutaciones (A16V, D22G, K23R, N29I, N29T, R122G), siendo hasta ahora las más frecuentemente comunicadas la R122H y la N29I, ambas afectando al gen PRSS1.

PATOGENIA

En la última década se han descrito varios modelos para explicar la patología⁽⁶⁾. El páncreas humano produce los proenzimas digestivos en 3 formas: tripsinógeno catiónico, tripsinógeno aniónico y mesotripsinógeno. Estas isoenzimas se codifican en 3 genes distintos (PRSS1, PRSS2 y PRSS3, respectivamente). Se trata de proenzimas que se activan fisiológicamente en el duodeno por la acción de la enterocinasa. Probablemente es el tripsinógeno, y su activación prematura dentro del páncreas el causante de la pancreatitis, al producirse tripsina y activarse la cascada de enzimas proteolíticas.

cas. Por un mecanismo todavía no muy bien conocido, la mutación del gen activador del tripsinógeno activo (*PRSS1*) altera el balance de las proteasas y sus inhibidores, con la consecuente autodigestión del páncreas⁽⁹⁾.

En un páncreas normal, este paso de tripsinógeno a tripsina está inhibido por el inhibidor de la serin proteasa tipo Kazan 1 (*SPINK1*), y en segunda línea por la presencia de tripsina y mesotripsina. Por este motivo, en ausencia de *SPINK1*, fallaría la inhibición sobre el tripsinógeno activo, activándose la cascada enzimática.

De esta forma, en los últimos años se han relacionado con la patogenia de esta enfermedad, además del gen *PRSS1*, otros genes cuya relación con la enfermedad es actualmente objeto de debate. Especial interés suscita el gen *SPINK 1* y su mutación más frecuente, la N34S. El *SPINK1* activo parece antagonizar el tripsinógeno activo, pero la presencia de una mutación en heterocigosis de este gen no parece producir la enfermedad⁽⁷⁾, salvo aquellas capaces de reducir marcadamente su expresión⁽⁸⁾.

Otros factores han sido relacionados con la enfermedad de forma indirecta: el gen del tripsinógeno aniónico o *PRSS2*; el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o *CFTR*, el gen del receptor sensible al calcio o *CASR*, etc.

De este modo se ha demostrado que la presencia de una mutación en el gen *CFTR* en heterocigosis, junto con la presencia del alelo 5T puede ser causa de pancreatitis idiopática⁽²⁰⁾.

Probablemente algunos de estos genes necesiten de la presencia de factores ambientales (tabaquismo, ingesta de alcohol, déficit de antioxidantes, etc), e incluso la presencia simultánea en heterocigosis de dos mutaciones para dos proteínas distintas (por ejemplo, *SPINK1* y *CFTR*, o *SPINK1* y *CASR*)⁽⁹⁾. En la búsqueda de otros factores que pudieran explicar la mayor o menor penetrancia de estas mutaciones se han analizado también los distintos polimorfismos del factor de crecimiento beta 1, la IL-10, el interferón gamma o el glutatión s-transferasa, sin encontrar ninguna relación.

Pueden consultarse estas y otras mutaciones descritas, así como el mecanismo patogénico atribuido en la *Database of Trypsinogen and SPINK1 Variants*, de la Universidad de Leipzig (<http://www.uni-leipzig.de/pancreasmutation>)⁽¹⁹⁾.

CLÍNICA

En los casos sintomáticos (aproximadamente, 70-80% de los sujetos portadores de la mutación), la PCH debuta antes de los 5 años de edad hasta en el 55-60% de los casos, mientras que en otros casos aparece de forma insidiosa, en edad adulta, donde existen pocas diferencias clínicas, de laboratorio o histopatológicas con la pancreatitis alcohólica. La edad de presentación sin embargo es típicamente más precoz en la PCH, siendo además menos frecuente en la PCH la calcificación o la progresión a diabetes mellitus. De hecho, la mayoría de los sujetos investigados que portan la mutación N29I o R122H del *PRSS1* presentan una forma leve o asintomática de la enfermedad. Las formas graves se presentan en menos del 10 % de los portadores.

La pancreatitis crónica se define como una enfermedad inflamatoria pancreática, continua o recurrente, caracteri-

zada por la presencia de cambios irreversibles en su morfología, dolor en región abdominal superior y en algunos pacientes afectación de la función endocrina, exocrina o ambas. Las reagudizaciones pueden variar desde el leve edema pancreático a una pancreatitis necrotizante. En la enfermedad evolucionada se encuentra esclerosis pancreática, con destrucción focal o difusa del parénquima, con dilataciones y estenosis de la vía pancreática (de un 6-10% de los casos presenta pseudoquistes). En estadios tardíos se progresa a una calcificación pancreática con alteración de su función. La presentación en niños es más frecuentemente recurrente, con aparición de dolor epigástrico, náuseas y vómitos, y dolor a la palpación abdominal. Más infrecuente es la presencia de dolor crónico. La afectación de la función pancreática (exocrina y/o endocrina) suele ser tardía (en el 5-7 % insuficiencia pancreática exocrina y en 12-15% diabetes mellitus), y se ha descrito reversibilidad en la afectación endocrina en pacientes con HPC⁽¹⁰⁾.

No se han encontrado diferencias clínicamente representativas en la edad de presentación entre las diferentes mutaciones, siendo la mediana de edad los 10-11 años, y quizás de aparición más precoz la R122H. Tampoco se han encontrado diferencias en la gravedad de la enfermedad entre las dos mutaciones más frecuentes (N29I o R122H del *PRSS1*).

Los datos actuales sugieren además una relación de la HPC con la aparición de cáncer pancreático (50 veces mayor que en población general; 20 veces mayor en pancreatitis alcohólica; hasta el 40% de los afectos de HPC a los 70 años), por lo que en estos pacientes debe recomendarse especialmente no fumar.

DIAGNÓSTICO

Además de los hallazgos clínicos, de los antecedentes personales y familiares que sugieren pancreatitis crónica familiar, dispondremos de:

- Test de función pancreática: tras el abandono de los test de función invasivos (test de secretina, pancreomicina, etc.) se han utilizado otros métodos no invasivos (quimotripsina fecal, elastasa fecal, pancreolaúril, etc.), todos ellos de baja sensibilidad para la detección de disfunciones pancreáticas menores o moderadas.
- Técnicas de imagen. Tampoco ninguna técnica de imagen es definitiva para el diagnóstico de la pancreatitis crónica en estadio precoz, mientras que en estadios avanzados se pueden detectar por múltiples técnicas los cambios típicos: calcificaciones, alteraciones ductales (radiografía abdominal, ERCP, RNM, TAC, ecografía, etc.).
- Diagnóstico genético (aunque existen otros métodos de menor sensibilidad): el patrón oro del diagnóstico es la secuenciación directa del ADN secuencial en ambas cadenas. La mayoría de los laboratorios secuencian inicialmente el exón 2 y el 3 del gen *PRSS1*, ya que son sólo en éstos donde se han descrito mutaciones, pero podrían describirse en un futuro mutaciones en el exón 1, 4 y 5 o en las regiones intrónicas o del promotor. El gen *SPINK1* también debería investigarse en ausencia de mutaciones en el *PRSS1* y, probablemente el *CFTR*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe descartarse la presencia de otras causas de pancreatitis crónica:

- Anomalías anatómicas: páncreas *divisum*, etc. En pacientes con PCH evolucionada se han descrito imágenes típicas de dilatación, quistes secundarios, estenosis, que no deben confundirse con la etiología de la enfermedad. Además de la ERCP, que evitaremos en fase de reagudización, puede ser útil la realización de una colangio-resonancia.
- Desórdenes metabólicos (también hereditarios): déficit de lipoproteína lipasa (hipertrigliceridemia, pancreatitis...), hiperlipemia tipo I, hipercalcemia familiar benigna (hipocalciúrica), hiperparatiroidismo hereditario.
- Traumatismo pancreático.
- Pancreatitis autoinmune.
- Fibrosis quística: recomendado realizar test del sudor y estudio de mutaciones.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Consumo de alcohol: en adolescentes, debe sospecharse incluso en edades precoces.

MANEJO TERAPÉUTICO

No se dispone de estudios randomizados prospectivos para aclarar los problemas en el tratamiento de la PCH, por lo que en general el tratamiento no difiere del de la pancreatitis crónica (tratamiento del dolor, maldigestión, diabetes, pseudoquistes, obstrucción biliar, obstrucción duodenal, cáncer pancreático):

- Debe recomendarse no consumir alcohol o tabaco.
- Se recomiendan comidas repetidas, en pequeñas cantidades, hipograsas, para limitar la estimulación pancreática. Por este motivo las enzimas pancreáticas se recomiendan habitualmente incluso antes de detectarse insuficiencia en los test no invasivos, a dosis bajas.
- El uso de antioxidantes ha sido ensayado con éxito y propuesto por algunos autores⁽¹¹⁾, aunque en grupos muy pequeños y no randomizados. Se ha recomendado sulfadenosil-metionina (800mg/día), Vit E (30 mg/día), Vit A (2.400 µg/día) y selenio (75 µg día).
- La cirugía debe ser individualizada. La pancreaticoyunostomía de Pueston-Partington se reserva habitualmente para casos con dolor crónico en presencia de dilatación persistente del conducto pancreático principal, ya que no ha mostrado eficacia en pacientes sin dilatación. Algunos autores refieren, sin embargo, una evidente mejoría en el control de los síntomas tras su realización, incluso en menores de 18 años, habiéndose sugerido que su realización precoz podría mejorar el curso de la enfermedad. No obstante, en la infancia esta indicación se retrasa, ante la posibilidad de regresión de los síntomas^(12,13). Una opción menos agresiva podría ser la dilatación y colocación precoz de un *stent* vía endoscópica.

PRONÓSTICO

Actualmente el pronóstico es impredecible, debido a la falta de estudios prospectivos, además de la gran variabili-

dad en la penetrancia y en el espectro clínico de los pacientes con PCH. En el año 2004, a los 50 años de vida el 37 % de los pacientes europeos tenían insuficiencia pancreática exocrina, el 47%, diabetes y un 17 % de los pacientes habían precisado una pancreatectomía (especialmente en pacientes femeninos o con la mutación N29I). Como se ha comentado, existe una mayor predisposición, documentada, para desarrollar un cáncer de páncreas, independientemente del genotipo, pero incluso en portadores sanos, por lo que se han propuesto programas de detección precoz de esta patología en pacientes y familiares de PCH.

CONSEJO GENÉTICO

Un adecuado consejo genético precisaría de un experto genetista, además de un adecuado estudio genético previo en un centro acreditado, ya que el uso de paneles básicos para mutaciones del *PRSSI* puede ser escaso para descartar la enfermedad. Además, probablemente convendría estudiar la coexistencia de otras mutaciones en el gen de la *CFTR* y en genes de baja penetrancia, como el *PSTI* y el *SPINK1*⁽¹⁴⁾.

DÉFICIT AISLADO DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

Se trata de cuadros de muy baja frecuencia y rara vez descritos en la literatura.

DEFICIENCIA AISLADA DE LIPASA

Descrita por primera vez en 1964 por Sheldon, produce esteatorrea grave en la infancia, o de aparición congénita, que no suele acompañarse sin embargo de desnutrición (o en rango leve) ni de fallo de medro. Aunque la lipasa pancreática sea la principal responsable de la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga en la luz intestinal, se sugiere que otros mecanismos compensadores llevan a cabo la lipólisis. En modelos animales, de hecho se comprueba cómo el efecto más llamativo de la deficiencia aislada de lipasa es la disminución de la absorción del colesterol de la dieta, más que la grasa en general, probablemente por estar esta enzima, de alguna manera, implicada en su absorción⁽¹⁵⁾. Se ha sugerido una herencia autonómica recesiva, estando el gen de la lipasa pancreática codificado en el cromosoma 10 q24-q26. Para el diagnóstico se precisa realizar un sondaje duodenal con determinación de lipasa. En ocasiones se asocia deficiencia de amilasa y tripsina⁽¹⁶⁾. El manejo consiste en la administración de enzimas pancreáticas.

DEFICIENCIA DE COLIPASA

Se trata de una pequeña proteína que actúa como cofactor encargado de minimizar los efectos inhibitorios de las sales biliares sobre la lipasa. Su déficit aislado no se asocia a desnutrición y sólo se ha comunicado en 2 hermanos de 5 y 6 años (Hildebrand, 1982).

DEFICIENCIA COMBINADA DE LIPASA-COLIPASA

Descrita sólo en dos ocasiones por Guisan en 1984 y Ligumsky en 1990, este último en dos hermanos de 15 y 16

años de origen árabe, no ha asociado a malnutrición, aunque sí a esteatorrea evidente y diarrea.

Algunos autores han llamado la atención sobre la disminución en la excreción de lipasa y colipasa en los estadios precoces de la instauración de una insuficiencia pancreática y la aparición de la esteatorrea⁽¹⁷⁾.

DEFICIENCIA DE AMILASA

Descrita por primera vez en 1951 por Löwe, aunque la causa más frecuente por debajo del año es fisiológica. Se han descrito casos en la literatura con ausencia total de secreción pancreática de amilasa, coincidentes en la misma familia⁽¹⁸⁾, sugiriéndose un mecanismo hereditario. No obstante, la transcripción del gen de la amilasa se ha visto experimentalmente influida por los niveles de manganeso, así como por el déficit de folatos. Su diagnóstico podría sugerirse por la ausencia en suero de la isoenzima pancreática de la amilasa.

DEFICIT DE TRIPSINÓGENO

EL déficit congénito ha sido descrito en media docena de ocasiones, con un cuadro de malabsorción grave. El gen del tripsinógeno se encuentra en el cromosoma 7, al igual que el gen mayoritariamente afectado en la pancreatitis crónica hereditaria. EL diagnóstico precisa descartar previamente el déficit de enterocinasa, ya que esta enzima activa el tripsinógeno.

El tratamiento consiste en la suplementación con enzimas proteolíticas.

En el diagnóstico diferencial de estas enfermedades debe considerarse el déficit de enterocinasa intestinal, ya que esta enzima es la responsable de la activación de tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y procarboxipeptidasa en tripsina, quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasa, por lo que su déficit deriva en la ausencia de proteasas. Para el diagnóstico se precisa el sondaje para extracción de fluido duodenal, que confirma la nula actividad de la tripsina, así como la biopsia yeyunal, en la que se confirma la baja actividad de la enterocinasa, con normalidad del estudio de disacaridasas. El tratamiento consiste de nuevo.

BIBLIOGRAFÍA

- Carbonell P, Glover G, Fernández JA, Ramírez M. [Hereditary pancreatitis caused by a new mutation in the trypsinogen gene. Report of a family. *Cir Esp*. 2006; 79(4): 252-4.
- Rosendahl J, Bödeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 1.
- Howes N, et al; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(3): 252-61.
- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952; 21(1): 54-63.
- Räty S, Piironen A, Babu M, Pelli H. Screening for human cationic trypsinogen (PRSS1) and trypsinogen inhibitor gene (SPINK1) mutations in a Finnish family with hereditary pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42(8): 1000-5.
- Sahin-Tóth M. Biochemical models of hereditary pancreatitis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35(2): 303-12, ix.
- Felderbauer P, Hoffmann P, Einwächter H, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol*. 2004; 4(1): 16.
- Király O, Boulling A, Witt H, Le Maréchal C. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Hum Mutat*. 2007; 28(5): 469-76.
- Masson E, Maréchal CL, Levy P, Chuzhanova N, et al. Co-inheritance of a novel deletion of the entire SPINK1 gene with a CFTR missense mutation (L997F) in a family with chronic pancreatitis. *Mol Genet Metab*. 2007; 92(1-2): 168-75.
- Uhlig HH, Galler A, Keim V. Regression of pancreatic diabetes in chronic hereditary pancreatitis. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1981-2.
- Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis*. 2001; 33(1): 58-62.
- Rümenapf G, Kamm M, Rupperecht H, Scheele J. Surgical management of hereditary pancreatitis: report of a case and presentation of a new family. *Pancreas*. 1994; 9(3): 398-9.
- DuBay D, Sandler A, Kimura K, Bishop W. The modified Puestow procedure for complicated hereditary pancreatitis in children. *J Pediatr Surg*. 2000; 35(2): 343-8.
- Ellis I. Genetic counseling for hereditary pancreatitis—the role of molecular genetics testing for the cationic trypsinogen gene, cystic fibrosis and serine protease inhibitor Kazal type 1. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33(4): 839-54.
- Huggins KW, Camarota LM, Howles PN. Pancreatic triglyceride lipase deficiency minimally affects dietary fat absorption but dramatically decreases dietary cholesterol absorption in mice. *J Biol Chem*. 2003; 278(44): 42899-905.
- Olivera Olmedo JE, Sánchez-Valverde Visus F, España Alonso A. Pancreatic lipase deficiency and linear IgA disease in childhood. *An Esp Pediatr*. 1996; 44(1): 73-5.
- Gaskin KJ, Durie PR, Lee L, Hill R, Forstner GG. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. *Gastroenterology*. 1984; 86(1): 1-7.
- Sjölund K, Häggmark A, Ihse I, Skude G, Kärnström U, Wikander M. Selective deficiency of pancreatic amylase. *Gut*. 1991; 32(5): 546-8.
- Database of genetic variants in patients with chronic pancreatitis. Universität Leipzig. En <http://www.uni-leipzig.de/pancreasmutation>. Consultado el 15/03/2008.
- Chang MC, Chang YT, Wei SC, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Su YN, Wong JM. Spectrum of mutations and variants/haplotypes of CFTR and genotype-phenotype correlation in idiopathic chronic pancreatitis and controls in Chinese by complete analysis. *Clin Genet*. 2007; 71(6): 530-9.

Hígado

3.4.1 Valoración de la función hepática

J. Maldonado Lozano

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de función hepática deben proveer información fiable que pueda ser utilizada para: a) detectar la presencia de enfermedad hepática; b) distinguir entre los distintos tipos de trastornos del hígado; c) estimar la gravedad de la lesión hepática; d) valoración pronóstica; y e) evaluar la respuesta terapéutica.

Desafortunadamente la prueba ideal no existe ya que ninguna prueba aislada es capaz de ofrecer una evaluación global de la función hepática. La realización y la valoración conjunta de varias pruebas, tales como bilirrubina en sangre y orina, fosfatasa alcalina, aminotransferasas, albúmina y tiempo de protrombina, mejora la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las hepatopatías.

Las denominadas pruebas de función hepática incluyen pruebas bioquímicas y pruebas dinámicas. Las pruebas bioquímicas (Tabla I), son útiles para el diagnóstico y el seguimiento de una hepatopatía, ya que pueden evaluar desde la gravedad de la necrosis hepatocelular o de la alteración de la función de síntesis del hígado, hasta la capacidad de éste para excretar los productos de degradación. Sin embargo, estas pruebas tienen sus limitaciones⁽¹⁾: a) falta de sensibilidad, ya que los resultados pueden ser normales en pacientes con enfermedades graves; b) falta de especificidad, ya que pueden estar alteradas en enfermedades no hepáticas; y c) en general se limitan a sugerir una categoría de afectación hepática (hepatocelular, colestásica), pero no un diagnóstico específico.

Aunque a menudo es posible reconocer el daño hepático, la mayoría de los casos hay que contar con la historia clínica y otros exámenes complementarios para llegar a determinar la etiología del mismo. A pesar de ello, distintos tipos de enfermedades hepáticas se suelen asociar con patrones determinados de anomalías bioquímicas y su reconocimiento es esencial para guiar la evaluación clínica posterior y la realización de exámenes complementarios: marcadores específicos de enfermedad, estudios por la imagen, biopsia hepática.

Las pruebas dinámicas sirven para evaluar la capacidad del hígado para realizar alguna de estas funciones: flujo sanguíneo hepático, función metabólica y función excretora.

Debido a que las pruebas bioquímicas se realizan con gran frecuencia en la práctica clínica, un problema habitual consiste en realizar una adecuada interpretación de los resultados obtenidos. Para ello, en primer lugar hay que tener en cuenta que el rango de normalidad para cualquier prueba de laboratorio se encuentra en el intervalo comprendido entre ± 2 desviaciones estándar en relación al valor medio obtenido a partir de una población sana de similares características. Según este criterio, hasta un 5 % de la población sana a la que se solicitan pruebas de función hepática presentan al menos un valor alterado (2,5% por encima y 2,5% por debajo del límite de las 2 desviaciones estándar), es decir, que el 2,5% de la población “normal” puede tener elevados los valores séricos de una determinada prueba hepática sin que exista enfermedad. Por otra parte, unos resultados normales no excluyen con total seguridad la existencia de patología hepática, como puede ocurrir en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. En segundo lugar, los parámetros incluidos en dichas pruebas no son órgano-específicos y pueden reflejar tanto patología hepática como patología a otros niveles. Finalmente, los laboratorios pueden utilizar distintas metodologías para una misma determinación analítica y, por tanto, los valores de normalidad pueden ser diferentes. Incluso utilizando el mismo método analítico los valores dados por distintos laboratorios pueden diferir, estimándose la variación media en 4-9 % para las aminotransferasas, 5-10 % para la fosfatasa alcalina, 5-10 % para la gammaglutamil transpeptidasa y 5-8 % para la bilirrubina⁽²⁾.

De todo lo expuesto se deduce que el significado de una prueba bioquímica anormal debe ser interpretado en el contexto de la situación clínica. Por tanto, una adecuada interpretación de los resultados de cualquier prueba de función hepática debe ir siempre precedida de una rigurosa historia clínica en la que se recojan los síntomas y signos que presenta el paciente, potenciales factores de riesgo, existencia de enfermedades concomitantes y consumo de tóxicos, fármacos o productos de herboristeria, y sin olvidar que potencialmente puede ser un error de laboratorio.

TABLA I. Pruebas bioquímica de función hepática.

Prueba	Significación clínica
Alaninoaminotransferasa	Lesión o necrosis hepatocelular
Aspartatoaminotransferasa	Lesión o necrosis hepatocelular
Lactatodeshidrogenasa	Lesión hepatocelular
Bilirrubina en suero	Colestasis, trastorno de la captación o conjugación, obstrucción biliar, exceso de producción, lesión hepatocelular
Fosfatasa alcalina	Colestasis, obstrucción biliar
Gammaglutamil-transpeptidasa	Colestasis, enfermedad infiltrativa, obstrucción biliar
5'-nucleotidasa	Colestasis, obstrucción biliar
Ácidos biliares	Colestasis, obstrucción biliar
Albumina	Función sintética
Tiempo de protrombina	Función sintética

PRUEBAS BIOQUÍMICAS HEPÁTICAS

Marcadores de lesión hepatocelular

Aminotransferasas

Las aminotransferasas (transaminasas), aspartato aminotransferasa o AST (GOT) y alanina aminotransferasa o ALT (GPT), son indicadores sensibles para evaluar la integridad de los hepatocitos, ya que los procesos que provocan necrosis o lesión de los mismos están asociados con un aumento de la concentración de dichas enzimas en la sangre. La AST se encuentra como enzima mitocondrial y citosólica en los hepatocitos, pero también se encuentra en riñón, músculo esquelético, corazón, páncreas, células sanguíneas y cerebro, por lo que la necrosis de cualquiera de estos tejidos puede producir la elevación sérica de esta enzima. La ALT se encuentra principalmente en el citosol del hepatocito y su elevación es más específica de daño hepático, si bien su especificidad no es absoluta ya que puede estar elevada en enfermedades miopáticas.

La lesión de la membrana del hepatocito conlleva aumento de la permeabilidad y favorece el paso de las enzimas a la sangre en mayores cantidades, sin que necesariamente se tenga que producir necrosis. Así pues, no existe una relación directa entre el grado de lesión hepática celular y el valor de las aminotransferasas en suero y, por tanto, su elevación absoluta no tiene una relación directa con la evolución de la enfermedad. El grado de elevación de las aminotransferasas séricas proporciona cierta información acerca de la naturaleza de la hepatopatía y, sin que exista una definición uniforme, se puede clasificar como leve si la elevación es menos de 5 veces sobre el límite de referencia, moderada si se encuentra entre 5 y 10 veces sobre el límite de referencia, o grave si es superior a 10 veces sobre el límite de referencia⁽³⁾. En las tablas II y III se recogen las principales etiologías de una elevación de aminotransferasas leve o muy marcada, respectivamente. Una elevación intermedia se puede observar en los distintos procesos que se incluyen en ambas tablas y es de menor utilidad para el diagnóstico diferencial.

TABLA II. Etiología hepática de una elevación de aminotransferasas < 5 veces sobre la normalidad.

Con predominio de ALT

- Hepatitis viral crónica
- Hepatitis viral aguda
- Esteatosis hepática
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Hemocromatosis
- Hepatitis por fármacos, tóxicos o productos herbáceos
- Hepatitis autoinmune
- Deficiencia de α 1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad celíaca
- Porfiria cutánea tarda
- Metabolopatías congénitas
- Enfermedades sistémicas con afectación hepática (infecciones, hemopatías malignas, conectivopatías, amiloidosis, insuficiencia cardíaca congestiva)

Con predominio de AST

- Hepatitis alcohólica
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Cirrosis
- Hepatocarcinoma

La relación AST/ALT proporciona cierta información diagnóstica, y salvo excepciones, es poco útil para distinguir los distintos trastornos hepatobiliares. En la mayor parte de los casos de lesión hepática aguda, la relación es igual o menor a 1. Así, en la hepatitis vírica el nivel de ALT suele exceder al de AST. Se estima que aproximadamente el 1-2 % de la población española se encuentra infectada por el virus de la hepatitis C y entre el 0,1-2 % son portadores del virus de la hepatitis B⁽⁴⁾, en ambos casos es frecuente que exista un predominio de la ALT sobre la AST. El alto riesgo de transmisión de estos virus durante la gestación o el parto es un factor a tener en cuenta en la investigación de una elevación de aminotransferasas en el lactante. No hay que olvidar que, además de los medicamentos, drogas y tóxicos, algunas preparaciones a base de hierbas, utilizadas como medicina alternativa, también causan esta elevación con predominio de ALT⁽¹⁾, e incluso pueden ser la causa de fallo hepático.

En el adulto, una relación AST/ALT mayor de 2 con AST menor de 300 UI/L es sugestiva de hepatitis alcohólica⁽⁵⁾ y se ha propuesto como índice para distinguirla de la esteatohepatitis no alcohólica (índice menor de 1), ya que ambas entidades pueden ser indistinguibles desde el punto de vista histológico⁽³⁾. Sin embargo, un cociente AST/ALT superior a dos también se ha descrito en algunos casos de esteatohepatitis no alcohólica⁽⁴⁾, en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C en estadio cirrótico y en la cirrosis de cualquier etiología⁽⁶⁾. Un valor de la relación AST/ALT mayor de 3 sugiere cirrosis biliar primaria en pacientes con cirrosis o hipertensión portal⁽⁷⁾, y un valor mayor de 4 es compatible con una hepatitis de Wilson fulminante⁽⁶⁾. También se ha descrito que un valor superior a 1

TABLA III. Etiología hepática de una elevación de aminotransferasas > 15 veces sobre la normalidad.

- Hepatitis viral aguda
- Necrosis hepática por fármacos o toxinas
- Hepatitis isquémica
- Hepatitis autoinmune
- Hepatitis de células gigantes
- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de Reye
- Obstrucción aguda del tracto biliar extrahepático
- Síndrome de Budd-Chiari agudo
- Trombosis de la arteria hepática
- Ligadura quirúrgica de la arteria hepática

en los pacientes con fibrosis o cirrosis avanzada tiene un buen valor predictivo⁽⁸⁾. Existen datos que establecen que los niveles de ALT tienen unas buenas sensibilidad y especificidad para predecir el sustrato histológico.

Otras pruebas hepáticas de necrosis celular

Se han estudiado otras enzimas buscando más especificidad y sensibilidad que las aminotransferasas para detectar hepatopatías, tales como glutamato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y sorbitol deshidrogenasa. Ninguna de ellas ha resultado más útil que las aminotransferasas, por lo que raramente se emplean en la práctica clínica, si bien la LDH puede tener utilidad en determinadas patologías. En la hepatitis isquémica suele encontrarse una elevación muy importante, aunque transitoria, de la concentración sérica de LDH (ALT/LDH menor de 1)⁽⁷⁾ y el aumento mantenido de la LDH, junto con el de la fosfatasa alcalina, sugiere compromiso maligno del hígado⁽⁶⁾.

Marcadores de colestasis

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina es el nombre que se le da a un conjunto de isoenzimas que catalizan la hidrólisis de un gran número de ésteres de fosfatos orgánicos y que se encuentran en diversos tejidos: hueso, riñón, placenta (en el primer trimestre de gestación), intestino y células sanguíneas. En la práctica, la mayoría de las elevaciones séricas de la fosfatasa alcalina se deben a alteraciones óseas o hepáticas, pero las personas con los grupos sanguíneos O y B pueden tener un nivel sérico de fosfatasa alcalina elevado⁽⁶⁾, en particular después de una comida rica en grasas, incluso se han descrito en determinadas familias elevaciones no marcadas a expensas de la fosfatasa alcalina intestinal⁽⁴⁾. En los niños, la actividad de la fosfatasa alcalina está elevada debido al crecimiento óseo y no tiene por qué indicar enfermedad hepatobiliar.

Por tanto, ante un valor elevado de la fosfatasa alcalina será necesario evaluar el origen de la misma y determinar la concentración sérica en muestras tomadas en ayunas. El método más sensible y específico es la separación de las isoenzimas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida.

TABLA IV. Causas hepáticas de la elevación de la fosfatasa alcalina.

- Atresia de vías biliares
- Obstrucción del conducto biliar (cálculos, estenosis)
- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Fármacos
- Enfermedades infiltrativas del hígado
- Metástasis hepáticas
- Hepatitis
- Neoplasias de las vías biliares
- Síndrome del conducto biliar evanescente
- Colestasis recurrente benigna
- Colestasis extrahepática
- Vasculitis hepáticas

Si no estuviese disponible este método específico, la determinación de otras enzimas hepáticas, como la 5'-nucleotidasa o la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), va a permitir dilucidar el origen de la fosfatasa alcalina, ya que su elevación indicará origen hepático.

La fosfatasa alcalina hepática está presente en el dominio apical de la membrana plasmática del hepatocito y en el dominio luminal del epitelio del conducto hepático. Una concentración sérica elevada de fosfatasa alcalina puede atribuirse a su liberación por parte de los hepatocitos dañados o a su inducción por procesos que provocan daño en el epitelio de las vías biliares. La fosfatasa alcalina puede estar elevada en la colestasis: término genérico que representa una alteración del flujo biliar y se caracteriza por mayor elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina o bilirrubina conjugada que de aminotransferasas, de causa tanto extrahepática como intrahepática, en las enfermedades infiltrativas del hígado y en las enfermedades que causan obstrucción del sistema biliar (Tabla IV). La fosfatasa alcalina elevada sin hiperbilirrubinemia sugiere la presencia de una lesión ocupante de espacio, infiltración del parénquima hepático o enfermedad biliar focal. Debido a la vida media sérica de la fosfatasa alcalina (alrededor de 7 días, 3 días para la isoenzima hepática) la concentración sérica puede mantenerse elevada durante varios días después de la resolución de la obstrucción biliar.

Los valores altos de fosfatasa alcalina (más de 5 veces lo normal) apoyan el diagnóstico de obstrucción y concentraciones normales virtualmente excluyen este diagnóstico. En los lactantes con concentraciones séricas muy elevadas hay que considerar el diagnóstico de atresia congénita de vías biliares intrahepáticas. Este aumento es mucho menor en atresia extrahepática. También un nivel alto de fosfatasa alcalina es resultado de enfermedades infiltrativas hepáticas, como abscesos, tuberculosis, infección por hongos, sarcoidosis, amiloidosis y enfermedades malignas. Los incrementos menos importantes de la actividad de la fosfatasa alcalina (hasta 3 veces el valor normal) se consideran inespecíficos y pueden observarse en todos los tipos de trastornos hepáticos o enfermedades sistémicas que afecten al hígado. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, principal

mente colitis ulcerosa, una elevación de la fosfatasa alcalina puede sugerir la presencia de colangitis esclerosante primaria⁽⁹⁾. Los valores elevados de fosfatasa alcalina en pacientes con cáncer podría ser indicio de metástasis hepáticas u óseas, pero en el linfoma de Hodgking o en el carcinoma de células renales se encuentra una concentración elevada de fosfatasa alcalina sin anomalías evidentes de hígado o hueso⁽³⁾. Otras entidades en las que se puede encontrar una elevación de la fosfatasa alcalina son hipotiroidismo, anemia perniciosa, déficit de cinc, metaplasia mieloide, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones intraabdominales y osteomielitis. Por el contrario, se encuentran valores bajos en la enfermedad de Wilson complicada con hepatitis fulminante o hemólisis.

*Gamma*glutamyl transpeptidasa (GGT)

Enzima microsómica, de 7-10 días de vida media, que procede del epitelio biliar y de la membrana canicular de los hepatocitos, aunque se puede encontrar en otros tejidos como riñón, bazo, páncreas, corazón, pulmón y cerebro. Esta enzima no se encuentra en cantidades apreciables en el hueso, por lo que es útil para confirmar el origen hepático de la fosfatasa alcalina elevada. La elevación en suero de los valores de GGT se suele asociar con obstrucción o inflamación de las células epiteliales de los conductos biliares.

La elevación de la fosfatasa alcalina sin elevación de GGT es característica de la colestasis intrahepática recurrente benigna y de la enfermedad de Byler. Los niveles de GGT pueden estar elevados respecto del valor de referencia en pacientes con hígado graso no alcohólico y en la hepatitis crónica C⁽⁷⁾. Es más, un incremento de GGT en pacientes con hepatitis crónica se asocia con daño del conducto biliar y fibrosis. Fármacos como la warfarina y los anticomiciales, así como el alcohol, pueden estimular la síntesis de GGT.

5'-nucleotidasa

Además del hígado, se encuentra en distintos tejidos como intestino, corazón, cerebro, vasos sanguíneos y páncreas. Por esta razón, un valor alto en suero no es exclusivo de daño hepático pero, a diferencia de la fosfatasa alcalina, es normal en embarazadas y en personas con enfermedades óseas. Posee una sensibilidad parecida a la fosfatasa alcalina para detectar obstrucción biliar, infiltración hepática y colestasis, posiblemente porque se localizan al mismo nivel subcelular en los hepatocitos, pero tiene la ventaja de ser más específica. Un aumento de la fosfatasa alcalina concomitante con un incremento de la 5'-nucleotidasa sugiere origen hepático. Sin embargo, un valor normal asociado a una elevación de la fosfatasa alcalina no descarta el origen hepático⁽¹⁰⁾.

Bilirrubina

La bilirrubina, un producto del catabolismo de la hemoglobina dentro del sistema reticuloendotelial, es excretada del organismo fundamentalmente a través de la bilis. El pigmento que se forma es liposoluble y casi insoluble en agua (bilirrubina no conjugada o indirecta), de modo que se une a la albúmina para poder ser transportada en la sangre hasta el hígado en forma de complejo bilirrubina-albúmina.

Dicho complejo, al entrar en los sinusoides hepáticos, se separa y la bilirrubina es captada por los hepatocitos. Una vez dentro del hepatocito se vuelve soluble en agua al unirse con dos moléculas de ácido glucurónico por acción de la enzima uridín-difosfoglucoronil-transferasa (bilirrubina conjugada o directa) y se excreta hacia el canalículo biliar y el duodeno. La llamada bilirrubina delta es la bilirrubina conjugada unida de forma estrecha a la albúmina mediante enlaces covalentes y tiene su importancia clínica, ya que su velocidad de aclaramiento se parece a la vida media de la albúmina en lugar de a la corta vida media de la bilirrubina. Esto explica que algunos pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada no tengan bilirrubinuria en la fase de recuperación de la enfermedad y que los niveles séricos de bilirrubina disminuyan más lentamente de lo esperado en pacientes que parecen recuperarse bien⁽¹⁰⁾. Este lento declinar no guarda relación con el estado real del hígado.

Un valor elevado de la bilirrubina en el suero puede ser consecuencia de: a) producción excesiva; b) alteración de la captación, conjugación o excreción; y c) regurgitación de la bilirrubina desde los hepatocitos o conductos biliares lesionados. La hiperbilirrubinemia total no es un indicador sensible de disfunción hepática y casi nunca resulta útil para especificar la causa de la ictericia en un paciente concreto. La separación en componentes conjugado y no conjugado es esencial para detectar trastornos caracterizados por cursar con hiperbilirrubinemia de uno u otro tipo (Tablas V y VI), si bien en la mayoría de las enfermedades hepáticas se suelen elevar ambas fracciones de la bilirrubina.

Las enfermedades que producen hiperbilirrubinemia no conjugada (fracción de bilirrubina indirecta superior al 85% de la bilirrubina total) se dividen en: a) aquellas relacionadas con una producción excesiva de bilirrubina y con algunos trastornos infecciosos, hormonales y metabólicos⁽¹¹⁾, y b) enfermedades por alteración en la conjugación de la bilirrubina. La hiperbilirrubinemia conjugada (fracción de bilirrubina directa superior al 20% de la bilirrubina total) casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. Cuando la cifra de bilirrubina directa es superior al 50% hay indicios de obstrucción extrahepática en lugar de enfermedad hepatocelular, pero si el valor es menor del 40% puede ser indicativo de daño celular (como ocurre en la hepatitis de origen viral, tóxico o autoinmune, y en las lesiones por isquemia) y no de obstrucción extrahepática.

Solamente la bilirrubina conjugada o directa aparece en la orina, ya que la no conjugada está estrechamente unida a la albúmina y no se elimina por el riñón. La presencia de bilirrubinuria implica la existencia de enfermedad hepática. Se puede detectar la bilirrubina en orina incluso cuando la bilirrubinemia es normal y el paciente aún no tiene ictericia, por lo que la bilirrubinuria se puede considerar como un índice precoz de lesión hepatocelular o colestasis, puesto que la presencia de bilirrubina en orina puede preceder a su aumento en suero. Por el contrario, la bilirrubinuria puede desaparecer antes de que se normalicen los niveles séricos de bilirrubina conjugada, ya que puede estar ligada a la albúmina y no filtrarse por el riñón.

TABLA V. Causas de hiperbilirrubinemia no conjugada.

- Ictericia por leche materna
- Sepsis neonatal
- Enfermedades hemolíticas
- Policitemia
- Reabsorción de grandes hematomas
- Síndrome de Gilbert
- Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 y tipo 2
- Eritropoyesis ineficaz
- Hipotiroidismo congénito
- Hipopituitarismo congénito
- Hipoglucemia neonatal
- Metabolopatías congénitas
- Aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina
- Insuficiencia cardíaca
- Obstrucción intestinal
- Enfermedad de Hirschprung
- Microcolon

Ácidos biliares en suero

Los ácidos biliares son aniones orgánicos sintetizados exclusivamente en el hígado a partir del colesterol, por lo que su cuantificación en plasma puede ser de utilidad para valorar el grado de disfunción hepática y permite medir la reserva funcional hepática. La concentración de ácidos biliares en sangre depende del flujo hepático de sangre, de la captación hepática, de la secreción de ácidos biliares, de la absorción intestinal y de la circulación portosistémica. Por ello, aunque esta prueba se ha propuesto como un marcador sensible de disfunción hepática, es inespecífica y no hay evidencias concluyentes que indiquen ventajas sobre las pruebas bioquímicas convencionales. Concentraciones elevadas de ácidos biliares se observan en hepatopatías por colestasis, hepatitis viral, cirrosis o colangitis esclerosante, pero son normales en los síndromes de Gilbert y de Dubin-Johnson.

La relación ácido cólico/ ácido quenodesoxicólico se ha propuesto como un sistema para mejorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba, pero existe un notable solapamiento entre los valores encontrados en controles sanos y en pacientes afectados de distintas hepatopatías⁽¹⁰⁾. En personas normales, esta relación es de 0,5 a 1, se reduce a 0,1-0,58 en casos de cirrosis, hepatopatías crónicas y rechazo agudo de trasplante hepático, y aumenta a 0,96-3,6 en casos de obstrucción de las vías biliares⁽³⁾.

Marcadores de la función de síntesis hepática

Albumina

Cuantitativamente es la proteína plasmática más importante y se sintetiza exclusivamente en el hígado, y es un indicador usual de función hepática. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos crónicos del parénquima hepático y, por lo común, refleja descenso de la síntesis de albúmina secundaria a la existencia de una lesión hepática grave. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en los cuales la síntesis de albúmina puede ser normal o incluso estar elevada, pero los valores plasmáticos son bajos a causa del

TABLA VI. Causas de hiperbilirrubinemia conjugada.

- Quiste de colédoco
- Enfermedad poliquística
- Síndrome de Caroli
- Estenosis de los conductos biliares
- Síndrome de bilis espesa
- Síndrome del tapón biliar
- Atresia e hipoplasia biliar extrahepática
- Hipoplasia biliar intrahepática sindrómica (síndrome de Alagille)
- Hipoplasia biliar intrahepática no sindrómica
- Síndrome del conducto biliar evanescente
- Colestasis familiar recurrente benigna
- Colestasis intrahepática familiar progresiva tipos I (enfermedad de Byler), II y III
- Otros síndromes colestásicos familiares
- Errores innatos en el metabolismo de los ácidos biliares
- Colecistitis aguda
- Litiasis biliar
- Hydrops de vesícula biliar
- Colangitis infecciosa
- Colangitis esclerosante primaria
- Hepatitis infecciosa
- Hepatitis neonatal idiopática
- Cirrosis
- Síndrome de Zellweger

mayor volumen de distribución. Sin embargo, la concentración sérica de esta proteína no es un indicador fiable de la síntesis proteica, ya que su disminución puede ser el resultado de factores extrahepáticos, como malnutrición proteica, integridad vascular, catabolismo, factores hormonales y pérdida por la orina o las heces. Además, como la albúmina tiene un tiempo de vida media largo (20 días) no es un buen indicador de disfunción hepática en las hepatopatías agudas⁽¹²⁾. A pesar de sus limitaciones, el nivel sérico de albúmina se relaciona de forma directa con el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Una concentración de la albúmina sérica menor de 3 g/dL, una vez excluidas las pérdidas, carencias exógenas, o ambas, indica insuficiencia hepatocelular. Por lo regular, la albúmina es normal en hepatitis y colestasis.

Amoníaco

Es el principal derivado del metabolismo de los aminoácidos y de la acción de las bacterias intestinales sobre las proteínas de la dieta. El hígado elimina su efecto tóxico al utilizarlo para la síntesis de urea que será excreta por el riñón. En las enfermedades hepáticas, típicamente el aumento de amonio es un signo de fallo hepático. Altas concentraciones sanguíneas se encuentran en las deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, en las acidemias orgánicas, en las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, en los trastornos del metabolismo del piruvato, como consecuencia del tratamiento con ácido valproico, en los cortocircuitos porto-sistémicos y en las alteraciones graves del parénquima hepático. Incrementos moderados de amonio en plasma se encuentran en pacientes con hepatitis crónica, en proporción a la extensión de la enfermedad.

La acumulación de amoníaco está asociada a disfunción cerebral y puede ser la causa de encefalopatía hepática. El uso de la monitorización de este producto metabólico en pacientes con encefalopatía es controvertido, ya que existen datos contradictorios respecto a la existencia de correlación entre la concentración en sangre del mismo y el grado de encefalopatía⁽²⁾. También hay poca correlación entre el amoníaco en sangre y la función hepática, ya que puede estar elevado incluso con una función hepática normal o casi normal (hipertensión portal, cortocircuitos portosistémicos).

Tiempo de protrombina

El hígado tiene una función importante en la hemostasia, ya que diversos factores de coagulación son sintetizados por dicho órgano. El tiempo de protrombina depende de los factores de la coagulación II, V, VII, IX, X, todos de síntesis hepática. Las alteraciones en la coagulación ocurren cuando empeora en forma sustancial la capacidad del hígado para sintetizar estos factores. En la enfermedad hepatocelular aguda o crónica puede servir como indicador pronóstico del riesgo de hemorragia en pacientes con fallo hepático, si bien existen datos que indican que el tiempo de protrombina no es bueno para predecir el pronóstico de la enfermedad⁽¹³⁾. La monitorización de la generación de trombina o la tromboelastografía pueden ambos ser tests más apropiados para valorar el riesgo de sangrado en el enfermo hepático.

El tiempo de protrombina prolongado no es específico de las hepatopatías y el diagnóstico diferencial abarca: la deficiencia de vitamina K (la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X son dependientes de esta vitamina), la administración de fármacos que afectan al complejo protrombina, las coagulopatías por consumo, las deficiencias congénitas de factores de coagulación y la enfermedad hepática. Habitualmente se mide la concentración del factor VII para distinguir entre la coagulación intravascular diseminada y la enfermedad hepática.

Si el origen de la alteración del tiempo de protrombina es un déficit de vitamina K secundario a malabsorción por un proceso colestásico, esteatorrea, o cuando se toman antibióticos que alteran la microflora intestinal, se corrige en 24-48 horas tras la administración parenteral de vitamina K, lo que no ocurre si el origen de la alteración de la prueba está en una enfermedad hepatocelular. Por otra parte, un tiempo de protrombina muy elevado hace pensar en una mayor posibilidad de insuficiencia hepática fulminante en la enfermedad hepatocelular aguda. En los pacientes con daño hepatocelular, un tiempo de protrombina patológico, sobre todo si se prolonga más de 4-5 segundos por encima del control y no responde a la administración parenteral de vitamina K, suele indicar una lesión extensa del parénquima y mal pronóstico a largo plazo.

PRUEBAS CUANTITATIVAS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Debido a las limitaciones de las pruebas bioquímicas del hígado, se han desarrollado otras pruebas más sensibles y cuantitativas para evaluar la capacidad del hígado de reali-

zar determinadas funciones metabólicas. Consisten en administrar un compuesto, cuyo metabolito puede medirse en el suero, en la saliva, en la orina o en el aire espirado. En general, este tipo de pruebas se utiliza poco en la práctica clínica, ya que requieren equipos de laboratorio especiales y su costo es elevado, además de ser más invasivas y molestas que las pruebas bioquímicas convencionales. Algunas de estas pruebas pueden producir reacciones sistémicas graves, motivo por el cual han sido abandonadas, como es el caso del aclaramiento de bromosulfaleína, o son muy poco utilizadas, como es el caso del aclaramiento del verde de indocianina. Por otro lado, no está claro que sean superiores a los sistemas de puntuación basados en los parámetros convencionales de laboratorio para predecir la supervivencia o las complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente.

Aclaramiento del verde de indocianina

El verde de indocianina, cuyos niveles séricos pueden medirse por espectrofotometría de absorción atómica, es un colorante que se administra por vía intravenosa, es exclusivamente eliminado por el hígado a través de la bilis y no tiene circulación enterohepática importante. Fisiológicamente, este colorante aparece conjugado en la bilis a partir de los 8 minutos tras su inyección y su eliminación de la sangre depende del flujo sanguíneo hepático, de la función celular del parénquima y de la excreción biliar. La eliminación puede ser expresada como vida media, aclaramiento sanguíneo o tasa de depuración plasmática (porcentaje/minuto), pudiendo ser medida esta última de forma no invasiva a través de un sistema transcutáneo⁽¹⁴⁾. La proporción de verde de indocianina retenido es inversamente proporcional a la función hepática.

La cinética de eliminación del verde de indocianina ha demostrado ser de particular valor en la cirugía hepática ya que permite determinar apropiadamente la extensión de la resección. La tasa de depuración sanguínea es proporcional al volumen celular del parénquima hepático valorado por tomografía computarizada⁽¹⁵⁾. Se ha demostrado que una tasa inferior al 9%/min indica fallo hepático y se puede tomar como punto de corte para no realizar cirugía⁽¹⁶⁾. Igualmente, puede ser de utilidad en el trasplante hepático, ya que un valor por debajo de 15%/min se ha asociado con un alto porcentaje de disfunción del trasplante⁽¹³⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta prueba, no sólo es un marcador de función hepatocelular, sino que también lo es de flujo sanguíneo y que cambios en corto plazo probablemente reflejan cambios en el flujo sanguíneo más que de la función hepatocelular. De hecho, la tasa de depuración sanguínea del verde de indocianina como marcador de la función celular del hígado ha sido cuestionada recientemente⁽¹⁷⁾. Así pues, un descenso en la tasa puede ser causada tanto por una reducción en el flujo sanguíneo del hígado como por una reducción de la función del parénquima, o de ambas.

Aclaramiento de galactosa

El aclaramiento de galactosa se ha empleado para medir la masa hepática funcional. La eliminación de la galactosa

procedente de la sangre depende de la rápida fosforilización por la galactocinasa en los hepatocitos. Se mide el metabolismo de la galactosa después de su administración intravenosa en muestras seriadas de sangre colectadas entre 20 y 60 minutos después de la inyección intravenosa. Los resultados se corrigen en función de la excreción urinaria de galactosa.

Los pacientes con alteraciones hepatocelulares crónicas presentan una reducción en la tasa de eliminación de la galactosa, mientras que prácticamente no se altera en los pacientes con obstrucción biliar. No está claro si esta prueba contribuye de forma significativa a aumentar la sensibilidad de las pruebas convencionales de función hepática, tales como la determinación de los niveles séricos de albúmina o bilirrubina.

Aclareamiento de cafeína

Fisiológicamente, la cafeína es degradada por el hígado a sus metabolitos paraxantina, teobromina y teofilina. La relación en sangre metabolitos/cafeína se ha propuesto para evaluar la disfunción hepática, en muestras tomadas a las 4, 8 y 12 horas tras la administración oral de cafeína⁽¹⁸⁾. También se puede medir la cafeína y sus metabolitos en muestras de saliva y en orina de 24 horas, que tiene la ventaja de que la muestra se puede recoger de forma no invasiva. Los resultados que se obtienen con esta prueba son parecidos a los de la prueba del aliento con aminopirina, pero con la ventaja de que el paciente no queda expuesto a la radiactividad. La cimetidina y el consumo de tabaco pueden alterar la prueba, ya que producen un aumento de la tasa de eliminación de la cafeína.

Formación de monoetilglicinexilidida (MEGX)

MEGX es un metabolito de la lidocaína y se mide en muestras de sangre tomadas a los 15, 30 y 60 minutos después de la administración intravenosa de una dosis subterapéutica de lidocaína. En consecuencia, la formación de MEGX es un marcador del flujo sanguíneo hepático y de la actividad metabólica del hígado. Existen datos que sugieren que la formación de MEGX puede ser utilizada como una prueba fiable de función hepática y para predecir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad hepática crónica.

Cuando comenzaron los trasplantes hepáticos se pusieron muchas esperanzas en esta prueba como una forma eficaz de determinar la reserva hepática y establecer cuál era el momento más oportuno para realizar el trasplante. El test MEGX demostró ser útil como un método a tiempo real para valorar cuantitativamente la función hepática pre y postransplante⁽¹⁹⁾, si bien se puede ver alterado por las condiciones clínicas extrahepáticas. Sin embargo, el rápido aumento que se ha producido en la demanda de donantes y la introducción de los sistemas de puntuación basados en el Modelo para las hepatopatías en fase terminal, ha hecho que la prueba de formación de MEGX pierda importancia en la práctica clínica, excepto en aquellos casos en los que se está considerando la posibilidad de realizar una resección hepática o una derivación portosistémica.

Prueba del aliento con aminopirina

El carbono radiactivo de la aminopirina marcada es metabolizado y convertido en CO₂ y expulsado en el aire espirado. Se mide la radiactividad en el aire espirado a intervalos de 30 minutos durante 4 horas tras la administración oral de la metil-aminopirina marcada con carbono radiactivo, si bien una única determinación a los 60 ó 120 minutos es más cómoda para los pacientes y aporta una buena información⁽¹⁰⁾. Esta prueba es una de las más frecuentemente utilizadas para explorar la actividad de la enzima P-450 microsomal hepática y para investigar la función hepatocelular, si bien hay que tener en cuenta que algunos factores como la dieta, la deficiencia de folatos y el uso de otros fármacos, puede modificar el resultado de esta prueba. Una disminución de la masa microsómica hepática conlleva una disminución en la tasa de eliminación de la aminopirina y, por tanto, con una menor tasa de eliminación de CO₂ radiactivo en el aire espirado. La utilidad clínica de esta prueba reside en la capacidad para medir la masa microsomal residual funcional hepática, así como proveer información útil para establecer el pronóstico o para predecir las respuesta al tratamiento en ciertas enfermedades hepáticas⁽²⁰⁾, pero no debe ser considerada una prueba de *screening* porque diferentes hepatopatías pueden dar resultados similares.

Los resultados de esta prueba se correlacionan con otros marcadores de la función hepática, tales como los niveles séricos de bilirrubina y el tiempo de protrombina, y parece una medida tan sensible como las aminotransferasas para detectar lesiones hepatocelulares y más sensible que la bilirrubina sérica, el tiempo de protrombina o la albúmina. Así, esta prueba puede resultar más específica para la detección de la gravedad histológica en la hepatitis crónica que las pruebas de función hepática convencionales⁽¹⁰⁾, y aporta resultados patológicos con más frecuencia en las lesiones hepatocelulares que en las obstructivas.

Otras pruebas respiratorias

Otros fármacos marcados que se han estudiado mucho incluyen la fenilalanina, la metacetina y la galactosa. Las pruebas realizadas con las dos primeras aportan una información similar a la obtenida con aminopirina.

La prueba respiratoria con galactosa, cuyo metabolismo se produce por una vía diferente del sistema del citocromo P-450, determina que se produzcan menos variaciones metabólicas secundarias a interacciones farmacológicas o polimorfismos genéticos. Los estudios han demostrado que los resultados de la prueba respiratoria con galactosa se correlacionan bien con la capacidad de eliminación de galactosa, se alteran en las fases iniciales de la infección por virus de la hepatitis C y se correlacionan con el grado de fibrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry test. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1367-1384.
2. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, COF RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance

- characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000; 46: 2027-2049.
3. Méndez-Sánchez N, Aguilar C, Guevara L, Uribe M. Pruebas de funcionamiento hepático. En: Méndez-Sánchez N, Uribe M, eds. *Gastroenterología.* México: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p.429-438.
 4. Moreno A, González L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna (Madrid).* 2007; 24: 38-46.
 5. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio aspartate aminotransferase to alanino aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1018-22.
 6. Davern TJ, Schar Schmidt BF. Pruebas bioquímicas hepáticas. En: Sleisenger MH, Friedman LS, Feldman M, *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* 7ª ed. Tomo 2. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p.1300-1313.
 7. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005; 172: 367-79.
 8. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006; 15: 149-59.
 9. Ponsioen CI, Tytgat GN. Primary sclerosing colangitis: a clinical review. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 515-23
 10. Pratt DS, Kaplan MM. Valoración hepática: pruebas de laboratorio. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Hígado.* 9ª ed. Madrid: Marbán; 2007. p.219-252.
 11. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Seminars in Neonatology.* 2003; 8: 337-46.
 12. Collier J, Bassendine M. How to respond to abnormal liver function tests. *Clin Med.* 2002; 2: 406-9.
 13. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 141-8.
 14. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13: 207-14.
 15. Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res.* 2000; 92: 222-7.
 16. Ohwada S, Kawate S, Hamada K, Yamada T, Sunose Y, Tsutsumi H, et al. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2006; 93: 339-46.
 17. Sther A, Ploner F, Traeger K, Theisen M, Zuelke C, Rademacher P, et al. Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med.* 2005; 31: 19-22.
 18. Jodynys-Liebert J, Flieger J, Matuszewska A, Juszczyk J. Serum metabolite/caffeine ratios as a test for liver function. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 338-47.
 19. Tanaka E, Inomata S, Yasuhara H. The clinical important of conventional and quantitative liver function tests in liver transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2000; 25: 411-9.
 20. Armuzzi A, Candelli M, Zocco A, Andreoli A, de Lorenzo A, Nista EC, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1977-96.

3.4.2 Colestasis del recién nacido y del lactante

G. Muñoz-Bartolo, E. Frauca

GENERALIDADES

El término colestasis define aquella situación en la que existe una alteración del flujo biliar con la consiguiente retención y paso a sangre de componentes de la bilis: bilirrubina directa, sales biliares, colesterol, etc., que condiciona un cuadro clínico característico de coluria, hipo-acolia, prurito... y bioquímico con aumento de GGT, fosfatasa alcalina, colesterol.

Se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina ya conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular y/o a una alteración del flujo biliar, secundario a afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática. En cualquiera de las dos situaciones el acúmulo intrahepatocitario de bilirrubina conjugada resultante permite el paso de esta a sangre y la consiguiente hiperbilirrubinemia conjugada. Como consecuencia se desarrolla un síndrome clínico común de ictericia, y decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria que motiva la consulta médica.

El término “colestasis del lactante” surge de una doble realidad. Por un lado la colestasis es la forma común de la expresión clínica de la mayoría de enfermedades hepáticas que debutan en las primeras semanas o meses de vida y, por otro durante este período de tiempo se da un cierto grado de colestasis “fisiológica”, como resultado de la inmadurez de los procesos de conjugación de sales biliares y de la secreción biliar, así como de la ineficaz captación de ácidos biliares por los hepatocitos, con el consiguiente aumento en sangre y reducción del *pool* circulante de sales biliares. Esta inmadurez justifica que las enfermedades hepáticas que inciden en esta edad desencadenen ictericia, como principal manifestación clínica, y que patologías extrahepáticas de suficiente gravedad, como *shock* o sepsis, puedan ir acompañadas de una colestasis en el recién nacido o lactante mientras que no sería así en niños mayores.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones la ictericia colestática puede solaparse en el tiempo con una ictericia fisiológica del recién nacido, por lo que en todo recién nacido con ictericia prolongada de más de 15 días, se debe descartar una colestasis mediante la determinación de la cifra de bilirrubina directa,

Se define la hiperbilirrubinemia directa cuando la cifra de bilirrubina conjugada en plasma es superior a 2 mg/dl, o bien supone más del 20% de la cifra total de bilirrubina. Esta situación siempre es consecuencia de una enfermedad hepatobiliar. Es muy importante señalar que la gravedad de la ictericia conjugada la determinan la gravedad de la lesión

hepática y de sus consecuencias (insuficiencia o fallo hepático, hipertensión portal, encefalopatía, etc.).

La incidencia de colestasis neonatal se estima entre 1/2500 y 1/5000 recién nacidos. Se han descrito numerosas posibles causas de colestasis en el lactante (Tabla I). De forma general la causa más frecuente en niños con patología neonatal importante sería la inmadurez hepática asociada a diferentes causas, como cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral etc.

En el recién nacido o lactante sin patología neonatal las causas más frecuentes son en primer lugar la atresia biliar extrahepática, en segundo lugar el déficit de alfa-1-antitripsina, seguida del síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

Un análisis de 1.086 niños con hiperbilirrubinemia directa, referidos consecutivamente durante veinte años (1970-1990) al hospital King's College, reflejó que un 34,7% tenían una atresia biliar, 30,5%, hepatitis neonatal idiopática, 17,4%, un déficit de alfa-1-antitripsina, 8,7%, otras hepatitis, 5,6% un síndrome de Alagille y 3,1%, un quiste de colédoco⁽¹⁾.

La reciente identificación y definición de nuevas enfermedades, como son los diferentes tipos de colestasis familiares, hace que en la actualidad el análisis de la frecuencia relativa de las distintas causas de colestasis, reduzca la frecuencia de casos definidos con términos poco concretos (idiopáticos, hepatitis neonatal, etc.), en favor del incremento de la incidencia de dichas entidades recientemente definidas⁽²⁾.

Es conveniente revisar en este punto el concepto de “hepatitis neonatal”. Durante mucho tiempo este término se ha utilizado para englobar todas aquellas causas de colestasis en un lactante, diferentes de la atresia biliar extra hepática. El hecho común a todas ellas era una similitud en las lesiones histológicas hepáticas encontradas, con pérdida de la arquitectura lobulillar a expensas del parénquima, con relativa preservación de los espacios portales, la presencia de células gigantes con varios hepatocitos balonizados con fusión de sus membranas y transformación nuclear, focos de hematopoyesis extramedular y un variable grado de colestasis. Hoy se piensa que estas lesiones son la forma común de respuesta del hígado neonatal inmaduro ante diferentes insultos, por lo que dicho término de “hepatitis neonatal” sólo sería vigente para los casos en los que no ha podido demostrarse ninguna de las causas de colestasis neonatal hoy conocidas (hepatitis neonatal idiopática) o cuando se trata de una hepatitis infecciosa con agente causante conocido.

El diagnóstico diferencial (Tabla I) de las distintas entidades puede ser complicado debido a que a menudo se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos. Se aconseja el ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido, pues es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con posibilidad de tratamiento específico como la atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, errores innatos metabolismo de ácidos biliares.... Por otra parte será también importante iniciar medidas para prevenir y tratar las consecuencias médicas y nutricionales del cuadro colestatico (Tabla II).

En general, aunque alguna de las causas de colestasis del lactante sean susceptibles de tratamiento eficaz, debe considerarse que no son procesos benignos, ya que la mayoría causan disfunción hepática crónica con alteración de la calidad de vida y/o necesidad de trasplante hepático.

De todas las causas posibles de colestasis en un recién nacido o lactante, en este capítulo se van a desarrollar las más frecuentes, cuya causa es fundamentalmente de origen hepático o que no van a ser revisadas en otros capítulos de este tratado.

COLESTASIS ASOCIADA A PATOLOGÍA NEONATAL GRAVE

Es la causa de colestasis más frecuente en niños con patología neonatal importante por lo que se da fundamentalmente en un ámbito hospitalario. Habitualmente existe relación entre la gravedad de la patología asociada y el grado de disfunción hepática. En general tienen buen pronóstico. La base del tratamiento de este tipo de colestasis es el de la causa desencadenante.

Colestasis por inmadurez hepática (prematuridad)

Es un hecho frecuente el desarrollo de colestasis entre los recién nacidos de bajo peso o prematuros. Este grupo de niños presentan una predisposición a desarrollar colestasis con una disminución del *pool* de sales biliares, debida tanto a una reducción en la síntesis como a una circulación entero-hepática disminuida, respecto a los niños nacidos a término.

Generalmente tiene una causa multifactorial por inmadurez hepática, hipoxia, necesidad de nutrición parenteral con escasos o nulos aportes enterales, infección, etc. En una serie de 62 niños prematuros con nutrición parenteral la incidencia de colestasis en los que presentaron peso al nacimiento por debajo de 1.000 gramos fue de un 50%, frente a un 7% en los de peso por encima de 1.500 gramos⁽³⁾. Esta situación fue confirmada en otra serie más reciente en la que la mayor incidencia de colestasis la presentaron el grupo de recién nacidos con menos de 34 semanas de gestación y menos de 2 kg al nacimiento⁽⁴⁾.

La buena evolución del cuadro colestatico, en paralelo a la resolución de sus factores precipitantes, confirma el diagnóstico. En una serie de 81 niños, con colestasis asociada a algún factor de distrés neonatal, la duración media de la ictericia fue de 3,5 meses y normalizaron la función hepática con una media de 10 meses de vida; las biopsias practicadas mostraron fibrosis portal y lobulillar moderadas, con presencia

TABLA I. Causas de colestasis del recién nacido o lactante.

1. Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)
2. Secundarias a afectaciones graves neonatales acompañadas de hipoxia o hipoperfusión (anoxia, cardiopatía, *shock*, etc.).
3. Secundarias a infecciones bacterianas (sepsis urinaria) por acción directa colestatica de toxinas bacterianas (más en Gram negativos) o por comprometer la infección directamente el hígado y/ o la vía biliar (hydrops vesicular, colecistitis)
4. Secundaria a fracaso intestinal y nutrición parenteral.
5. Secundaria a obstrucción biliar debida a "bilis espesa"-litiásis (nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización u otra causa, fibrosis quística, dieta absoluta prolongada)
6. Secundaria a trastornos hormonales (panhipopituitarismo, hipotiroidismo)
7. Cromosomopatías: trisomías 21, 18 y 22
8. Malformaciones de vía biliar: quistes de colédoco
9. Perforación espontánea de vía biliar
10. Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, TBC, listeria
11. Hepatopatía por infección viral postnatal
 - *Coxsackie, Echo, Adenovirus*, varicela, CMV, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6.
 - Los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, salvo fallo hepático por VHB: hepatitis B (>45 días de edad), hepatitis C (disfunción pero no colestasis), hepatitis A (síntoma: diarrea, no clínica hepática generalmente).
12. Hepatopatía por trastorno intrínseco (idiopático, genético)
 - Atresia biliar extrahepática: idiopática
 - Síndrome de Alagille: escasez ductal sindrómica
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
 - CIFP1: defecto de FIC1: alt. transporte aminofosfolípidos (mutación cromosoma 18q21-22)
 - CIFP2: defecto BSEP: alt. transporte de ac. biliar (mutación cromosoma 2q24)
 - CIFP3: defecto MDR3: alt. transporte fosfatidilcolina (mutación cromosoma 7q21)
 - Error innato de metabolismo de ácido biliar: ausencia de síntesis de ác. biliar primario:
 - Deficiencia de 3βhidroxiΔ5C27-esteroide dehidrogenasa/ isomerasa
 - Deficiencia Δ4-3-oxosteroide 5βreductasa
 - Deficiencia enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico
 - Deficiencia de oxysterol 7 alfa-hidroxilasa
 - Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
 - Síndrome de escasez ductal no sindrómica
 - Colangitis esclerosante neonatal
 - Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagaens (colestasis noruega con linfedema), colestasis de grupos étnicos definidos (indios americanos, esquimales)
 - Deficiencia de alfa1antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Enf. de Niemann-Pick (colestasis neonatal en tipos A y C)
 - Otras enfermedades metabólicas o idiopáticas (colestasis no es el síntoma guía principal sino fallo hepático): tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a fructosa, hemocromatosis neonatal, enf. de Wolman, defectos de beta-oxidación de ácidos grasos, linfocitosis hemofagocítica.

TABLA II. Tratamiento de sosten en colestasis.

Suplementos	
-	Vitaminas liposolubles (control mediante niveles séricos) Vitamina K: 5-10 mg oral o parenteral/semana Vitamina E: 75-100 mg/día oral o 0,2-0,5 mg/kg/día parenteralmente. Vitamina D ₃ : 1.200-5.000 UI/día. v. oral Vitamina A: desde 5.000 a 15.000/semana v. oral
-	Vitaminas hidrosolubles: 1-2 veces las recomendaciones para la edad
-	Minerales: Calcio 25-100 mg/kg/día (máx 1 g) Fósforo (si hay déficit): 25-50 m/kg/día (máx. 500 mg)
Niveles séricos deseados: Vit D 25-OH14-30 ng/ml Vit E: 7-15 microg/ml (ratio VitE/lípidos: > 0,6 mg/g) Vit A: 0,3-0,6 microg/ml (cociente Vit A/RBP: 0,8-1,2)	
Alimentación	
-	Dieta hipercalórica, 120-150% de lo normal para edad.
-	Fórmula láctea: hidrolizado de caseína.
-	Grasa: Restringida y con aceite MCT (1-2 cc/kg/día)
-	Hidratos de carbono: dextrinomaltosa 3-5% en < de 3 meses después cereal dextrinado al 10%. Suplementos con enzimas pancreáticas.
Tratamiento del prurito	
-	Fenobarbital: 3-5 mg/kg/día repartido en 3 tomas
-	Resincolesteramina: 0,5-1 g/kg/día (máx 8-12 g/día)
-	Acido Ursodeoxicólico: 15-20 mg/kg/día
-	Excepcionalmente: diálisis con albúmina (MARS)

de células gigantes multinucleadas y focos de hematopoyesis. En los niños en que se repitió la biopsia en el seguimiento, las lesiones previas habían mejorado o desaparecido⁽⁵⁾.

En cualquier caso, si la resolución de los mismos no se acompaña de una evolución favorable del cuadro colestásico, es preciso descartar otras causas posibles de colestasis, distintas de la propia inmadurez, asociada a alguno de los posibles factores precipitantes anteriormente expuestos. En este sentido la atresia biliar no suele presentarse en niños prematuros, hasta que éstos alcanzan una edad gestacional corregida a término, o pesan más de 2 kg. Por este motivo no es posible descartarla con anterioridad, y esto debe hacerse cuando presenten un cuadro clínico sugestivo de colestasis con acolia, más allá del mes o dos meses de edad gestacional corregida.

Colestasis asociada a nutrición parenteral y fracaso intestinal

El desarrollo de colestasis es una complicación frecuente en aquellos niños con fracaso intestinal (transitorio o permanente) y necesidad de nutrición parenteral (NPT). La incidencia se estima, según diferentes series, entre 40-60% de aquellos que requieren NPT prolongada. Se han confirmado factores de riesgo como son la prematuridad, el inicio del fracaso intestinal en los primeros meses de vida, los escasos

o nulos aportes enterales, la situación de intestino corto como causa del fallo intestinal, en especial si existe resección del íleon terminal con pérdida de la válvula ileocecal, la repetición de episodios infecciosos, o la prolongada utilización de NPT.

Se considera como más probable una etiología multifactorial, que combina factores derivados de la propia situación de fracaso intestinal, interrupción de la circulación enterohepática, sobrecrecimiento y traslocación bacteriana, o sepsis por catéter central, con otros derivados de la propia nutrición parenteral como el inadecuado diseño de la misma con exceso de hidratos de carbono o de lípidos, con aporte excesivo de ácidos grasos de cadena larga o de fitosteroles, déficit de taurina, cisteína o colina, toxicidad por manganeso, etc⁽⁶⁾.

Desde el punto de vista clínico el cuadro es el de una colestasis con ictericia, hiperbilirrubinemia directa y discreto aumento de transaminasas y GGT, que se inicia tras un periodo variable de tiempo en situación de fracaso intestinal, en dependencia del número de factores de riesgo presentes en cada caso. Si esta situación se mantiene la evolución de la enfermedad hepática es hacia una cirrosis biliar con desarrollo de hipertensión portal, y/o hiperesplenismo y, de forma tardía, insuficiencia hepática. Es frecuente la formación de barro o cálculos biliares.

Histológicamente en estadios iniciales la biopsia revela colestasis con proliferación ductular, inflamación portal aguda o crónica, retención de bilis en el canalículo o intrahepatocitaria y una fosfolipidosis sinusoidal. Si persiste a medio o largo plazo el fallo intestinal, se desarrolla una fibrosis portal progresiva con imágenes de fibrosis en puentes y en último término nódulos de cirrosis.

El tratamiento más efectivo, en aquellos pacientes en los que sea posible, es la suspensión de la NPT y consiguiente cambio a nutrición enteral u oral. En aquellos pacientes no susceptibles de tolerar una nutrición enteral completa, el tratamiento debe combinar la estimulación del eje entero-biliar (leche materna, enteral semi-elemental, triglicéridos de cadena larga, análogos de la colecistoquinina) y la adaptación de la parenteral, ciclada tan pronto sea posible, con aporte de glucosa limitado a menos de 15 g/día, aporte de N₂ de 300-400 mg/kg/día con 100-120 kcal no proteicas/kg/día, los aportes de lípidos deben ser inferiores a 2-2,5 g/kg, representando un 10-30% calorías no proteicas, y el uso de fórmulas pediátricas adaptadas de aminoácidos / taurina. El tratamiento médico asociado comprende el uso de ácido ursodesoxicólico (30 mg/kg/día), el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano (metronidazol, trimetoprim) si existe sospecha del mismo, así como un metuculoso manejo de catéteres centrales.

En aquellos casos en los que pueda conseguirse una adaptación intestinal, con suspensión de la parenteral antes de desarrollar lesiones histológicas hepáticas graves, el pronóstico es muy bueno con normalización clínica y analítica en la mayoría de los casos. Por el contrario, en los casos con evolución a formas avanzadas de enfermedad hepática con fibrosis grave o cirrosis, el único tratamiento posible es el trasplante, bien con injerto hepático aislado si se ha conseguido la adaptación intestinal, o injerto hepato-intestinal si ésta no

ha sido posible. Como tercera posibilidad evolutiva, en aquellos casos en los que se considera que no existe ninguna o muy escasa probabilidad de adaptación intestinal y no han desarrollado todavía lesiones hepáticas graves, serían subsidiarios de trasplante intestinal aislado.

Déficit hormonales

El panhipopituitarismo, cualquiera que sea su origen hipotalámico o hipofisario, cursa en una 30-70% de casos con colestasis, a la que se añaden las consecuencias características del déficit hormonal, destacando entre ellas la hipogluceemia grave o el hipogenitalismo en el caso de los niños. Es frecuente el hallazgo de alteraciones de la línea media como la displasia septo-óptica o alteraciones faciales. El diagnóstico viene dado por las pruebas funcionales hormonales. Los hallazgos habituales en la biopsia hepática son la hepatitis de células gigantes y colestasis. Con el tratamiento hormonal sustitutivo (esteroides, hormona tiroidea y hormona de crecimiento) presentan buena evolución, si este se inicia antes del desarrollo de lesiones hepáticas más graves. El hipotiroidismo puede asociar una hiperbilirrubinemia indirecta o un cuadro de colestasis. El diagnóstico y tratamiento son los de la enfermedad de base.

Colestasis de causa infecciosa

Diferentes agentes infecciosos adquiridos a través de la placenta, durante el parto o en período neonatal, pueden asociar un cuadro de colestasis a los síntomas y signos característicos de la infección. El diagnóstico y tratamiento se basan en los propios de cada uno de los distintos tipos de infección y el pronóstico de la lesión hepática dependerá de la evolución de la misma. Histológicamente presentan habitualmente las lesiones características de una hepatitis neonatal asociadas a signos más específicos (p. ej. CMV).

Dentro de las infecciones bacterianas sistémicas, las más frecuentes son las causadas por gérmenes gram negativos. El mecanismo de lesión hepática se considera mediado por endotoxinas circulantes, capaces por sí mismas de reducir el flujo biliar, por la invasión directa de los hepatocitos o células de Kupffer o a consecuencia de la fiebre o hipoxia que puedan generar. Como agentes individuales son los *Esch. Coli* los más frecuentes y, aunque infrecuentes, son de señalar las infecciones por *Lysteria monocytogenes* por su habitual repercusión hepática. En ocasiones una colestasis asociada a otra sintomatología con rechazo de las tomas, vómitos, letargia, es la expresión de una infección urinaria por gram negativos. Debe descartarse la galactosemia en todo lactante con colestasis e infección por gram negativos, sin que se conozca el vínculo exacto entre ambas entidades.

Son muchas las infecciones virales que pueden causar lesión hepática, como la infección connatal (TORCH) o infección neonatal (herpes simple, citomegalovirus, adenovirus, enterovirus). En muchos de los casos en el contexto de afectación multisistémica. La alteración hepática puede variar, desde una colestasis leve o hepato-esplenomegalia, a formas más graves con desarrollo de fallo hepático, como en el caso de algunas infecciones por herpes simple. En el caso de virus

de carácter hepatotropo, o virus de hepatitis, se ha descrito hepatitis colestática por VHB, a partir de los 45 días de vida en hijos de madres con hepatitis crónica por virus B y anti-HBe positivo.

ATRESIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Epidemiología

La atresia biliar extrahepática (AVBHE) es la primera causa de hepatopatía en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en la edad pediátrica⁽⁷⁾. La incidencia oscila entre 1 de cada 8.000 recién nacidos vivos en Japón⁽⁸⁾ y 1 de cada 18.000 en Europa⁽⁹⁾.

Formas anatómicas y clínicas

La AVBHE es un proceso inflamatorio de etiología desconocida que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática, así como con lesión del parénquima hepático con inflamación y fibrosis de la vía biliar intrahepática. Se distinguen tres formas anatómicas⁽¹⁰⁾, la más frecuente (80% de los casos) es la forma completa o tipo 3, con afectación de toda la vía biliar extrahepática; la tipo 2 (13%) afecta al hepático común y la tipo 1 (7%), al colédoco. Ocasionalmente pueden existir quistes distales o proximales al conducto obliterado.

Se reconocen dos fenotipos clínicos⁽⁷⁾, posiblemente con dos mecanismos patogénicos diferentes, la forma embrionaria o sindrómica y la forma perinatal o adquirida. La forma embrionaria o sindrómica supone el 10-20% de los casos y se caracteriza por la asociación de una o varias anomalías congénitas, fundamentalmente malformaciones esplénicas (poliesplenia), malrotación intestinal, cardiopatía, anomalías vasculares (porta preduodenal, interrupción de vena cava inferior) y *situs inversus*. El mecanismo patogénico implicado parece ser una alteración en la morfogénesis. Esta forma debuta precozmente, sin intervalo libre de ictericia y condiciona un peor pronóstico. La forma perinatal o adquirida es la más frecuente (80-90% de los casos); el recién nacido sano desarrolla ictericia en las primeras semanas de vida, pudiendo existir un intervalo libre de ictericia. Esta forma sería el resultado de un insulto perinatal que conduciría al desarrollo de obstrucción.

Patogenia

La patogenia de la atresia biliar es multifactorial⁽¹¹⁾, clásicamente se ha descrito la participación de varios mecanismos como los defectos de la morfogénesis del árbol biliar o de la circulación fetal, factores ambientales (tóxicos o virales), inmunológicos y genéticos. La enfermedad no es hereditaria (herencia mendeliana clásica). En los últimos años se ha avanzado en la investigación, reconociéndose mecanismos patogénicos diferenciados para la forma embrionaria o sindrómica y la perinatal.

Forma embrionaria⁽⁷⁾

En esta forma la asociación de malformaciones y de *situs inversus* apoya un defecto en la morfogénesis como mecanismo patogénico, que condicionaría una alteración en la

remodelación de la placa ductal. En el control de la morfogénesis están implicados diferentes genes. Se han descrito, en pacientes con forma embrionaria, la existencia de anomalías en genes que regulan el desarrollo de la vía biliar⁽⁷⁾ (gen JAG 1 y los genes de las queratinas 8 y 18), sobre expresión de genes reguladores⁽¹¹⁾: *insulin-like growth factor 2* (IGF2), *paternally expressed gene 3* (PEG3), *paternally expressed gene 10* (PEG10), *maternally expressed gene 3* (MEG3), *imprinted in Prader-Willi syndrome gene* (IPW), así como la presencia de anomalías en genes de la lateralidad⁽⁷⁾, los factores de transcripción ZIC3 y CFC y del gen *inversin*, sólo demostrado en modelos animales.

Forma perinatal o adquirida

El mecanismo patogénico⁽¹²⁾ más aceptado es que la agresión al epitelio biliar por un agente tóxico o viral desencadena una respuesta inmune y autoinmune por expresión de nuevos antígenos en el epitelio biliar, que conduce a la obliteración de la luz de la vía biliar extrahepática por inflamación y fibrosis, y al daño progresivo del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. Entre los agentes virales⁽¹²⁾ implicados destacan el reovirus 3, el rotavirus y el citomegalovirus. La reproducción de modelos de atresia biliar tras inoculación de reovirus y rotavirus, en ratones recién nacidos, avala su papel en la patogenia de la enfermedad.

El infiltrado inflamatorio^(7,12) presente en el espacio periductal y en el epitelio ductal está formado por linfocitos CD4+, CD8+ y macrófagos. Estudios moleculares han demostrado una expresión aumentada de genes proinflamatorios (11), como el gen del interferón-gamma, genes del complejo mayor de histocompatibilidad II, gen de osteopontina, genes de interleucinas y sus receptores, como IL-2, factor de necrosis tumoral alfa, que contribuirían a la obstrucción inflamatoria. El interferón-gamma juega un importante papel en el tropismo de linfocitos al conducto biliar y en la obstrucción inflamatoria de la luz ductal. Además de esta red molecular relacionada con el interferón-gamma, se activaría la cascada del complemento y de apoptosis favoreciendo el proceso obstructivo, existe sobreexpresión de genes disparadores (granzymes A y B) y conductores (caspasas) de la apoptosis.

El modelo propuesto^(7,13) actualmente es que la infección viral del epitelio biliar lesiona sus células; las partículas virales son fagocitadas por macrófagos o células dendríticas y presentadas a células T *naïve* en los ganglios linfáticos locales, donde se produce proliferación de linfocitos T CD4+ mediada por IL-2. Estos CD4+ activados viajan al conducto biliar y al hígado promoviendo la estimulación de macrófagos inducida por IFN-gamma y la activación de linfocitos T CD8+. Los macrófagos liberan TNF alfa y óxido nítrico, los CD8+ liberan granzyme y perforina; todo ello conduce al daño del epitelio biliar por mecanismos de apoptosis y necrosis.

Al mismo tiempo, nuevos antígenos de la superficie del epitelio biliar, previamente secuestrados o alterados, son liberados tras el insulto viral o tóxico, y en presencia de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad adecuadas, son fagocitados por macrófagos y células dendríticas

cas y presentados a células autorreactivas T, causando más activación de la cascada inmune mediada por células T y progresiva destrucción del epitelio biliar. Algunos estudios han encontrado expresión aberrante de HLA-DR y de ICAM-1 en el epitelio biliar de pacientes con atresia y asociación de atresia biliar con HLA-B12 y A9-B5 y A 28-B35. Los colangiocitos y las células del endotelio vascular aumentan la expresión de moléculas de adhesión y secretan quimiocinas que reclutan neutrófilos y macrófagos al conducto biliar dañado; estas células, a través de la liberación de mediadores solubles, activan y reclutan miofibroblastos y fibroblastos que son responsables de la fibrosis de los conductos biliares dañados⁽¹⁴⁾. Recientemente algunos grupos⁽¹⁵⁾ han propuesto mecanismos de microquimerismo materno en la patogénesis de la atresia, la presencia de material inmune materno en hígado fetal, árbol biliar y hepatocitos induciría una respuesta inmune que implicaría a los colangiocitos del “huésped”, conduciendo a su rechazo y destrucción.

Clínica

El cuadro clínico típico es de un recién nacido sano, con fenotipo y peso normales, que desarrolla ictericia y acolia, que puede ser progresiva, siendo las deposiciones iniciales hipocólicas en los primeros quince días de vida. La acolia persiste después de recibir tratamiento con fenobarbital. En la exploración se detecta hepatomegalia firme y evolutivamente, por lo general a partir del mes de vida, esplenomegalia por hipertensión portal. Desde el punto de vista bioquímico, cursa con elevación de bilirrubina total y directa, elevación moderada de transaminasas con inversión (AST > ALT) y aumento de GGT, generalmente superior a 300 UI/l, sin signos de insuficiencia hepática con coagulación normal, en fases iniciales.

Diagnóstico

El diagnóstico se debe sospechar ante un cuadro clínico sugestivo con analítica compatible. Es muy importante la comprobación de la acolia por el médico, ya que a menudo los padres refieren las deposiciones acólicas como normales. El objetivo es el diagnóstico precoz, antes de los 45 días, porque influye en el pronóstico. No existe ninguna prueba complementaria aislada que conduzca al diagnóstico de forma precisa^(7,16).

La ecografía se debe realizar siempre, con el fin de descartar anomalías asociadas (esplénicas, vasculares, alteraciones del *situs*) u otras causas de colestasis como el quiste de colédoco. Los hallazgos ecográficos del “signo del cordón triangular” y la ausencia o reducido tamaño de la vesícula, sugieren pero no confirman el diagnóstico de atresia biliar. La gammagrafía hepatobiliar con ⁹⁹Tc (HIDA) con control a las 24 horas y tras 3-5 días de administración de fenobarbital (5 mg/kg/día) muestra captación del radiotrazador por el hígado sin excreción a intestino; la prueba tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de atresia pero baja especificidad, debido a que otros procesos colestásicos pueden cursar con ausencia de eliminación del trazador. Si hay excreción

en el HIDA, en general se descarta AVBEH, salvo que se realice en una fase inicial del proceso en el que no exista obstrucción completa⁽¹⁶⁾.

La fiabilidad diagnóstica de la colangio-RMN está en evaluación, los resultados iniciales son prometedores, con el inconveniente, que precisa sedación. En algunos países, como Japón, se utiliza la colangiografía retrógrada endoscópica, pero se requiere personal y material adecuados. La biopsia hepática⁽¹⁶⁾ tiene una alta sensibilidad (99%) y buena especificidad (92%) para el diagnóstico de atresia. Es el método más preciso pero, debido al carácter progresivo y dinámico de la enfermedad, en fases precoces puede no ser muy valorable. Los datos más característicos son proliferación ductal, fibrosis portal, colestasis, trombos biliares; en un pequeño porcentaje se objetiva transformación gigantocelular; otras causas de colestasis pueden expresarse de igual forma en la biopsia.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante la exploración quirúrgica, por laparotomía o laparoscopia, comprobando la ausencia de vía biliar o si existe vesícula biliar remanente, y mediante la colangiografía intraoperatoria que documenta la ausencia de paso de contraste en sentido proximal hacia el hígado, o distal hacia duodeno⁽⁷⁾.

Es importante recordar que el diagnóstico precoz influye en el pronóstico de la enfermedad, y que la corrección quirúrgica debería realizarse antes de los 2 meses de edad. Por ello, ante un paciente colestásico con acolia, con exploración y analítica compatibles con atresia y próximo a los 2 meses de edad, no se debe demorar la exploración quirúrgica tratando de aproximarse al diagnóstico, mediante la realización de las pruebas complementarias antes descritas, sino que es conveniente referirlo precozmente a un centro con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el tratamiento médico y nutricional habitual de la colestasis, el tratamiento quirúrgico hepato-porto-entero anastomosis de Kasai y el trasplante hepático⁽¹⁷⁾. La supervivencia actual de la enfermedad es del 90%, el 80% de los pacientes requerirán un trasplante hepático a lo largo de su evolución y el 50% lo necesitarán por debajo de los 2 años de edad⁽¹⁸⁾.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento inicial de la atresia es quirúrgico. La hepato-porto-entero anastomosis de Kasai consiste en la creación de una vía biliar extrahepática artificial, mediante la anastomosis término-lateral de un asa yeyunal en Y Roux a la placa ductal, tras la búsqueda de conductos intrahepáticos permeables en el hilio. La edad óptima para la cirugía es inferior a los 2 meses. No existe un límite de edad máximo bien definido que contraindique su realización, aunque la mayoría de los equipos la desaconsejan por encima de los 100 días⁽¹⁷⁾. La presencia de hepatopatía avanzada con insuficiencia hepática o ascitis es una clara causa de contraindicación. En estos casos el trasplante hepático es el tratamiento de elección.

Sin cirugía la historia natural de la enfermedad es el fallecimiento precoz con una supervivencia a los 2 años del 3%. El objetivo de la porto-entero anastomosis es el restablecimiento del flujo biliar pero la lesión del parénquima no se corrige. La evaluación de los resultados se hace en función de la supervivencia del paciente con hígado propio y en función de la desaparición de la ictericia. Tras la cirugía el 50-60% de los pacientes restablecen flujo biliar evolucionando a desaparición de la ictericia y de la acolia; el 30% no restablecen flujo biliar, permaneciendo con el mismo grado de ictericia y con acolia; el 20% restante restablecen parcialmente flujo biliar, experimentando disminución de la ictericia pero sin desaparición.

Todos los pacientes, independientemente del resultado del Kasai, desarrollarán enfermedad hepática en mayor o menor grado por la presencia de lesión en el parénquima⁽¹⁸⁾. Los pacientes que no restablecen flujo tras la cirugía tienen una evolución mala, semejante a la evolución natural de la enfermedad sin cirugía, con desarrollo precoz de insuficiencia hepática y fallecimiento en el primer año, si no reciben trasplante hepático. Los pacientes que restablecen flujo completamente tienen un curso más favorable, con desarrollo lento de hipertensión portal, pudiendo alcanzar la adolescencia o juventud con buena calidad de vida; a los 14 años de edad sobreviven con su hígado nativo el 35% de estos pacientes. La evolución de los niños con restablecimiento parcial de flujo es intermedia entre los dos grupos anteriores, pero generalmente requieren trasplante en los primeros años de la vida. Recientemente el estudio multicéntrico americano⁽¹⁸⁾ identifica la cifra de bilirrubina sérica total a los 3 meses del Kasai como marcador bioquímico del pronóstico; así la supervivencia con hígado nativo a los 2 años es significativamente superior en el grupo de pacientes con bilirrubina inferior a 2 mg/dl, que en el grupo con bilirrubina superior a 6 mg/dl (84% vs 16%). Por tanto la indicación de trasplante ha de ser precoz en aquellos pacientes con bilirrubina superior a 6 mg/dl a los 3 meses de la cirugía.

La supervivencia actuarial a los 2 años con hígado propio tras la cirugía es semejante en las series publicadas más recientemente en Europa y Estados Unidos, oscila entre el 51%⁽⁹⁾ y el 55,7%⁽¹⁸⁾. La supervivencia actuarial a los 4 años en series europeas^(7,9,19) varía entre el 42% y el 51%, siendo superior en la serie japonesa (59,7% a los 5 años). La supervivencia actuarial con hígado propio a los 10 años en Japón⁽²⁰⁾ es del 53-54%, frente al 34-35% europeo, estas diferencias desaparecen a los 20 años de edad, con una supervivencia actuarial con hígado nativo de sólo el 14%.

Factores que influyen en el pronóstico de la porto-entero anastomosis

Se pueden clasificar en factores no modificables, que son dependientes de la enfermedad o del paciente, y en factores modificables relacionados con el manejo de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

Los factores no modificables, asociados a un peor pronóstico, son la coexistencia de malformaciones esplénicas⁽¹⁸⁾, la forma anatómica completa de atresia, los ductos biliares en *porta hepatitis* con diámetro menor de 150 μ (controvertido) y el grado de fibrosis.

Los factores modificables, que inciden en el pronóstico, son la edad del paciente en el momento de la cirugía, la experiencia del equipo quirúrgico y el manejo médico postoperatorio. La mayoría de los estudios refieren peor pronóstico si la cirugía se realiza por encima de los 2 meses de edad; recientemente estudios en Japón sugieren mejor pronóstico para los intervenidos por debajo de los 30 días de edad⁽²⁰⁾. La media de edad del Kasai es de 2 meses en la mayoría de los países. El abordaje para conseguir la reducción de esta edad incluye diversas estrategias orientadas al diagnóstico precoz de la atresia biliar, de ellas la más importante es el seguimiento de la recomendación de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, consistente en realizar control clínico a todos los recién nacidos a las 2 semanas de vida y analítica con bilirrubina total y directa, a los neonatos que continúen ictericos a dicha edad, con el fin de identificar precozmente a los lactantes colestásicos⁽¹⁶⁾. Otras estrategias de cribado son las tarjetas de colores de las deposiciones, entregadas a los padres para detectar acolia, que han demostrado ser eficaces en Japón y Taiwan⁽⁷⁾, con disminución de la edad de la porto-entero anastomosis; la determinación de bilirrubina directa, con sangre líquida (no sangre seca), obtenida del talón entre el 6-10 ° días de vida parece prometedora^(7,17).

El factor modificable con mayor influencia en el pronóstico es la experiencia del centro quirúrgico^(9,17). Es recomendable referir sin dilación a los pacientes colestásicos, en los que se han excluido causas de colestasis secundaria, a un centro con experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la atresia biliar extrahepática. El análisis de los resultados de la porto-entero anastomosis, tras la centralización de los casos de atresia biliar de Inglaterra y Gales en tres centros con gran experiencia de Inglaterra entre 1999 y 2002, mostró mejor supervivencia actuarial a los 4 años que en la serie antigua no centralizada (años 1993-1995) de los casos de Reino Unido e Irlanda, 51% vs 30%; igualmente se refleja un ligero incremento de la supervivencia actual a los 4 años (89% vs 85%)⁽⁹⁾. Otros estudios también han demostrado que la experiencia del centro quirúrgico sigue siendo el factor modificable que más influye en el pronóstico de la enfermedad^(7,19).

Tratamiento médico post quirúrgico

El manejo médico posterior a la cirugía sigue siendo muy heterogéneo, sin que por el momento se haya podido alcanzar consenso, acerca del régimen de tratamiento óptimo tras la intervención. En la serie multicéntrica americana se objetivó que, a pesar de este manejo heterogéneo en los diversos centros americanos y en el resto del mundo, no había diferencias significativas en los resultados en términos de supervivencia con hígado nativo⁽¹⁸⁾.

Todos los grupos insisten en la necesidad de un correcto soporte nutricional (Tabla II). El empleo de antibióticos tras la intervención es variable según los diferentes equipos, sin embargo la mayoría de los grupos mantienen tratamiento inicial intravenoso y posteriormente profilaxis oral, durante al menos un año, para reducir el riesgo de colangitis, alternan-

do diferentes antibióticos como amoxicilina, cefalexina, amoxicilina-clavulánico^(10,17). El tratamiento de las colangitis ha de ser agresivo, con administración prolongada de antibióticos intravenosos. Las colangitis de repetición tradicionalmente se asociaron a un peor pronóstico, sin embargo, el estudio multicéntrico americano refiere mejor pronóstico en aquellos pacientes que las presentaron, quizás en relación con un mejor drenaje biliar que favorecería las colangitis ascendentes y con su detección precoz y tratamiento más efectivo⁽¹⁸⁾.

El tratamiento con corticoides es controvertido, diferentes estudios no controlados retrospectivos, empleando dosis y pautas diversas, sugerían un efecto beneficioso, sin embargo estudios más recientes no demuestran reducción en la necesidad de trasplante; en el estudio de Davenport *et al.* (Hospital King's College), randomizado, doble ciego y controlado con placebo, utilizando dosis de esteroides de 2 mg/kg/día se objetivó un efecto beneficioso en la tasa de descenso de la bilirrubina en el postoperatorio inmediato, pero esto no se tradujo por una disminución significativa de la necesidad de trasplante hepático o en un aumento del porcentaje de pacientes que normalizan la bilirrubina al año⁽²¹⁾. La mayoría de los estudios insisten en la necesidad de realizar estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para obtener conclusiones válidas. El supuesto efecto beneficioso de los corticoides es atribuido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y coleréticas debido a que induce el flujo biliar independientemente de sales biliares, incrementando la Na-K ATPasa que aumenta el transporte canalicular de electrolitos y produce una bilis más enriquecida en bicarbonato⁽¹⁴⁾.

Trasplante hepático

La atresia biliar extrahepática es la primera indicación de trasplante hepático pediátrico, aproximadamente el 80% de los pacientes se trasplantarán y el 50% lo harán en los dos primeros años de vida. La indicación ha de ser precoz (primeros 4-6 meses de vida) en los lactantes no sometidos a porto-entero anastomosis o que, tras la intervención de Kasai, no restablecen flujo biliar, ya que la probabilidad de fallecer durante el primer año es muy alta. Igualmente, la indicación ha de ser precoz en aquellos pacientes con malformaciones esplénicas y que no restablecen flujo, debido a que tienen peor pronóstico. La indicación en el resto de los pacientes, que restablecen flujo parcial o completamente, se hará según la evolución cuando se haya desarrollado un grado significativo de hipertensión portal, con complicaciones como sangrado digestivo y descompensación ascítica, sin esperar al desarrollo de insuficiencia hepática, puesto que cuando ésta aparece el pronóstico a corto plazo es pésimo. La presencia de síndrome hepatopulmonar es *per se* indicación de trasplante hepático. La supervivencia actual de la atresia es del 90%, este aumento de la supervivencia es debido en gran medida al desarrollo de nuevas técnicas de trasplante hepático como el donante vivo y técnicas de partición como el *split* que permite obtener 2 injertos a partir de un hígado, que ayudan a paliar la escasez de donantes pediátricos existente en el momento actual.

SÍNDROME DE ALAGILLE (ESCASEZ DUCTAL INTERLOBULAR SINDRÓMICA O DISPLASIA ARTERIO-HEPÁTICA)

Enfermedad multisistémica caracterizada como síndrome en 1973 por Watson y Miller y en 1975 por Alagille, definido por la asociación de un cuadro de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos y diferentes alteraciones fenotípicas: cardíacas, vertebrales, oculares y una *facies* peculiar. Menos frecuentemente presentan alteraciones renales, en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual. La incidencia estimada es de 1/ 70.000-100.000 recién nacidos vivos, aunque la incidencia real podría ser mayor ya que es probable que sólo aquellos casos con afectación más grave sean los reconocidos clínicamente.

Etiopatogenia

Este síndrome ocurre con un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia prácticamente completa (96%) pero con una gran variabilidad en su expresión clínica. Solamente el 50-55 % de los casos cumplen los criterios clínicos diagnósticos, incluso en los diferentes miembros afectados de una misma familia. En al menos en el 30-50 % de los casos la mutación se hereda de alguno de los progenitores, mientras que en el resto (50-70%) se considera debido a diferentes mutaciones *de novo*. Es muy frecuente la repetición del síndrome en los hermanos de un niño afecto, aunque difieran en la gravedad.

Se ha localizado el defecto genético en dos genes diferentes. En la mayoría de los casos alrededor del 90% se han identificado mutaciones en el gen JAG 1, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12)⁽²²⁾.

Dicho gen codifica la síntesis de una proteína transmembrana de la superficie celular (Jagged 1) que actúa como ligando para los cuatro subtipos de receptor Notch, implicado en la vía de señales con el mismo nombre, que interviene en la determinación del destino final de diferentes tipos celulares. Hasta el momento se han descrito más de 430 mutaciones en dicho gen, incluyendo deleciones totales (7% casos), mutaciones truncantes de la proteína (69%), *splicing* (16%) y *misense* (11%)⁽²³⁾.

No se han demostrado correlaciones entre genotipo y fenotipo entre las diferentes mutaciones en el gen JAG1 y las manifestaciones clínicas del síndrome. Incluso entre la deleción completa del gen y las diferentes mutaciones intragénicas, lo que sugiere que la haplo insuficiencia (disminución en la cantidad de proteína normal) para la proteína Jagged 1, es el probable mecanismo causante del síndrome. Por otro lado la gran variabilidad de clínica entre miembros de una familia portadores de una misma mutación sugiere el papel de otros factores genéticos y/o ambientales en la expresión fenotípica de la enfermedad.

Recientemente se han identificado en una minoría (< 1%) de pacientes afectados del síndrome dos mutaciones en el gen NOTCH 2 (receptor de la señal notch) en el cromosoma 1 (p13-p11, sin que presenten diferencias fenotípicas respecto a los afectados de mutaciones en el JAG 1)⁽²⁴⁾.

Clínica

Las características de este síndrome fueron definidas por D. Alagille en 1969. Los rasgos principales son una *facies* peculiar, colestasis intrahepática con disminución del número de conductos biliares interlobulares, alteraciones cardíacas, defectos vertebrales y embriotoxón posterior. Con menos frecuencia se observan anomalías renales, genitales, dentales, en oído interno o en la capacidad intelectual.

Estudios de familias afectas han demostrado un amplio espectro de expresión clínica, desde afectación cardíaca o hepática graves, hasta pacientes con solo manifestaciones subclínicas con rasgos faciales o alteraciones vertebrales. En un estudio sobre 53 familiares, con mutaciones comprobadas de pacientes afectados, un 47% de ellos no cumplían criterios clínicos diagnósticos⁽²⁵⁾.

Los sujetos con afectación cardíaca o hepática grave suelen ser diagnosticados durante su infancia, mientras que aquellos con clínica menos evidente pueden serlo más tarde o incluso no ser diagnosticados. El análisis de series numerosas de pacientes muestra la frecuencia de las diferentes manifestaciones del síndrome, el 91% de ellos con escasez de conductos biliares, un 94 % con colestasis crónica, 92% con soplo cardíaco, 91% con rasgos faciales característicos, 80%, alteraciones oculares, 67% con anomalías vertebrales, 40% con afectación renal, 41% con insuficiencia pancreática, 80%, retraso en el crecimiento, 16%, retraso en el desarrollo y 2% de retraso mental⁽²⁶⁾.

Hepatopatía

La hepatopatía tiene manifestaciones clínicas precoces, en la edad neonatal o de lactante pequeño, en el 78% de los casos. Presentan retraso de crecimiento, ictericia, hipocolia y coluria. La hepatomegalia es lisa y de consistencia ligeramente aumentada. Desde el segundo trimestre de vida o en el curso del primer año iniciarán un prurito intenso y liquefacción de la piel. Desde una edad temprana pueden desarrollar xantomas confluentes de predominio en flexuras, periorificiales y en el área del pañal.

El perfil analítico muestra hiperbilirrubinemia directa, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia, aumento de GGT y elevación moderada de transaminasas. Con suplementos de vitamina K la coagulación es normal.

En ausencia de tratamiento la intensa colestasis da lugar a raquitismo, fracturas de repetición, retinopatía pigmentaria, arreflexia, estrabismo, malnutrición grave y sangrado por deficiencia de vitamina K. Incluso con el tratamiento médico de la colestasis el crecimiento en talla es inferior al normal. Son frecuentes la osteoporosis, las fracturas patológicas y los signos menores de deficiencia de vitamina E.

En aproximadamente un 15-50 % de los pacientes la enfermedad hepática progresa hasta desarrollar una cirrosis con hipertensión portal e insuficiencia hepática, lo que va suponer la indicación precoz de trasplante hepático. Las indicaciones de trasplante pueden incluir insuficiencia hepática, hipertensión portal grave, fracturas patológicas, prurito, xantomas o retraso del crecimiento.

En otros pacientes los síntomas de hepatopatía aparecen pasado el período de lactante, generalmente con prurito leve o moderado y subictericia fluctuante. Estas formas menos graves de afectación hepática pueden detectarse tras consultar por la afectación de otros órganos.

Desde un punto de vista histológico, aunque la alteración genética es evidente, se desconoce la patogenia de las lesiones hepáticas. Los conductos biliares interlobulares son visibles en número normal en las biopsias realizadas en el lactante pequeño. La escasez ductal suele evidenciarse en edades posteriores, con una relación de conductos biliares interlobulares/espacios portales inferior a 0,9. Se ha identificado globalmente hasta en un 80-85 % de sujetos afectados, pero en un 60% en menores de 6 meses de edad frente al 95% por encima de esa edad. Este hallazgo apoya la presencia de un proceso de destrucción, sin signos inflamatorios asociados. Puede ser asimétrica entre lóbulos. En una proporción de pacientes, entre un 10 y 50%, ocurrirá progresión con fibrosis portal y cirrosis, otros mantienen únicamente la escasez ductal. Se ha comunicado el desarrollo de hepatocarcinoma, asociado o no a cirrosis, en sujetos afectados del síndrome.

En un pequeño porcentaje de niños afectados de síndrome de Alagille existe acolia refractaria a fenobarbital y se comprueba, mediante laparotomía, la existencia de atresia de la vía biliar extrahepática. La enfermedad, a pesar de realizar una porto-entero anastomosis, tiene una evolución diferente a la atresia biliar extrahepática. Según la experiencia de algunos autores los niños con colestasis intrahepática sindrómica asociada a atresia biliar, que fue intervenida, precisarán uniformemente un trasplante hepático precoz.

Otras manifestaciones

Facies característica

Uno de los rasgos más frecuentemente observados consiste en una *facies* con abombamiento de la frente, nariz y mentón prominentes, ojos hundidos e hipertelorismo, que dan a la cara la forma de un triángulo invertido. Estos rasgos, en algunos casos, pueden no ser evidentes en los primeros meses de vida.

Esta cara peculiar no es específica, pero permite la sospecha diagnóstica en niños que consultan por hepatopatía colestásica y ayuda en la identificación de otros familiares afectados.

Alteraciones cardíacas

Están presentes en más de un 90% de los casos y son muy diversas, desde soplos benignos hasta alteraciones estructurales graves. Predominan las alteraciones de los vasos pulmonares, válvula pulmonar, o la arteria pulmonar y sus ramas. La más frecuente (67%) es la estenosis periférica de la arteria pulmonar. La cardiopatía compleja más frecuente es la tetralogía de Fallot (8-15 %) y estenosis en la válvula pulmonar.

Otras alteraciones menos frecuentes serían los defectos septales ventriculares o auriculares, o la estenosis y la coartación aórtica. La necesidad de cirugía cardíaca durante la infancia se presenta en un 10-15% de los niños afectados y en estos casos se ha referido una mortalidad alta, 33% para los

casos con tetralogía de Fallot y 75% si asociaban atresia pulmonar, mayor que la que presentan pacientes con cardiopatías similares no afectos por el síndrome⁽²⁷⁾.

Afectación ocular

La más frecuente es el embriotoxón posterior (80% de los pacientes). Es un defecto de la cámara anterior ocular, con un anillo de Schwalbe prominente en el lugar donde se unen córnea y úvea, sólo detectable mediante exploración con lámpara de hendidura. No tiene trascendencia clínica tan sólo es diagnóstica. Está presente en un 10% de la población general. Otros posibles trastornos oculares incluyen cambios pigmentarios en la retina y otras alteraciones de la cámara anterior del ojo.

Defectos vertebrales

Consisten en la forma “en mariposa” de algún cuerpo vertebral, dorsal lo más frecuente o lumbar, debido a un defecto de fusión del arco anterior del cuerpo vertebral. Se han referido entre un 33% y 87% de los casos. Se aprecian radiológicamente. No tienen repercusión clínica o estructural. Otras alteraciones esqueléticas descritas han sido la disminución de la distancia inter-pedicular de la columna lumbar, espina bífida oculta, falanges distales cortas y clinodactilia del quinto dedo.

Otras alteraciones

Pueden detectarse diversas alteraciones renales estructurales como hipoplasia, duplicidades, riñón en herradura, quistes renales, obstrucción urétero-pélvica o reflujo vesicoureteral, o funcionales (acidosis tubular renal). La incidencia es de un 40-50% de los pacientes.

También insuficiencia pancreática atribuida a la colestasis crónica, pero con la posibilidad de una alteración directa de la propia secreción pancreática asociada, semejante a la hepática.

El retraso en el crecimiento (50-90% de los casos) es evidente en los primeros años de vida. Se ha implicado la malnutrición secundaria a la malabsorción que presentan estos pacientes, así como otros factores como alteraciones en el tamaño y masa óseas. El análisis realizado en 26 niños prepuberales afectados reveló que más de un 50% de ellos se encontraban por debajo del percentil 5 de peso y talla, 96% presentaban esteatorrea y un 20% recibían una dieta pobre en calorías, y grasas⁽²⁸⁾.

También se han descrito retrasos leves en la motricidad (16%) y mental (2%).

Los accidentes cerebro-vasculares (hemorragia intracranial) se han referido con una incidencia de hasta un 15 % y han sido responsables, según algún estudio, de hasta un 34% de la mortalidad. No existe un patrón concreto en cuanto a la localización y la gravedad de dichos sangrados, ni están asociados en su mayoría a la presencia de coagulopatía. La búsqueda prospectiva de lesiones vasculares intra-craniales fue positiva en 10 de 26 pacientes⁽²⁹⁾. Se han observado otras anomalías vasculares sistémicas como renales, aorta media, tronco celiaco, etc.⁽³⁰⁾.

Otros hallazgos descritos en este síndrome son la pubertad retrasada, la craneosinostosis y el tono agudo de la voz.

Diagnostico

Actualmente el diagnóstico del síndrome se basa fundamentalmente en criterios clínicos. El diagnóstico de certeza se realiza cuando el paciente presenta escasez de conductos biliares interlobulares, que puede no objetivarse en los primeros meses de vida, asociada al menos a tres de los siguientes rasgos: colestasis, cardiopatía, embriotoxón posterior, vértebras en mariposa, cara peculiar, enfermedad renal o antecedente familiar. En niños menores de 6 meses la asociación de 3 ó 4 criterios son suficientes para el diagnóstico en ausencia de la escasez ductular.

Diagnóstico genético

El análisis secuencial del DNA del gen JAG1 puede encontrar mutaciones hasta en un 95 % de los individuos con criterios clínicos. Por otra parte, con técnicas de citogenética molecular, como la hibridación *in situ* con fluorescencia, pueden ser detectados los enfermos (un 7%) con deleciones completas de dicho gen.

El estudio genético con identificación del defecto es importante para el diagnóstico de pacientes, bien sujetos índices o familiares, que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios, pues la detección de la mutación causante asociada a sólo 1 ó 2 criterios clínicos se considera suficiente para el diagnóstico. El estudio genético es también necesario para el diagnóstico prenatal, si se conoce la mutación familiar exacta, o para el estudio de los potenciales donantes vivos, para trasplante hepático del paciente afecto, que solo podrían serlo en el caso de no ser portadores de dicha mutación.

En el caso de que el padre o la madre presenten la mutación, la posibilidad de heredarla será de un 50%, pero no será posible predecir la gravedad de la afectación en los descendientes. En el caso de que los progenitores no presenten dicha mutación el riesgo de repetición de la enfermedad, en sucesivos hijos, se reduce a la posibilidad de un mosaicismo de línea germinal (inferior al 3%).

Tratamiento médico

No tiene tratamiento específico. El tratamiento del prurito es sintomático, con fenobarbital a 5 mg/kg/día, resino-lesteramina: 0,5-1 g/kg/día (máximo 8-12 gr/día) y ácido ursodesoxicólico 15-20 mg/kg/día. Algunos fármacos de uso en adultos con prurito grave (como en la cirrosis biliar primaria), como los antagonistas de opiáceos, como la naloxona y antagonistas de algunos subtipos de receptores serotoninérgicos, como el ondansetrón, ofrecen perspectivas para disminuir el prurito pero existe escasa experiencia en niños. En casos con prurito refractario ha sido utilizado un sistema de diálisis con albúmina (MARS), con resultados contradictorios y de gran complejidad técnica. Asimismo en determinados casos se ha mostrado eficaz la derivación parcial externa del flujo biliar⁽³¹⁾.

La malnutrición y el retraso de crecimiento deben ser tratados de manera agresiva a través del tratamiento nutricio-

nal. Se aportan los nutrientes en formas de mejor absorción que solventan el déficit de solubilización de grasas y el defecto de activación de enzimas pancreáticas. Estos pacientes precisan un aporte calórico del 120-150% de lo normal; la fórmula láctea ideal son los hidrolizados de caseína al 15-17%. Suplementos grasos con aceite MCT: (1-2 cc/kg/día) y de hidratos de carbono con dextrinomaltosa al 3-5% en menores de 3-6 meses y posteriormente cereales dextrinados al 10%.

Como en el resto de los cuadros colestásicos es muy importante el aporte suplementario de vitaminas liposolubles para evitar complicaciones y secuelas derivadas de su deficiencia (Tabla II).

Trasplante hepático

En aquellos pacientes que desarrollan una hepatopatía grave, o en los que las consecuencias de su afectación hepática (prurito, hipodesarrollo, etc.) tienen un impacto muy negativo sobre su calidad de vida, el único tratamiento posible es el trasplante hepático siempre que las patologías asociadas no lo contraindiquen. Los resultados son superponibles al del resto de indicaciones de trasplante hepático pediátrico, con tasas de supervivencia actuarial a los 5 años por encima del 80-85%, con una normalización de la función hepática y recuperación del crecimiento en el 90% de los casos⁽³²⁾.

Se ha descrito en estos pacientes una alta probabilidad de trombosis de la arteria hepática en el post-trasplante hasta un 30%, superior a la descrita para otras indicaciones pediátricas, y relacionada probablemente con la expresión del gen JAG1 en el endotelio vascular así como una mayor incidencia de sangrado.

En el caso de que se considerara la posibilidad de un trasplante hepático de un donante vivo, conllevaría la necesidad de un meticuloso estudio clínico y genético en los padres, previamente a ser aceptados como donantes, debido al hecho de que en un 30-50% de los casos alguno de ellos padecen la enfermedad.

Pronóstico

En los niños con colestasis precoz predomina una evolución marcada por la mala calidad de vida. Hasta un 50% de niños presentan una colestasis grave, que indica la realización de trasplante antes de la edad adulta, y en un tercio de ellos se añaden signos de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular. El pronóstico vital, por la hepatopatía, es mejor en los casos de inicio tardío y en los pacientes cuya hepatopatía fue detectada dentro de un estudio sistemático de los familiares. A lo largo de la adolescencia pueden remitir el prurito y la hiperlipemia. No obstante, aproximadamente en un 15% de éstos será necesario un trasplante hepático.

En una serie de 143 pacientes afectados del síndrome se situó la posibilidad de supervivencia a 10 años en un 45% para los que habían debutado en período neonatal y un 79 % para aquellos con inicio más tardío de los síntomas. A 20 años la tasa de supervivencia global fue de un 62 %. Fue necesario un trasplante hepático en un 32% de los pacientes, bien por desarrollo de insuficiencia hepática, hipertensión portal, o

síntomas intolerables, como el prurito. En un tercio de los fallecidos la causa estuvo directamente relacionada con la enfermedad hepática desarrollada⁽³³⁾.

En otra serie numerosa de pacientes con debut en la infancia, se ha situado la probabilidad de supervivencia con hígado nativo a los diez y veinte años de un 51 y 38,5%, respectivamente. En el análisis multivariado se identificó como único factor de riesgo el debut con colestasis neonatal. En un grupo de 43 pacientes, con seguimiento medio de casi 9 años, de los cuales el 47% habían precisado un trasplante hepático se refirió una tasa de supervivencia de un 72%⁽³⁴⁾. El análisis de la probabilidad de supervivencia a 20 años en otra serie de 92 pacientes arrojó una tasa global del 75%, con un 80% para aquellos que no precisaron trasplante frente a un 60% para los que lo habían precisado⁽²⁷⁾.

Desde el punto de vista de la cardiopatía, en aquellos casos con afectación cardíaca estructural se ha referido una posibilidad de supervivencia del 40% a los 6 años de vida frente a un 95% de los que no presentan lesiones intracardíacas

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (CIFP)

Epidemiología

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) tiene una incidencia de 1 de cada 100.000 recién nacidos, supone un 10-15% de las causas de colestasis en niños y un 10% de las indicaciones de trasplante hepático en la edad pediátrica.

Concepto

El término colestasis intrahepática familiar progresiva engloba una serie de enfermedades, en las que mutaciones *de novo* o heredadas, con herencia autosómica recesiva, en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de bilis, que condiciona cuadros de colestasis crónica en los que el prurito es el rasgo dominante común, existiendo rasgos diferenciales en cuanto a la evolución y la respuesta al tratamiento. En general estas enfermedades debutan a edades tempranas y conllevan mal pronóstico, con progresión a cirrosis en la primera década de la vida, precisando trasplante hepático.

Inicialmente estos cuadros fueron descritos en grupos étnicos endogámicos y recibieron el nombre del grupo o familia al que afectaban, así se hablaba de la “enfermedad de Byler”, “colestasis de los niños esquimales de Groenlandia”, “colestasis de los indios de Norteamérica”.... En la actualidad, con el desarrollo de las técnicas moleculares, la denominación correcta de estas enfermedades se debe hacer en función de la mutación genética que presentan. Las mutaciones pueden condicionar ausencia de la proteína implicada en la formación de la bilis o una proteína deficiente en cantidad o funcionalidad. Las técnicas de inmunohistoquímica en tejido hepático son también de gran ayuda en la identificación de algunas de estas enfermedades.

Si no se dispone de estudio genético, se siguen agrupando según cursen con cifra de GGT normal o elevada. En el grupo de las CIFP con GGT normal (2/3 de los casos de CIFP)

la mayoría de los casos corresponden al defecto de FIC1 y el defecto de la bomba exportadora de las sales biliares (BSEP). En el grupo de CIFP con GGT elevada (1/3 de los casos de CIFP), la mayoría de los casos son debidos al defecto de MDR3 (*multidrug resistance regulator*). Existen otros cuadros muy infrecuentes de colestasis intrahepática familiar debidos a mutaciones en otros genes (Tablas III y IV).

Fisiología de la formación de la bilis

La bilis está constituida por solutos orgánicos, de los cuales los más importantes son los ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol y por solutos inorgánicos como bicarbonato, sodio, potasio, cloro y calcio. La bilis generada en los hepatocitos es la bilis canalicular o primaria. En su formación participan diferentes sistemas de transporte localizados en la membrana sinusoidal (basolateral) y canalicular (apical) de los hepatocitos, la etapa limitante para la formación de la bilis es el transporte de los constituyentes biliares a través de la membrana canalicular. Esta bilis canalicular es posteriormente modificada en los conductos biliares, por la acción de diferentes transportadores de electrólitos y canales iónicos, localizados en los colangiocitos, que la fluidifican y alcalinizan, entre los que destaca el canal de cloro CFTR.

Los ácidos biliares son tóxicos para las membranas, por lo que deben transportarse asociados a fosfolípidos y colesterol. Los ácidos biliares de la bilis proceden en un mínimo porcentaje (5%) de la síntesis *de novo* en el hepatocito, a partir de colesterol, mediante un sistema complejo en el que participan 17 enzimas (entre ellas la enzima CYP7A1), y en un alto porcentaje (95%) los ácidos biliares proceden de la recuperación desde el intestino mediante la circulación enterohepática⁽³⁵⁾. Esta circulación consiste en la recaptación de sales biliares desde el íleon terminal a la circulación portal por el transportador ileal ABST (*apical sodium bile salt transporter*) y desde la circulación portal al hepatocito por los transportadores de la membrana basolateral del hepatocito NTCP (cotransportador Na-taurocolato) y OATCP (transportador independiente de sodio). Las sales biliares son excretadas desde el hepatocito a la bilis mediante la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) localizada en la membrana canalicular.

Debido a las propiedades detergentes de los ácidos biliares, su concentración intracelular está sometida a una estrecha regulación; el receptor nuclear farnesoide (FXR) es un sensor de ácidos biliares, encargado de la regulación de la expresión de los genes implicados en la síntesis y transporte de ácidos biliares en el hígado y en el intestino, protegiendo el hepatocito del exceso de sales biliares. En respuesta a un aumento de sales biliares el FXR se autoinduce en el hepatocito, aumenta la expresión del gen BSEP para aumentar la excreción de sales biliares a la bilis y mediante la inducción del gen represor SHP (*short heterodimer protein*) inhibe la expresión del transportador NTCP, reduciendo la entrada de sales biliares recaptadas de la circulación portal al hepatocito y de las enzimas necesarias para la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol en el hepatocito (CYP7A1) y la expresión de ASBT en el íleon, disminuyendo la reabsorción intestinal de sales biliares. Otros reguladores de la homeostasis de

TABLA III. Colestasis intrahepática familiar progresiva. Clínica de colestasis neonatal.

	CIFP 1	CIFP 2	CIFP 3
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18 q 21-22	2 q 24	7q 21
Gen	ATP8B1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
Proteína	FIC 1 (ATPasa P)	BSEP (ABC prot)	MDR3 (ABC prot)
Función	Flipasa aminofosfolípidos Mecanismo complejo: ↓ FXR; ↓ CFTR	Bomba exportadora sales bilíares	Translocadora de fosfolípidos
Localización	Intestino, páncreas Hepatocitos, colangiocitos	Mb canalicular hepatocito	Mb canalicular hepatocito
Clínica			
Hepática	Colestasis neonatal Prurito Curso en "brotes"	Colestasis neonatal Prurito Litiasis biliar	Colestasis neonatal, acolia (= AVBEH) < prurito
Evolución	Cirrosis 1ª década	Insuficiencia hepática precoz Riesgo hepatocarcinoma, colangiocarcinoma	Hipertensión portal precoz
Manifestaciones extrahepáticas	Diarrea (1º mes) Pancreatitis, tos, sibilancias Retraso talla Sordera neurosensorial	No	No
Analítica	GGT normal AST > ALT ↑ (x 2 normal) Ácidos biliares suero) ↑	GGT normal AST > ALT ↑↑↑ (x 5 normal) Ácidos biliares suero ↑	GGT elevada
Bilis	Ácidos biliares ↓	Ácidos biliares ↓	Ácidos biliares normales ↓ fosfatidilcolina Proliferación ductal
Histología	Colestasis canalicular Ductopenia M.E.: bilis granular	Colestasis Hepatitis a células gigantes	
Inmunohistoquímica	Expresión normal MDR3, BSEP	No expresión BSEP	No expresión MDR3, expresión débil o normal
Tratamiento	Derivación biliar externa Trasplante: no catch-up, esteatosis, diarrea crónica	Trasplante No complicaciones postx Derivación biliar externa	UDCA si hay actividad residual Trasplante hepático.

los ácidos biliares son el PXR (*pregnane X receptor*), VDR (*vitamin D nuclear receptor*), que como FXR son sensores de ácidos biliares y LXR, sensor de colesterol. Estos receptores nucleares actúan como heterodímeros; el receptor retinoide (RXR) forma parte de estos heterodímeros.

Los fosfolípidos que deben acompañar a los ácidos biliares son excretados mediante el transportador de la membrana canalicular hepatocitaria MDR3 (*multidrug resistance regulator*) FXR también induce la expresión del gen MDR3 en respuesta al aumento de los ácidos biliares.

COLESTASIS FAMILIAR PROGRESIVA CON GGT NORMAL

1. Defecto de FIC1

El defecto de FIC1 es debido a mutaciones en el gen ATP8B1 localizado en el cromosoma 18 (18 q 21-22). Las mutaciones en este gen son responsables del cuadro grave de colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP1), de otros cuadros más benignos, como la colestasis benigna recurrente tipo 1 (CIBR 1), y de la colestasis familiar de los niños de Groenlandia.

Mutaciones idénticas pueden causar tanto CIFP1 como CIBR 1, pero son más frecuentes⁽¹⁷⁾ las mutaciones *nonsense*, *frameshift* y deleciones en la CIFP1, mientras que en CIBR1 predominan las mutaciones *missense* y *splice site mutations*. En la colestasis de los niños de Groenlandia se identificaron mutaciones sin sentido (D554N) en homocigosis en el gen ATP8B1⁽³⁴⁾.

Patogenia

Las mutaciones en el gen ATP8B1 condicionan un defecto de la proteína FIC1 o ATP8B1, que es una proteína que pertenece a la familia de las ATPasas tipo P. La función de esta proteína y los mecanismos por los que su defecto genera colestasis no están bien definidos todavía. La deficiencia de ATP8B1 podría causar pérdida de la asimetría de fosfolípidos en la membrana canalicular, y esto podría disminuir el transporte de las sales biliares hidrofóbicas y la resistencia de la membrana canalicular a dichas sales.

El gen ATP8B1 tiene expresión no sólo a nivel hepático sino también extrahepático, en páncreas e intestino (se expresa más en intestino que en hígado), lo que justifica las mani-

TABLA IV. Otros síndromes de colestasis intrahepática familiar, diferentes a CIFP tipo 1,2 y 3.

	Sínd. Aagenaes o colestasis hereditaria con linfedema	Síndrome ARC o artrogriposis, disfunción renal y colestasis	Hipercolanemia familiar (Amish)	Colestasis de los Indios de Norteamérica
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	15q	15q 26.1		16q 22
Gen	No identificado	Gen VPS33B	BAAT/TJP2	Gen CIRH1A
Proteína	No identificada	VPS33B <i>Vacuolar protein sorting 33</i>	BAAT <i>Bile acid coenzyme A: amino acid N-acyltransferasa</i> TJP2 <i>tight junction protein 2</i>	Cirhin
Fenotipo	Colestasis neonato Linfedema miembros inferiores	Colestasis neonato Artrogriposis Afectación renal Alterac neurológica	Prurito Malabsorción Alt crecimiento	Colestasis neonato Prurito Hipertensión portal Cirrosis biliar
GGT	Normal	Normal	Normal	Elevada

festaciones extrahepáticas de la enfermedad, que persisten incluso después del trasplante. En el hígado se había demostrado expresión en la membrana canalicular del hepatocito; recientes estudios moleculares han objetivado que la expresión de ATP8B1 hepatocitaria ocurre fundamentalmente en los colangiocitos, tanto del hígado como de la vía biliar⁽³⁶⁾. En los pacientes con defecto de FIC1, existiría una alteración en los mecanismos de regulación de síntesis y transporte de sales biliares a niveles hepatocitario e intestinal; se ha demostrado que la expresión de FXR está disminuida, lo que condiciona una disminución de la expresión de BSEP en la membrana canalicular, un aumento de la recaptación de sales biliares por la membrana sinusoidal del hepatocito por aumento de la expresión del transportador NTCP, incremento de la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol y una sobre-expresión del transportador ileal de sales biliares ASBT, lo que motiva una gran absorción intestinal de sales biliares⁽³⁷⁾.

Actualmente, cobra mayor relevancia en la patogenia de la enfermedad la disminución de la expresión de ATP8B1 en los colangiocitos que se asociaría con una disminución de la expresión de CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que actúa como canal de cloro y participa en la secreción biliar hidroelectrolítica, lo que generaría una bilis espesa, la clásica “bilis de Byler” o bilis granular descrita en estos enfermos⁽³⁶⁾.

Clinica CIFP tipo 1

La hepatopatía suele debutar en el período neonatal o durante el período de lactante como colestasis, el prurito es el rasgo dominante, a menudo discordante con el grado de ictericia⁽³⁸⁾. El prurito se hace más notorio a partir de los 6-8 meses, inicialmente puede limitarse sólo a las orejas y los ojos, a partir del año las lesiones de rascado son evidentes. La ictericia puede ser leve o incluso remitir y es característico el curso “en brotes” con posibles exacerbaciones coincidiendo con procesos intercurrentes. Es rara la

presencia de litiasis biliar. La hepatopatía evoluciona al desarrollo de cirrosis, sin insuficiencia hepática, al final de la infancia. Las manifestaciones extrahepáticas son frecuentes, con aparición de diarrea precoz (en ocasiones durante el primer mes de vida) y malabsorción, pancreatitis, sordera neurosensorial, tos, sibilancias y un llamativo retraso del crecimiento.

Diagnóstico CIFP tipo 1

Los datos analíticos compatibles con CIFP tipo 1 son colesterol y GGT normal, con bilirrubina fluctuante, en general no muy elevada. Existe aumento discreto de transaminasas, generalmente no superior al doble del valor normal.

Desde el punto de vista histológico los hallazgos son inespecíficos, con presencia de colestasis canalicular y ductopenia siendo muy rara la transformación gigantocelular. En casos avanzados se objetiva fibrosis y cirrosis. La bilis tiene un aspecto “granular” al microscopio electrónico. El diagnóstico de certeza se obtiene con la identificación de 2 mutaciones en el gen ATP8B1 del cromosoma 18. La inmunohistoquímica en tejido hepático demuestra la expresión normal de las proteínas canaliculares BSEP y MDR3; hasta el momento actual no se han obtenido resultados fiables con los anticuerpos frente a FIC1 disponibles.

Tratamiento

Véase tratamiento de CIFP con GGT normal.

2. Defecto de BSEP

La CIFP tipo 2 y algunas formas de colestasis benigna recurrente (CIBR tipo 2) son debidas a mutaciones en el gen ABCB 11 del cromosoma 2 (2q24) codificador de la bomba exportadora de sales biliares BSEP, que es una proteína ATP-binding cassette o proteína de la familia ABC. Se han descrito un gran número de diferentes mutaciones, las más frecuentes en población europea son mutaciones *missense* E297G y D482G.

Patogenia

La proteína BSEP es de expresión sólo hepática y se localiza en la membrana canalicular de los hepatocitos; su ausencia determina incapacidad para excretar sales biliares al canalículo. El acúmulo de sales biliares sería el responsable de la toxicidad hepatocitaria.

Clínica

La hepatopatía consiste en colestasis de debut neonatal o en el período de lactante, con prurito intenso desarrollado en el primer año de vida es frecuente la aparición de litiasis biliar y malabsorción⁽³⁸⁾. La ictericia puede ser fluctuante. Evolucionan de forma precoz a cirrosis con aparición brusca de insuficiencia hepatocelular a los 3 años de edad, la evolución es más grave y rápida que la de los FIC 1. Tienen riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma. A diferencia de los FIC1, no existen manifestaciones extrahepáticas. Pueden tener retraso de talla pero con índice nutricional conservado.

Diagnóstico

La analítica revela GGT y colesterol normal, elevación de bilirrubina variable y a diferencia de lo que ocurre en pacientes con defecto de FIC1, aumento importante de transaminasas (hasta 5 veces el valor normal). En fases avanzadas, existen datos de insuficiencia hepatocelular. La histología muestra colestasis canalicular de predominio en zona 3 y transformación gigantocelular (raro en FIC 1), fibrosis y cirrosis posteriormente. El diagnóstico del defecto de BSEP se confirma mediante inmunohistoquímica en tejido hepático, al no haber expresión canalicular de la proteína. Existe una correlación del 100% entre la presencia de mutaciones en el gen BSEP y la ausencia de expresión de la proteína BSEP en la membrana canalicular con técnicas de inmunohistoquímica; esto se debe a que las mutaciones identificadas pueden dar lugar a una proteína truncada, a la degradación del RNA mensajero o a un cambio conformacional en la proteína que impida su migración o anclaje a la membrana canalicular⁽³⁹⁾. El análisis genético (mutaciones en los 2 alelos del gen ABCB 11 del cromosoma 2) sería opcional para el diagnóstico, si lo hemos confirmado mediante inmunohistoquímica. Ante la sospecha de CIFP con GGT normal, la inmunohistoquímica nos permite identificar claramente a los pacientes con defecto de BSEP, en el resto (posiblemente defecto de FIC 1), la confirmación se tendría que hacer con estudio genético.

Tratamiento de CIFP con GGT normal

El tratamiento médico es el habitual de las colestasis, con soporte nutricional, suplementos de vitaminas (requieren aportes muy elevados de vitamina E), empleo de coleréticos (fenobarbital, UDCA), el prurito suele ser refractario al tratamiento habitual.

El trasplante hepático se indica precozmente por insuficiencia hepática en el caso del defecto de BSEP, consiguiéndose la resolución del cuadro y una buena calidad de vida. En el defecto de FIC1, el trasplante se indica por la mala calidad de vida por prurito y por el desarrollo de cirrosis al final de la infancia; aunque la supervivencia es muy buena, el cur-

so postrasplante se complica por la aparición de diarrea crónica rebelde, pancreatitis, ausencia de recuperación del crecimiento y esteatosis del injerto.

Recientemente, se han publicado buenos resultados con la interrupción de la circulación enterohepática, mediante técnicas de derivación biliar externa o exclusión ileal interna. Teóricamente, la interrupción de la circulación enterohepática prevendría la reabsorción de los ácidos biliares excretados a intestino, evitando su acumulación y reduciendo los efectos tóxicos sobre el hígado. La derivación biliar externa consiste en abocar la vesícula biliar a la piel mediante la interposición de un asa de yeyuno; para evitar los inconvenientes derivados del estoma a la piel, se ideó la exclusión ileal interna. Los efectos beneficiosos descritos son la reducción o desaparición del prurito y la ictericia, la mejoría del estado nutricional, la normalización de las alteraciones bioquímicas y la evolución favorable de la fibrosis. El papel de estas intervenciones ha de ser definido mediante la realización de estudios con mayor número de pacientes y en los que se identifique de forma adecuada, mediante estudio genético, el tipo de CIFP al que pertenecen. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CIFP tipo 1 se benefician de la derivación biliar parcial externa. En el caso de los pacientes con defecto de BSEP, la utilidad de esta técnica ha de ser establecida, se ha descrito buena respuesta en el caso de mutaciones D482G y E297G⁽³⁹⁾.

CIFP con GGT elevada. Defecto de MDR3

La enfermedad por defecto de MDR3 se debe a mutaciones en el gen ABCB4 del cromosoma 7 (7q 21).

Patogenia

La proteína canalicular MDR3, perteneciente a la familia de las ATP- *binding cassette*, es una proteína translocadora de fosfolípidos; responsable de la excreción de fosfolípidos a la bilis para formar micelas con las sales biliares; su localización es exclusivamente hepatocitaria, en la membrana canalicular. Cuando existe defecto de MDR3, la bilis tiene un bajo o nulo contenido en fosfolípidos, lo que conduce a una relación sales biliares/ fosfolípidos muy elevada, las sales biliares no son inactivadas y ejercen su acción detergente sobre el epitelio biliar, dañándolo⁽⁴⁰⁾.

Asimismo, existe un alto índice de saturación de colesterol en bilis, lo que favorece su litogenicidad, con formación de cálculos y obstrucción de pequeños conductos biliares. El FXR induce la expresión coordinada de BSEP y MDR3 para facilitar la exportación simultánea de fosfolípidos y ácidos biliares.

Clínica. Bioquímica. Histología

El espectro clínico del defecto de MDR3 es muy amplio, comprende cuadros de colestasis gestacional, litiasis biliar precoz de cálculos de colesterol, cirrosis biliar en adultos jóvenes y colestasis neonatal⁽⁴⁰⁾. Es causa infrecuente de colestasis neonatal, el cuadro remeda a la atresia biliar no sólo desde el punto de vista clínico sino también bioquímico e histológico. La clínica es de colestasis con acolia lo que motiva, en un alto porcentaje, la realización de laparotomía explo-

radora para descartar atresia biliar extrahepática; a lo largo del primer año manifiestan prurito y evolucionan de forma rápida a hipertensión portal con sangrado digestivo y ascitis, la evolución a insuficiencia hepática es poco frecuente. La analítica muestra elevación de GGT, en rango similar al de la AVBEH, y de transaminasas y bilirrubina. En la biopsia hepática se objetiva proliferación ductal y fibrosis, en un porcentaje alto se detecta transformación gigantocelular.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma mediante el análisis genético de mutaciones en el gen ABCB 4 del cromosoma 7. La inmunohistoquímica permite identificar a más de la mitad de los pacientes, que no expresan MDR3 en la membrana canalicular o lo hacen de forma débil; la expresión normal de MDR3 no excluye la enfermedad, sería una proteína con actividad deficiente. Los pacientes con mutaciones que conducen a una proteína truncada no expresan MDR3, los pacientes con mutaciones "missense" pueden tener expresión normal, débil o negativa⁽⁴⁰⁾.

Tratamiento. Correlación fenotipo-genotipo

El tratamiento médico es el habitual de la colestasis, empleando dosis mayores de ácido ursodesoxicólico (30 mg/kg/día). Aproximadamente un 30% de los pacientes responden al tratamiento con ácido ursodesoxicólico. En el caso de enfermos no respondedores a UDCA, el tratamiento indicado es el trasplante hepático. En general el prurito es mejor tolerado que en las CIFP con GGT normal.

La importancia del diagnóstico precoz radica en la posibilidad de respuesta al ácido ursodesoxicólico (UDCA). Este ácido biliar promueve la excreción de sales biliares mediante la inducción de la expresión de BSEP y MDR3, así como la del transportador MRP4, que excreta sales biliares conjugadas con glutatión; igualmente favorece la conversión de sales biliares hidrofóbicas en hidrofílicas mediante la inducción de CYP3A4. Se ha descrito en la literatura la existencia de correlación entre las mutaciones presentadas y el fenotipo clínico⁽⁴⁰⁾. Los pacientes con mutaciones más graves, que originan proteínas truncadas, desarrollan formas más graves de enfermedad y de debut más precoz que aquellos con mutaciones "missense", además no responden al tratamiento con UDCA. En los pacientes con mutaciones "missense", la enfermedad se inicia más tarde, tienen una progresión más lenta y responden al tratamiento con dosis elevadas de ácido ursodesoxicólico, esto se explicaría por la existencia de actividad residual de la proteína MDR3. Por tanto la identificación de las mutaciones es importante para la decisión terapéutica.

DEFECTOS PRIMARIOS EN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES

Actualmente se reconocen como causa de colestasis neonatal una serie de defectos hereditarios de enzimas implicadas en la síntesis de ácidos biliares primarios a partir del colesterol, cólico y quenodeoxicólico⁽⁴¹⁾. Se han identificado varios déficit enzimáticos que ocasionan lesión hepática a través de una insuficiente síntesis de ácidos primarios con reducción

del flujo biliar y del daño tóxico ocasionado por los metabolitos intermediarios acumulados.

Son enfermedades raras pero que pueden ser tratadas dependiendo de la posibilidad de que la administración exógena de ácidos biliares sea capaz tanto de alcanzar concentraciones suficientes en la luz intestinal, como de inhibir la síntesis de los metabolitos tóxicos, mediante supresión de la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa. La evolución dependerá de si el tratamiento es instaurado antes de que se haya producido una lesión histológica irreversible. Existe la posibilidad de diagnóstico de estos defectos mediante la detección del acúmulo de metabolitos intermedios en sangre o en orina mediante técnica de espectrofotometría de masas.

Déficit de 3 β hidroxi Δ 5C27-esteroide-dehidrogenasa/isomerasa (HSD3B7)

El acúmulo hepático de esteroides C24 y C27 ocasiona una colestasis intrahepática con acolia desde los primeros días de vida con lesión histológica de hepatitis neonatal o un cuadro más tardío similar a una colestasis intrahepática familiar. Bioquímicamente se caracterizan por GGT normal y disminución de la concentración sérica de ácidos biliares. Los pacientes no presentan prurito. El diagnóstico se realiza mediante la detección en orina de conjugados de ácido colenoico insaturado di o trihidroxilado. El tratamiento con ácido cólico asociado o no a ursodesoxicólico proporciona una mejoría del flujo biliar e impide la progresión de la lesión histológica.

Deficiencia Δ 4-3-oxosteroide 5 β reductasa (AKR1D1)

Se han descritos casos con debut de colestasis grave asociada a insuficiencia hepática. Existe lesión histológica con canaliculos biliares anormales. Usualmente con GGT normal y elevación de cifra total de ácidos biliares en sangre. El diagnóstico se realiza mediante la detección en orina de ácidos colenoicos insaturados oxo-hidroxilados. El tratamiento propuesto es con ácido cólico y ursodesoxicólico con descenso de ácidos oxo-biliares causantes de la lesión, normalización de la función hepática, clara mejoría histológica y supervivencia a largo plazo de una entidad que es generalmente fatal sin tratamiento. Se ha descrito que los niveles de enzima en hígado se reducen con la progresión de la enfermedad hepática, por lo que se necesita de un diagnóstico y tratamiento lo más precoces posible.

Hipercolanemia familiar (FHCA)

Defecto de TJP2 (*tight junction protein 2*), una de las proteínas implicadas en la estrecha unión entre hepatocitos y la consiguiente separación entre las membranas canalicular y sinusoidal. Cursa con clínica de colestasis y efectos secundarios debidos al déficit de vitaminas liposolubles. Es subsidaria de tratamiento eficaz con ácido ursodesoxicólico.

Otros defectos en la síntesis de ácidos biliares son el defecto de oxisterol 7 α -hidroxilasa, y el déficit de enzima clivadora 24,25 – dihidroxicolanoico.

HEPATITIS NEONATAL IDIOPÁTICA

Término que define el cuadro de hallazgos histológicos característicos de hepatitis de células gigantes, y hemato-

poyesis, con exclusión de otras causas conocidas de colestasis. Existen casos esporádicos y otros familiares, sugestivos éstos de un trasfondo genético o metabólico no filiados. Generalmente son recién nacidos con peso bajo al nacimiento, ictericia desde los primeros días de vida, hepatomegalia, con leve-moderado aumento de bilirrubina y transaminasas. El tratamiento es el de soporte de una colestasis; el pronóstico es muy variable porque seguramente están agrupados diferentes procesos, con muy diferente historia natural, en general se piensa que el pronóstico es bueno para los casos esporádicos y más incierto en los familiares.

QUISTE DE COLÉDOCO

Es la anomalía más frecuente de la vía biliar extrahepática después de la atresia biliar. Son dilataciones congénitas de la vía biliar, con una incidencia estimada en países occidentales de 1/100.000 recién nacidos vivos, con mayor incidencia en países de Extremo Oriente. Predominio de mujeres (3:1). La etiología es incierta. Se han formulado varias hipótesis: la primera, por una recanalización desigual de los conductos biliares durante la embriogénesis; la segunda dilatación por debilidad de la pared de la vía biliar, secundaria a regurgitación de enzimas pancreáticas al conducto biliar común, debido a unión anómala pancreático-biliar y la tercera por estenosis de la vía biliar distal, que sería el factor precipitante de la posterior dilatación de la misma.

Se distinguen varias formas: tipo I: dilatación quística (Ic) o fusiforme (If) del colédoco, estos dos tipos suponen el 70% de los casos y suelen asociarse a una alteración de la unión pancreático-biliar; tipo II: divertículo congénito del colédoco; tipo III: coledocele congénito; tipo IV con múltiples dilataciones de los ductos intra y extrahepáticos (IVa) o solamente extrahepáticos (IVb) y el tipo V con uno o varios quistes intrahepáticos.

El comienzo de los síntomas aparece a cualquier edad. En período lactante recuerdan a una atresia biliar con ictericia prolongada, acolia y coluria. Pueden presentar fiebre, escasa ganancia ponderal y en ocasiones se palpa el quiste como masa abdominal. Incluso existiendo una anómala unión pancreático-biliar, no es frecuente el aumento de amilasa en sangre porque hasta el año de vida la concentración de ésta en el jugo pancreático es baja. En niños mayores no siempre hay ictericia y son frecuentes el dolor cólico epigástrico, náuseas y vómitos. La evolución sin tratamiento es hacia una cirrosis biliar.

Se han descrito como complicaciones posibles el desarrollo de colangitis, generalmente por bacterias gram negativas; la ruptura espontánea con peritonitis secundaria y en menor medida la pancreatitis, la formación de cálculos y la malignización, estimada en un 0,7% en la primera década de vida.

El diagnóstico se hace mediante ecografía, TAC o colangio-RMN abdominal. En ocasiones es posible el diagnóstico prenatal, especialmente en los quistes tipo I. El tratamiento es quirúrgico con escisión completa del quiste y realización de una colédoco-yeyunostomía. En los casos de debut precoz, con un cuadro de colestasis, el tratamiento quirúrgico debe ser precoz debido al rápido desarrollo de fibrosis hepática. En los casos de diagnóstico tardío y consiguiente

evolución a cirrosis biliar la única alternativa de tratamiento es el trasplante hepático⁽⁴²⁾.

PERFORACIÓN ESPONTÁNEA DE LA VÍA BILIAR

Suele ocurrir en la unión del cístico con el hepático común. No se ha definido una causa concreta, aunque la obstrucción biliar transitoria secundaria a “bilis espesa” y consiguiente aumento de presión en la vía biliar se ha sugerido como posible factor, así como una debilidad congénita de la pared. Hasta ahora no hay más de un centenar de casos descritos. La presentación clínica, en los primeros 6 meses de vida, consiste en distensión abdominal, ictericia y acolia que pueden presentarse de forma brusca en el contexto de una peritonitis biliar o de forma más insidiosa. Bioquímicamente presentan una colestasis con aumento de bilirrubina conjugada, GGT y fosfatasa alcalina.

El diagnóstico de sospecha se realiza por ecografía, tras objetivar una masa rodeando la vía biliar y el duodeno y la presencia de líquido libre intra-peritoneal. La confirmación viene dada por paracentesis, con obtención de bilis o directamente mediante laparotomía exploradora y realización de colangiografía a través de catéter en vesícula, que identifique el lugar exacto de la perforación, así como la posible obstrucción distal que la haya ocasionado. Secundariamente se procede a la reparación quirúrgica⁽⁴³⁾.

SÍNDROME DE LA BILIS ESPESA

Consiste en la obstrucción de la vía biliar secundaria a la formación de tapones de bilis, precipitada por diferentes situaciones como son una hemólisis grave, deshidratación, nutrición parenteral, diuréticos, prematuridad o pequeñas anomalías de la propia vía biliar. Si la obstrucción es completa el cuadro clínico puede ser superponible al de una atresia biliar. La ecografía sugiere el diagnóstico, con objetivación de dilatación de conductos biliares intra y extrahepáticos, secundaria a la impactación de tapones de bilis, y obstrucción de la porción distal. La confirmación diagnóstica se realiza por colangiografía transparieto-hepática y tratamiento mediante lavado de la vía durante la misma exploración, dejando el tratamiento quirúrgico como segunda opción. En los casos de nutrición parenteral prolongada se aconseja el tratamiento colerético, con ácido ursodesoxicólico a 20 mg/kg/día, para prevenir este cuadro⁽⁴⁴⁾.

HEMOCROMATOSIS NEONATAL

Enfermedad que se desarrolla en el feto y recién nacido, con depósito de hierro en hígado y otras localizaciones extrahepáticas, con una distribución similar a la que presenta la hemocromatosis hereditaria. No se conoce si representa un trastorno único o es la misma expresión fenotípica de diferentes enfermedades.

La patogenia no está aclarada completamente, aunque la hipótesis más aceptada es la de un trastorno aloimmune gestacional (trastorno materno pero con afectación del feto). Esta hipótesis se apoya en el hecho de que existe un 80% de posibilidades de presentar la enfermedad en sucesivos hijos, una vez que existe un caso índice, o la repetición del cuadro

en hijos de la misma madre con diferentes padres. Lo más característico de la enfermedad es que los recién nacidos no presentan un patrón histológico de necrosis, sino lesiones de hepatopatía crónica muy avanzada con daño estructural grave con fibrosis portal intensa o cirrosis, lo que refuerza la hipótesis de enfermedad fetal. Es muy frecuente el retraso de crecimiento intrauterino y oligoamnios.

Debutan con fallo hepático, con alteración profunda de coagulación, hipoglucemia, hipoalbuminemia y colestasis grave en los primeros días/semanas de vida, con signos de hepatopatía avanzada como hepatomegalia, ascitis, circulación colateral, etc. Es característica la cifra no excesivamente alta o incluso normal de transaminasas. Muy orientativos son los hallazgos de alta cifra de ferritina (> 800 ngr/ml), del índice de saturación de transferrina superior al 90% y de alfa-fetoproteína (> 200 ng/ml) en sangre.

El diagnóstico se basa en la demostración de los depósitos de hierro en hígado u otras posibles localizaciones por biopsia. Debido al riesgo de sangrado, por la alteración de la coagulación que presentan, es impracticable en el hígado, lo que obliga a biopsiar otros tejidos con menor riesgo como son las glándulas de la submucosa oral; el diagnóstico puede realizarse también de forma indirecta mediante RMN en páncreas, suprarrenales, corazón, etc. El diagnóstico es difícil ya que son pruebas con alto valor predictivo positivo, pero pobre valor predictivo negativo. Es imprescindible el tratamiento médico precoz con las habituales medidas de soporte de fallo hepático, y tratamiento anti-oxidante (N-acetilcisteína, 200 mg/kg/día); alfa-TPGS, 25 µg/kg/día; desferoxamina, 30 mg/kg/día en 8 h hasta conseguir una ferritina < 500 ng/ml; selenio, 3 µg/kg/día en perfusión continua; y prostaglandina E1 (0,4-0,6 µg/kg/h). La supervivencia estimada con este tratamiento alcanza sólo el 20%, lo que significa que en la mayoría de los casos está indicado un trasplante hepático, la dificultad limitante de encontrar un donante adecuado. El tratamiento preventivo con inmunoglobulinas a dosis de 1 g/kg/semanal, desde la semana decimotercera de la gestación, en sucesivos embarazos de las madres con hijos afectados ha demostrado una significativa mejoría de la supervivencia de los niños⁽⁴⁵⁾.

ENFERMEDADES METABÓLICAS (Véase capítulo correspondiente)

Diferentes metabopatías pueden producir una ictericia-colestasis de inicio precoz, si bien ésta no suele ser el síntoma predominante sino otros hallazgos como:

1. **Fallo o insuficiencia hepática** con déficit de la actividad de protrombina que no se corrige tras administración de vitamina K, hipoglucemia y colinesterasa baja. Es el caso de la galactosemia, tirosinemia o fructosemia.
2. **Hepatomegalia**. Glucogenosis I y III, lipidosis (Nieman-Pick A y C), enfermedad de Wolman (déficit de lipasa ácida).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia, missed opportunities for effective surgery. *Lancet*. 1989; 1: 421-423.
2. Stormon MO, Doney SF, Kamath KR, et al. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37: 47-50.
3. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eltman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*. 1979; 64: 342-7.
4. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, Gomall P, Booth IV. Parenteral nutrition-related cholestasis in post-surgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*. 1996; 31: 604-6.
5. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr*. 1998; 133: 563-7.
6. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today. *Gastroenterology*. 2006; 130:S70-77.
7. Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, Robuck P and Hoofnagle J. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007; 46: 566-81.
8. Wada H, Muraji T, Yokoi A, Okamoto T, Sato S, Takamizawa S et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42: 2090-2.
9. Davenport M, de Ville de Goyet J, Stringer M, Mieli-Vergani G, Kelly D, McClean P et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet*. 2004; 363:1354-57.
10. Stringer MD and Howard ER. Surgical disorders of the liver and bile ducts and portal hypertension. En: Kelly Deirdre A, ed. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 2nd ed. Blackwell Publishing; 2004. p.324-362.
11. Bezerra J. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: S23-29.
12. Sokol RJ and Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis*. 2001; 21 (4): 517-24.
13. Suchy FJ, Shneider B. Familial hepatocellular cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 3ª ed. Cambridge: University Press; 2007. p.310-25.
14. Sokol RJ. Corticosteroid treatment in biliary atresia: tonic or toast? *Hepatology*. 2007; 46: 1675-78.
15. Kobayashi H, Tamatani T, Tamura T, Kusafuka J, Yamataka A, Lane G et al. Maternal microchimerism in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 987-91.
16. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 115-28.
17. Kelly D, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1132-5.
18. Shneider B, Brown M, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2006; 148: 467-74.
19. Chardot C and Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? Editorial. *J Pediatr*. 2006; 148: 432-5.
20. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K and Tanaka K. Five- and 10-Year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 997-1000.

21. Davenport M, Stringer M, Tizzard S, McClean P, Mieli-Vergani G and Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology*. 2007; 46: 1821-27.
22. Rand EB, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Molecular analysis of 24 Alagille syndrome families identifies a single submicroscopic deletion and further localizes the Alagille region within 20p12. *Am J Hum Genet*. 1995; 57: 1068-73.
23. Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, Morrissette JJ, Sanchez P, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat*. 2006; 27: 436-43
24. McDaniell R, Warthen DM, Sánchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB NOTCH2 mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 169-73.
25. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003; 40: 891-5.
26. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999; 29: 822-9.
27. Rovner AJ, Schall JJ, Jawad AF, Piccoli DA, Stallings VA, Mulberg AE, Zemel BS. Rethinking growth failure in Alagille syndrome: the role of dietary intake and steatorrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 495-502.
28. Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 99-107
29. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, Krantz ID. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*. 2004; 109: 1354-8.
30. Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, Rand E. Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 104-7.
31. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2006; 10: 154-8.
32. Lykavieris F, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001; 49(3): 431-5.
33. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 431-7.
34. Van Mil SWC, Houwen RHJ and Klomp LWJ. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet*. 2005; 42: 449-63.
35. Demeilliers C, Jacquemin E, Barbu V, Mergey M, Paye F, Fouassier L et al. Altered hepatobiliary gene expressions in PFIC 1: ATP8B1 gene defect is associated with CFTR downregulation. *Hepatology*. 2006; 43: 1125-34.
36. Álvarez L, Jara P, Sánchez-Sabaté E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Human Mol Genet*. 2004; 13: 2451-60.
37. Jansen P, Müller M and Sturm E. Genes and Cholestasis. *Hepatology*. 2001; 34: 1067-74.
38. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(7): 388-95.
39. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(4): 551-62.
40. Balistreri W, Bezerra J, Jansen P, Karpen S, Shneider B, Suchy F. Intrahepatic Cholestasis: Summary of an American Association for the study of liver diseases single-topic conference. *Hepatology*. 2005; 42: 222-35.
41. Van Mil SWC, Houwen RHJ, Klomp LWJ. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet*. 2005; 42: 449-63.
42. Stringer MD, Dhawan A, Davenport M et al. Choledochal Cysts: lessons from a 20 year experience. *Arch Dis Child*. 1995; 73: 528-31.
43. Davenport M, Heaton N, Howard ER. Spontaneous perforation of the bile duct in infants. *British J Surg*. 1991; 78: 1068-70.
44. Heaton ND, Davenport M, Howard ER. Intraluminal biliary obstruction. *Arch Dis Children*. 1991; 66: 1395-8.
45. Whittington PF, Nelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: Fetal liver disease leading to liver failure in the foetus and newborn. *Pediatr Transpl*. 2005; 9: 640-5.

3.4.3 Trastornos del metabolismo de la bilirrubina

J. Jiménez Gómez, F.M. Pérez Fernández, J.J. Gilbert Pérez

INTRODUCCIÓN

Existen multitud de enfermedades que asocian elevaciones del nivel de bilirrubina sérica. Este capítulo aborda los cuadros clínicos en los que la hiperbilirrubinemia se produce como resultado de un trastorno primario del metabolismo de la bilirrubina, sin existir ninguna alteración a nivel hepático. Siempre deben diferenciarse de otros casos en los que la hiperbilirrubinemia es un fenómeno secundario, a otras enfermedades hepáticas, alteraciones hematológicas o infecciones. Para entender estos defectos primarios en el metabolismo de la bilirrubina, es útil recordar la vía normal por la cual la bilirrubina es metabolizada y eliminada de la circulación.

La bilirrubina es un producto de la oxidación del grupo heme, componente de proteínas como la hemoglobina, mioglobina y citocromos en un 70% procedente de la hemoglobina que resulta de la lisis de hematíes viejos en el sistema retículo-endotelial. Debido a que la bilirrubina libre es muy insoluble en agua, requiere ser modificada con el fin de facilitar su eliminación del organismo. La bilirrubina no conjugada pasa al torrente sanguíneo y circula unida no covalentemente a la albúmina. Una o varias proteínas transportadoras captan la bilirrubina y la transportan al interior del hepatocito, donde se transforma en bilirrubina conjugada que se excreta a la bilis.

Existen tres pasos necesarios para la depuración de la bilirrubina a nivel hepático: captación de la bilirrubina por los hepatocitos desde el sinusoides, conjugación enzimática en el retículo endoplasmático y secreción de la bilirrubina conjugada desde los hepatocitos a través de la membrana canalicular. A continuación se describen los trastornos de la bilirrubina, resultado de defectos en estos pasos metabólicos⁽¹⁻⁴⁾.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA

Los dos componentes de la bilirrubina sérica total habitualmente medidos en el laboratorio clínico son la bilirrubina conjugada o directa, que cambia de color directamente sin añadir metanol en la prueba de Van den Bergh y bilirrubina no conjugada o indirecta. En condiciones normales la cifra de bilirrubina total en sangre no excede de 1 mg/dl, siendo la fracción conjugada menor al 20% del total. Aunque los términos bilirrubina directa y conjugada se utilizan a menudo como sinónimos, esto no siempre es correcto, debido a que cuantitativamente la fracción directa comprende tanto la bilirrubina conjugada como la bilirrubina delta. La unión de la bilirrubina a la albúmina a nivel plasmático neutraliza su efecto tóxico. Esta unión es de carácter reversible,

pero en situaciones de hiperbilirrubinemia la bilirrubina conjugada se une de forma irreversible mediante un enlace covalente (bilirrubina delta). Esta bilirrubina reacciona como bilirrubina conjugada, pero no se excreta por la orina y tiene una vida media plasmática prolongada, igual a la de la albumina, con vida media de aproximadamente 22 días. La existencia de esta bilirrubina explica que pueda prolongarse la ictericia cuando el resto de pruebas de función hepática mejora.

En cuanto a la medición de la bilirrubina sérica, existe gran variabilidad entre laboratorios, debido a la variedad de métodos existentes. El procedimiento Jendrassik-Grof es muy utilizado, aunque tiene el inconveniente de que sobreestima la proporción de bilirrubina directa. Mediante métodos más exactos se ha comprobado que en sujetos normales prácticamente el 100% de la bilirrubina circulante es no conjugada. El método más habitual de determinación de la bilirrubina (Van den Bergh) se basa en el uso de compuestos diazo. Dos nuevos métodos utilizan la cromatografía líquida de alta resolución (*high-performance liquid chromatography*, HPLC), considerada el "estándar de oro", pero es demasiado costoso como análisis de rutina. Actualmente existen métodos de multicapa (Kodak vitros, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics,) utilizados en algunos laboratorios clínicos que permiten la medición de bilirrubina conjugada y fracciones sin incluir la bilirrubina delta.

Existen además métodos de medición no invasivos, que determinan bilirrubina transcutánea, aunque de una forma menos exacta. En la actualidad, dos de estos métodos están disponibles: BiliCheck (Respironics, Pittsburgh, PA)⁽⁵⁾ y Meter Ictericia (Minolta / Air Shields, Air-Shields Vickers)⁽⁶⁾.

ACLARAMIENTO DE LA BILIRRUBINA

Captación por el hepatocito

La bilirrubina se disocia de la albúmina en la cara sinusoidal de los hepatocitos, dispuestos radialmente en cordones, adyacentes al borde del sinusoides. Una presión venosa portal menor que la presión arterial genera un lento flujo sinusoidal de la sangre. En primer lugar la bilirrubina unida a la albúmina pasa al espacio líquido (espacio de Disse) entre el endotelio y los hepatocitos, a través de poros que permiten el contacto directo entre el plasma y la membrana de los hepatocitos. Esto se ve facilitado por la ausencia de láminas basales, existentes en otros sistemas capilares^(3,4). Una vez en el espacio de Disse, la bilirrubina se disocia de la albumina⁽³⁾ y es captada por los hepatocitos a través de un transportador de membrana. Este sistema de transporte intercambia

aniones orgánicos como Cl⁻ y HCO₃⁻ con bilirrubina, bromosulfaleína o verde indocianina. Recientemente, se ha demostrado que la bilirrubina puede también pasar a través de la membrana del hepatocito de forma pasiva por difusión simple. Estudios en hepatocitos de rata demostraron que este transportador que facilita la captación de bilirrubina es un dímero de proteínas, OATP-2, de 55.000 dalton de peso molecular⁽⁶⁾. Estudios adicionales mediante anticuerpos han demostrado su ubicación en la membrana plasmática y el mecanismo de bloqueo de la captación. Por tanto la bilirrubina, bromosulfaleína, y el verde indocianina comparten el mismo transportador en los hepatocitos, produciéndose inhibición competitiva cuando se inyectan simultáneamente, a pesar de presentar metabolismo intrahepático muy diferente.

Una vez en el citosol de los hepatocitos, la bilirrubina no conjugada para hacerse soluble, se asocia a una proteína llamada glutatión S transferasa (GST), conocida también como ligandina o proteína S con mayor afinidad (~ 106; concentración de 0,04 mM) que con la albúmina (~108; concentración de 0,6 mM). La GST se une a la bilirrubina manteniéndola soluble y facilita la captación, disminuyendo el reflujo de ésta desde los hepatocitos de nuevo al plasma.

Conjugación

Dentro del hepatocito, la bilirrubina entra en el retículo endoplasmático (microsomias), en el que se conjuga con ácido glucurónico, para hacerse soluble y facilitar su excreción a la bilis. La conjugación interrumpe el enlace intracelular al formar un éster con una o dos de las cadenas laterales de ácido propiónico en los anillos B y C de pirrol de la bilirrubina. Esta esterificación se produce por una isoforma de la uridin difosfato glucuronil transferasa (B-UGT) específica para la bilirrubina, conocida como UGT1A1.

Se han identificado dos genes que codifican la información necesaria para la síntesis de dos familias de UGTs (UGT1 y UGT2) los cuales, por variantes menores en la transcripción de sus exones, determinan a su vez la síntesis de varias isoformas de la misma enzima con diferencias en su actividad catalítica y su afinidad por sustratos. El gen UGT1A1, situado en el brazo largo del cromosoma 2, contiene cuatro exones consecutivos (exones 2-5). El exón 3 imparte especificidad por la bilirrubina a UGT1A1. Otras isoformas de la UGT catalizan la conjugación de tiroxina, esteroides y ácidos biliares. El gen UGT1 codifica varias isoformas con una estructura compleja que consta de cuatro exones comunes y 13 exones de codificación variable de diferentes isoformas⁽⁸⁾. Durante la transcripción, el ácido ribonucleico mensajero de cada exón variable 1 se ensamblan para el exón 2. Los exones variables determinan la especificidad por el sustrato, mientras que el exón común UDPGA determina el sitio de unión del enzima a la membrana. Más de 30 diferentes alelos mutantes UGT1 se han descrito como causa del síndrome de Gilbert (SG) y el síndrome de Crigler-Najjar tipos I y II.

La actividad UGT1A1 es inducida por fenobarbital, diazepam, fenitoína, espirolactona y sustancias peroxisomales, como los fibratos.

Se postula que existe un sistema permeasa que facilita el transporte de UDP-GA del citosol a través de las capas de lípidos en el interior del retículo endoplasmático, donde se encuentra BUGT. La existencia de una permeasa se basa en estudios donde se manifiesta una preferencia por UDP-GA para la conjugación de bilirrubina, a pesar de que la uridín difosfato glucosa (UDPG) está presente en el citosol en concentraciones superiores⁽⁶⁾. Uridín difosfato N-acetilglucosamina puede aumentar *in vitro* la actividad BUGT, por lo que es considerado un regulador fisiológico de BUGT⁽⁷⁾. Después de la conjugación, UDP se convertirá en uridina y pirofosfato inorgánico por un nucleósido difosfatasa en el interior del retículo endoplasmático, impidiendo así la reacción inversa.

La UGT1A1 cataliza la formación de ambos tipos de bilirrubina mono y diglucuronato. En el adulto humano normal, la bilirrubina conjugada es excretada en la bilis, principalmente como diglucuronato de bilirrubina (~ 80%), en menor proporción monoglucuronato de bilirrubina (~ 15%) y en muy pequeñas cantidades bilirrubina sin conjugar y otros conjugados (por ejemplo, glucosa, xilosa y mixtos diésteres)⁽⁹⁾.

Secreción

Después de la conjugación, la bilirrubina conjugada es excretada en contra de un gradiente de concentración a través de la membrana canalicular de los hepatocitos hasta la bilis⁽¹⁰⁾. Estudios en hígado de rata indican que la bilirrubina atraviesa la membrana canalicular mediante un sistema activo de transporte, ATP-dependiente, estimulado por bicarbonato. Se trata un transportador canalicular multiespecífico de aniones orgánicos ATP-dependiente (cMOAT), más conocido como proteína multirresistente 2 (MRP-2)⁽¹¹⁾. Este sistema transportado, cMOAT/MRP-2, se ha involucrado en el transporte a través de la membrana canalicular de gran variedad de compuestos endógenos y xenobióticos, incluidos la bilirrubina mono y diglucurónico.

Las mutaciones genéticas que alteran estos transportadores, son responsables de enfermedades, como la fibrosis quística, enfermedad de Wilson, la hiperinsulinemia, adrenoleucodistrofia⁽¹²⁾ y, como se discute más adelante en este capítulo, el síndrome de Dubin-Johnson (DJS) y el de Rotor. Este mecanismo puede ser saturado con cantidades cada vez mayores de bilirrubina total o bilirrubina conjugada^(13,14), de modo que en situaciones de colestasis se activan otros transportadores MRP, concretamente MRP-3 y MRP-4 que permiten el paso de nuevo al plasma de bilirrubina conjugada y no conjugada desde los hepatocitos.

Muchos otros aniones orgánicos (por ejemplo, bromosulfaleína, verde indocianina) se cree que comparten este mismo mecanismo de excreción canalicular. Infusiones simultáneas de bromosulfaleína y verde indocianina producen la máxima disminución de la excreción canalicular de bilirrubina. Las sales biliares no utilizan el mismo mecanismo de excreción canalicular⁽¹³⁾. Sin embargo, la infusión de sales biliares aumenta la máxima excreción de bilirrubina conjugada de manera que la excreción por la membrana cana-

licular de sales biliares y la bilirrubina conjugada no son completamente independientes. Por el contrario, la máxima excreción de bilirrubina conjugada puede ser reducida por los agentes colestásicos tales como los estrógenos y los esteroides.

SÍNDROME DE GILBERT

Introducción

El síndrome de Gilbert (SG) es una alteración hereditaria multifactorial asociada a un elevado nivel de bilirrubina (hiperbilirrubinemia no conjugada) en sangre y que, por lo general, no presenta síntomas, salvo una leve ictericia que puede aparecer en condiciones de esfuerzo excesivo, estrés, insomnio, cirugías, ayuno, infecciones o tras la ingesta de algunos medicamentos.

El síndrome se asocia a un déficit de la actividad de la enzima uridindifosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), descrita por primera vez por los gastroenterólogos franceses Agustín Nicolás Gilbert y Pierre Lereboullet en 1901⁽¹⁴⁾.

Etiopatogenia

La caracterización de los genes que codifican el complejo enzimático de las UGT ha sido fundamental para establecer las bases moleculares del síndrome de Gilbert y de otras enfermedades caracterizadas por la elevación en el plasma de la bilirrubina no conjugada⁽¹²⁾. La ocurrencia de mutaciones en este gen determina una disminución o ausencia en la actividad de las UGTs. Ello se expresa clínicamente en un aumento de la bilirrubina no conjugada en el suero. Actualmente, gracias a técnicas de secuenciación y comparación directa entre pacientes y controles ha sido posible establecer que mutaciones del gen de la UGT son responsables de los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar (SCN) tipos I y II.

La patogenia de la hiperbilirrubinemia observada en el síndrome de Gilbert consiste en una reducción de aproximadamente un 70% en la capacidad glucuronidante hepática según análisis de muestras obtenidas por punción-biopsia hepática. Ello se asocia a una mutación en la región del promotor (zona reguladora) del gen de la UGT1A1. Por lo tanto, la estructura de la proteína no se altera y se sintetiza normalmente. Sin embargo, su nivel de expresión y por lo tanto su actividad enzimática están reducidos en forma muy significativa. De este modo, el fenotipo observado corresponde a una elevación de la bilirrubina sérica no conjugada que rara vez supera cinco veces el valor normal y de pronóstico enteramente benigno.

El SG se hereda de forma autosómica recesiva⁽¹⁵⁾ o, según otros, por herencia autosómica dominante⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. El gen que codifica la UGT1A1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 2. El locus de UGT incluye 13 primeros exones seguidos de cuatro exones comunes. Cuatro de los trece primeros exones se consideran pseudogenes, es decir, no son funcionales. En cada uno de los nueve primeros exones restantes es donde se inicia la transcripción, y los exones 2 al 5 son comunes para todas las isoformas del UGT1A. De esta forma se originan nueve proteínas con diferentes *N*-terminales e idénticos *C*-terminal. Cada uno de estos cuatro exo-

nes comunes codifica el lugar de unión al sustrato y es regulado por su propio promotor. Se han detectado polimorfismos funcionales en los primeros exones de los genes que codifican estas proteínas. Las mutaciones en este gen dan lugar al síndrome de Crigler-Najjar tipos I y II y al síndrome de Gilbert.

En el estudio de Bosma y cols. se observó que en 10 pacientes de raza blanca que presentaban síndrome de Gilbert, la región codificadora del gen era normal, pero estos pacientes eran homocigotos para dos bases extra del dinucleótido (TA) en el elemento TATAA del extremo 5' del promotor del gen, es decir, encontraron la presencia de A (TA)₇TAA en vez de lo normal, que es A (TA)₆TAA⁽¹⁹⁾. Por otro lado, Butler y cols. también describen que esta variante en el promotor del gen de la UGT1A1 es la responsable de la mayoría de los casos de síndrome de Gilbert en pacientes de raza blanca⁽²⁰⁾. La presencia de este elemento TATAA más largo tiene como consecuencia una expresión reducida de la proteína. Unos años más tarde se designó esta variante como UGT1A1*28. La frecuencia de este alelo anormal descrito por Bosma y cols. es del 40% en individuos normales, pero sólo el 16% son homocigotos, por esto la mayoría tienen niveles normales de bilirrubina.

Existe otra mutación de la región promotora muy frecuente en individuos asiáticos que también se relaciona con el SG y con una hiperbilirrubinemia más grave y prolongada en el periodo neonatal, que es la Gly71Arg en el exón 1 del gen UGT1A1. Por otra parte, aunque se ha demostrado una disminución de la actividad de la UDP-GT, se especula que estas variantes genéticas sean necesarias, pero no suficientes, para desarrollar el síndrome de Gilbert; además de que no se descarta un posible defecto en la captación de la bilirrubina no conjugada, en relación con una disminución de la actividad de las proteínas intracelulares de transporte.

Epidemiología

El síndrome de Gilbert aparece en un 3% a 10% de la población general, según las diferentes series. Suele aparecer en el adolescente o el adulto joven, generalmente se detecta entre los 20 y 30 años de edad, y se suele diagnosticar cuando se realiza una analítica de sangre rutinaria y aparece un nivel de bilirrubina indirecta alto. Es conocido que existen diferencias inter e intrapoblacionales, debido a que la frecuencia alélica del polimorfismo genético difiere según los grupos étnicos. Se ha detectado con una frecuencia de 0,320-0,390 en raza blanca, y de 0,35 en indios; es más prevalente en afroamericanos y menos prevalente en japoneses y chinos (0,11, 0,16 y 0,19). También se ha observado que es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes en población sefardí y en la región italiana de Campania; respecto a la población española es más elevado en personas con ascendencia extremeña. Hoy se sabe que este síndrome es más frecuente en hombres (proporción 2-7:1) probablemente porque en la pubertad aumentan los niveles de bilirrubina sérica en el sexo masculino y disminuyen en el femenino. Esta diferencia podría atribuirse a los efectos hormonales sobre la actividad de la UDP-GT⁽²¹⁻²²⁾.

Clínica

En la mayoría de los casos la afección es asintomática y pasa prácticamente desapercibida, y es aún más infrecuente la aparición de sintomatología en la edad pediátrica. Sin embargo, en ocasiones, los pacientes aquejan síntomas inespecíficos como hiporexia, astenia, náuseas y molestias abdominales, aunque estos trastornos se presentaron con la misma frecuencia en una población control⁽²³⁾. El síntoma más frecuente es la ictericia que se manifiesta cuando los niveles de bilirrubina aumentan por encima de 4-5 mg/dL en lactantes (68,4-85,5 $\mu\text{mol/L}$) y por encima de 2-3 mg/dL en niños mayores (34,2-51,3 $\mu\text{mol/L}$). Como se ha mencionado anteriormente, las situaciones de estrés pueden hacer que el nivel de bilirrubina y, por tanto, la ictericia, aumente más. Generalmente para que la hiperbilirrubinemia se ponga de manifiesto se requiere la existencia de un factor adicional: exceso de hemólisis por vida media de los eritrocitos más corta de lo normal o diseritropoiesis (síntesis anormal de eritrocitos), ya que en muchos pacientes la actividad enzimática no se relaciona directamente con los niveles de bilirrubina. Los síntomas no son constantes sino que se presentan en ciclos de dos a 3 semanas donde el paciente experimenta los mismos y luego mejora, para volver a empeorar.

Al comparar recién nacidos que poseen los marcadores genéticos para el SG con los que no los poseen, los niveles de bilirrubina no difieren entre ambos grupos, aunque los que tienen los marcadores presentan un ascenso más acelerado de bilirrubina indirecta durante los primeros dos días de vida.

Diagnóstico

De forma tradicional, el diagnóstico del síndrome de Gilbert se realiza por exclusión, por la presencia de hiperbilirrubinemia leve y fluctuante en ausencia de enfermedad hepática o hemolítica. La situación más habitual que lleva al diagnóstico es el hallazgo de bilirrubina elevada, en una bioquímica sanguínea realizada por rutina o por síntomas no relacionados con enfermedad hepática. La bilirrubina total está aumentada, pero la bilirrubina conjugada o directa está en niveles normales; la bilirrubina indirecta o sin conjugar constituye >90% de la bilirrubina total. Rara vez la bilirrubina total supera los 4-5 mg/dL, la elevación es de carácter intermitente, y se puede intensificar tras una situación de estrés y disminuir con la administración de fenobarbital. El resto de pruebas de función hepática son normales. Además hay que descartar hemólisis, ya que estas enfermedades pueden dar un patrón similar de elevación de la bilirrubina; apoyarían este diagnóstico un incremento en el recuento de reticulocitos, la anemia (no siempre presente), el descenso de la haptoglobina, el aumento de la LDH y la disminución de la vida media eritrocitaria. Si no hay hemólisis, debe descartarse una diseritropoiesis, en la que la vida media eritrocitaria y el recuento de reticulocitos son normales, pero existe cierto grado de anemia y, en ocasiones, un descenso de la haptoglobina. Es importante conocer el SG para evitar exámenes y estudios innecesarios o agresivos que no están indicados. La biopsia hepática muestra una microscopía óptica normal y valores muy bajos del complejo enzimático de la UGT,

pero el diagnóstico del síndrome no suele precisar estas técnicas, realizándose como hemos mencionado por exclusión ante ausencia de otras causas de hiperbilirrubinemia indirecta.

También se han descrito algunas pruebas confirmatorias y hoy día se aceptan los criterios expuestos por Powell (1977) para el diagnóstico de confirmación del síndrome de Gilbert^(24,25) y las pruebas clásicas del ayuno y del ácido nicotínico que son dos buenos test diagnósticos, con proporciones elevadas de positividad. Durante la prueba de ayuno el paciente es sometido a una dieta que no contenga más de 100 g de hidratos de carbono al día, durante 48 horas (400 kcal). Si la cifra de bilirrubina se duplica en ese lapso la prueba es positiva. Los mecanismos que intervienen en la producción de la hiperbilirrubinemia debido al ayuno son complejos. A este respecto, el importante descenso de la motilidad intestinal durante el ayuno favorece la absorción de bilirrubina no conjugada a ese nivel⁽²⁶⁾. Este test no está exento de algunos inconvenientes, por ejemplo, el largo periodo de realización (48 horas) además de que la especificidad es baja. Un método más rápido y posiblemente más sensible es la elevación de bilirrubina que se observa tras la infusión intravenosa de ácido nicotínico, el cual produce hemólisis que se manifiesta como hiperbilirrubinemia, más acentuada en pacientes afectados de SG, este test tampoco carece de efectos secundarios ya que puede producir vasodilatación⁽²⁷⁾.

Otro test para confirmar el diagnóstico es la prueba de estímulo con rifampicina, el fármaco es el agente más comúnmente relacionado con la inhibición competitiva de bilirrubina a nivel del transportador de membrana del hepatocito, como inductor enzimático a dosis de 900 mg en adultos produce ascensos significativos de bilirrubina, con resultado positivo del test a las cuatro horas en el 80% de los casos. La asociación de los test de ayuno y rifampicina cubre la positividad en el 92% de los casos, por lo que parece ser lo ideal para el diagnóstico del síndrome de Gilbert. Recientemente se está analizando el comportamiento de la bilirrubina covalente, esta nueva fracción de la bilirrubina está fuertemente unida a la albúmina en enlace covalente y se detecta en sangre por métodos cromatográficos. La bilirrubina delta en unión covalente con la albúmina se detecta en el 68,4% de los casos de síndrome de Gilbert, no encontrándose en los sujetos sanos ni en las hiperbilirrubinemias de origen hemolítico, sin embargo aún son necesarios más estudios.

Se ha sugerido también la posibilidad de realizar análisis genético para el diagnóstico del SG, por el momento no se recomienda realizar un *screening* genético de rutina puesto que es difícil conocer la verdadera prevalencia y penetrancia de las variables genéticas.

Tratamiento

El cuadro no precisa tratamiento y la expectativa de vida es normal, aunque aparecerán episodios ictericos coincidiendo con situaciones de estrés. Se pueden prevenir los síntomas evitando los factores desencadenantes de las crisis.

Puede existir susceptibilidad a algunos fármacos en pacientes afectados de SG, sobre todo los que requieren glucu-

ronización hepática. El SG puede predisponer a una toxicidad aumentada por paracetamol, aunque sólo se ha descrito en casos de sobredosificación. Más fármacos podrían tener toxicidad aumentada, es el caso de algunos quimioterápicos como el irinotecan o CPT-11 (usado en cáncer de colon metastásico) que produciría diarrea posiblemente debido a la acumulación de un metabolito del mismo, el SN38. O el TAS-103, un quimioterápico usado en el cáncer resistente a drogas. También puede existir toxicidad aumentada al indinavir, un antirretroviral usado en el tratamiento del VIH que se metaboliza mediante glucuronización hepática, el efecto resultante sería una mayor hiperbilirrubinemia en los pacientes con SG tratados con este fármaco debido a la inhibición competitiva por la UGT1A1. El etinilestradiol, un estrógeno, sintético usado en los anticonceptivos hormonales orales también se metaboliza por la ruta de UGT1A1, sin embargo no se ha demostrado mayor susceptibilidad a este fármaco ni tampoco mayor riesgo de cáncer de mama⁽³⁾.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR

La enfermedad de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najjar (SCN) constituyen los dos cuadros de hiperbilirrubinemia no conjugada por alteración del metabolismo de la bilirrubina descritos en humanos y se manifiestan en distintos grados de afectación clínica.

Esta rara enfermedad fue descrita por Crigler-Najjar en 1952 en siete pacientes con una forma grave de ictericia congénita no hemolítica, de los cuales seis murieron muy tempranamente por quernicterus. Estos pacientes presentaban niveles muy altos de bilirrubina (25-35 mg/dL) pero la función hepática permanecía inalterada.

En 1962 Arias descubre la existencia de la enfermedad, pero no fue hasta 1969 cuando estudia junto a sus colaboradores la excreción de glucurónidos (productos de la conjugación de la bilirrubina con ácido glucurónico) en la bilis en 16 pacientes de SCN y la respuesta al tratamiento con fenobarbital. De este modo diferencia dos tipos de comportamientos: en la forma de SCN tipo I (SCN I), en la que los pacientes no respondían (no disminuía la hiperbilirrubinemia) al tratamiento con el fenobarbital, no tenían restos de glucurónidos en la bilis y generalmente fallecían en los primeros meses de vida. La forma de SCN tipo II (SCN II), también denominado síndrome de Arias, por el contrario, se caracterizaba por tener menores cifras de hiperbilirrubinemia (entre 10 y 25 mg/mL), responder al tratamiento con fenobarbital, presentar trazas de glucurónidos en bilis (mayoritariamente monoglucurónidos) y estos pacientes podían sobrevivir hasta la edad adulta. Estos datos encontrados en el SCN II indicarían que estos pacientes tendrían cierta actividad de glucurono-conjugación sensible a ciertos inductores enzimáticos.

Definición

El CN es un trastorno del metabolismo de la bilirrubina en el que existe una deficiencia enzimática de la UDP-glucuroniltransferasa (UGT), total (SCN I) o parcial (SCN II), y más específicamente de la isoforma UGT1A1, que es la res-

ponsable de la glucurono conjugación de la bilirrubina en humanos. La frecuencia estimada es de 0,6-1 por cada 10⁶ nacimientos⁽⁴⁾.

Herencia

El conocimiento genético ha mostrado que tanto el SCN I como el CN II son enfermedades de herencia autosómica recesiva. Sin embargo, según Kowai et al., algunas mutaciones de CN II parecen ser de herencia dominante-negativa⁽⁴⁾, en esta situación se alteraría la función del alelo normal cuando el producto de la mutación interactúa con los mismos elementos que el producto normal. La proteína UGT1A1 sería pues activa como dímero, y el componente defectuoso de éste, producto de la mutación, alteraría la función de esta enzima.

Base molecular

Desde 1938 se dispone del modelo animal de esta enfermedad SCN I, la rata Gunn, de este modo pudo demostrarse que la UGT de la bilirrubina estaba ausente en el hígado de esta rata. Se observa que todas las regiones proximales de los exones amino terminales contienen una secuencia TATAA, que es importante para la transcripción de la actividad RNA polimerasa⁽⁴⁾.

Toda esta investigación ha permitido la identificación de mutaciones que causan el síndrome de CN. En 1992 se describió la primera mutación y posteriormente se han identificado varias mutaciones localizadas en la región que codifica la UGT1A1 (en los 5 exones consecutivos en el borde 3' del locus UGT1A en el cromosoma 2q37). En una revisión publicada por Costa⁽²⁸⁾ en 2006 se describen 70 mutaciones del gen causantes de S. de Gilbert, de SCN I y de SCN II, bien por sustitución, duplicación, delección y delección-inserción.

El SCN I sería el resultado de cambios que causan un truncamiento prematuro (codones stop)^(29,30) o sustitución de un residuo de aminoácido crítico, mientras que el SCN II sería causado por la sustitución de residuos de un único aminoácido. La inserción TA en la región promotora del gen UGT1A1 es el responsable del S. de Gilbert, resultando la secuencia del elemento TATAA en A(TA)₇TAA, siendo la normal A(TA)₆TAA.

Patogénesis

La alteración genética se relaciona con la gravedad de la enfermedad⁽²⁹⁾, y esto hace que casos leves del SCN II puedan solaparse con la E de Gilbert. Así pues la naturaleza de la lesión genética determinaría el grado de actividad enzimática de la UGT1A1 y por tanto de las manifestaciones clínicas. Así en el SCN I habría una casi completa ausencia de actividad enzimática, mientras que en la SCN II la actividad enzimática estaría gravemente disminuida.

Como se mencionó previamente, los dos tipos del SCN se diferencian por su respuesta al fenobarbital y a otras drogas inductoras que estimulan la hiperplasia del retículo endoplasmico, El descenso de las cifras de bilirrubina en el SCN II es variable según distintos estudios y pacientes, pero al

menos en un 25 %, (hasta un 70%) pueden bajar a cifras próximas a 5 mg/dL⁽³¹⁾. Este mecanismo inductor sobre la actividad enzimática residual no es del todo conocido y hay autores que han observado el efecto sobre la rata Gunn, que es el modelo animal del SCN I⁽⁴⁾. Otros inductores de la UGT1A1 serían: diazepam, fenitoína, espirolactona y los fibratos⁽³⁾.

Esta inactivación enzimática bloquea la excreción de la bilirrubina y por tanto de la bilirrubina conjugada en la bilis. La presencia de glucurónidos en bilis también es distinta en estos dos tipos de SCN, mientras que en el tipo I serían insignificantes (siempre < del 10 %), en el tipo II se encontrarían, principalmente en forma de monoglucurónidos (>60 %), representando los diglucurónidos de bilirrubina en la bilis normal el 80 % de los pigmentos biliares⁽¹⁾.

Clínica y diagnóstico

El diagnóstico suele estar basado en los hallazgos clínicos, el SCN I se caracteriza por ictericia en el periodo neonatal, debida a la elevación de la bilirrubina no conjugada en suero en concentraciones superiores a 20 mg/dL, que se mantienen durante toda la vida⁽³¹⁾.

La bilirrubina conjugada no se eleva, salvo de forma ficticia, cuando se alcanzan cifras muy altas de hiperbilirrubinemia. Las otras pruebas de función hepática: transaminasas y enzimas de colestasis (GGT, FA) son normales y no existen signos de hemólisis (las determinaciones de reticulocitos, lactodeshidrogenasa y haptoglobina son normales). También es preciso descartar otras causas de hiperbilirrubinemia no conjugada: hipotiroidismo, infección y el síndrome de Lucey-Driscoll, que es la exageración del efecto de la inmadurez de la UGT1A1 en el recién nacido, producido por factores del suero materno⁽³⁾.

En estos pacientes el riesgo de kernicterus es importante, lo que establece un fatal pronóstico si no se actúa precozmente. Se produce cuando el cociente bilirrubina/albumina excede de 1; en neonatos es peligroso que la bilirrubina no conjugada exceda de 20 mg/dl. El depósito de bilirrubina no conjugada en los ganglios de la base, hipocampo, sustancia gris y núcleo cerebeloso determina una necrosis celular por la inhibición de la síntesis de ARN sobre el metabolismo proteico, se altera el metabolismo de los hidratos de carbono y de la respiración mitocondrial⁽³⁰⁾. El objetivo para evitar el kernicterus sería mantener la relación de bilirrubina/albumina <0,5 en neonatos y < 0,7 en niños y adultos⁽³²⁾. El electroencefalograma y los potenciales evocados visuales pueden contribuir a identificar y monitorizar los efectos neurotóxicos de la bilirrubina⁽³³⁾.

En el SCN II las cifras de bilirrubina no conjugada son menores, pueden oscilar entre 10 y 25 mg/dL, responden al tratamiento con fenobarbital, suelen ser poco sintomáticas y la mayoría de pacientes alcanzan la vida adulta. La ictericia persistente, sin embargo, puede producir problemas en el campo de las relaciones sociales⁽³¹⁾. No suele producir kernicterus aunque sí se han descrito periodos de encefalopatía reversible y exacerbación de la ictericia coincidiendo con infecciones y otros episodios intercurrentes⁽¹⁾. En su forma

clínica más leve puede ser difícil de diferenciar del síndrome de Gilbert, que generalmente no supera una cifra de bilirrubina no conjugada superior a 4 mg/dL.

El diagnóstico de seguridad se realiza mediante la determinación de mutaciones del gen UGT1A1 en el DNA de leucocitos del paciente, aunque este método no está universalmente disponible^(1,31). El diagnóstico de SCD I se realizaría si ambos alelos codifican una enzima alterada o si las mutaciones de los dos alelos han sido previamente descritas. Si uno de los alelos tiene una mutación descrita previamente en un tipo II confirmaría el diagnóstico de SCD II⁽⁴⁾. Si la mutación del alelo es desconocida es preciso realizar estudios *in vitro* de la proteína mutada⁽²⁹⁾.

Otras pruebas diagnósticas más invasivas, como el análisis por cromatografía líquida de los glucurónidos en la bilis obtenidos mediante sondaje o cápsula o bien la determinación de la actividad enzimática en la biopsia hepática, no son muy utilizadas⁽¹⁴⁾.

Tratamiento

El SCN I es una enfermedad grave y los pacientes no llegaban a alcanzar la vida adulta, pero desde el descubrimiento de la fototerapia, y sobre todo del desarrollo del trasplante hepático, este infausto pronóstico ha cambiado.

La fototerapia preferentemente con luz azul, con una longitud de onda, entre 420 y 460 nm durante un periodo de 6 a 12 horas, fue el primer método disponible, para mantener la cifra de bilirrubina directa por debajo de 20 mg/dL^(1,31). Se produce una fractura de los enlaces internos de hidrógeno de la molécula de bilirrubina no conjugada, convirtiéndola en un fotoisómero hidrosoluble que se excreta en la bilis. El tratamiento con fototerapia pierde efectividad a partir de la pubertad debido a la pérdida relativa de la superficie de la piel en relación a la masa corporal junto al aumento de la pigmentación y del grosor de la piel, que se vuelve frágil y se lesiona fácilmente^(4,31). Es mejor tolerada cuando se aplica por la noche, pero el incumplimiento, sobre todo por adolescentes, puede llevar a descompensación y quernicterus⁽³¹⁾.

Debido a que la bilirrubina no conjugada puede ser reabsorbida en el intestino se ha desarrollado un tratamiento adyuvante a la fototerapia, mediante quelantes de bilirrubina para disminuir esta absorción en la circulación enterohepática. Se ha utilizado el agar, la colestiramina y el fosfato de calcio.¹ En un estudio se demostró un descenso del 18 % con el empleo de fosfato cálcico en pacientes de SCD I, no así en los enfermos SCD II. La colestiramina es mal tolerada por su mal sabor y su efecto secundario de estreñimiento y malabsorción de grasas⁽³¹⁾. Experimentalmente se han utilizado las sales de cinc⁽³⁴⁾ como quelante de la bilirrubina, pero se han puesto objeciones en cuanto a la seguridad de su empleo en recién nacidos. Recientemente se ha publicado el empleo de orlistat⁽³⁵⁾, que tuvo respuesta significativa en un subgrupo de pacientes.

Hay poca experiencia con la tin-mesoporfirina (2-4 μmol/k)^(1,30) que bloquearía la conversión del hemo a bilirrubina, con su uso se ha descrito desarrollo de anemia ferropénica.

TABLA I. Diferenciación entre las enfermedades por defecto de la UGT.

	Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Síndrome de Gilbert
<i>Incidencia</i>	muy raro	raro	frecuente: 5-10 %
<i>Herencia</i>	recesiva	sólo recesiva ¿?	Recesiva ¿dominante?
Bilirrubinemia	20 mg/dL	10-25 mg/dL	< 4 mg/dL
Actividad UGT	prácticamente ausente	muy reducida < 10 %	reducida 20-30 %
↓ de bilirrubinemia con fenobarbital	no respuesta	descenso > 25%	normalización
Composición bilirrubina	90% no conjugada	predominio monoglucuronidos	predominio diglucuronidos
Pronóstico	malo: kernicterus	habitualmente bueno kernicterus ocasional	bueno

UGT: uridín-difosfato glucuronosiltransferasa.

Siempre hemos de evitar drogas que puedan desplazar la unión a la albúmina a la bilirrubina, como las sulfamidas, contrastes radiológicos, cumarinas y antiinflamatorios; este peligro es especialmente importante en recién nacidos.

La plasmaféresis se reservaría en situaciones de descompensación aguda, cuando es necesaria la disminución rápida de los niveles de bilirrubina⁽³⁾.

El trasplante hepático es el único tratamiento curativo en la actualidad y debe realizarse antes de que se produzca daño neurológico importante^(1,31,36). Generalmente se realiza en los pacientes de SCN I antes de la pubertad, cuando otras terapias pierden efectividad. En menores se valorará el riesgo de kernicterus con los problemas que trae consigo la inmunosupresión. Se ha realizado el trasplante de hepatocitos en un paciente con SCN I, corrigiendo parcialmente el defecto metabólico, aunque la duración de este resultado beneficioso fue limitada en el tiempo⁽³⁷⁾.

La terapia génica es la esperanza terapéutica en un futuro próximo y se han realizado experimentos en ratas Gunn, aunque por el momento ningún vector es capaz de transmitir el material genético capaz de producir una expresión estable en suficiente número de hepatocitos, para corregir la deficiencia enzimática⁽⁴⁾. Actualmente se trabaja con vectores virales como lentivirus y no virales: liposomas y otros⁽³⁸⁾. En relación al consejo genético, la determinación enzimática no puede realizarse en amniocitos o vellosidades coriónicas, pero sí se ha publicado un trabajo en el que se efectuó el estudio mutacional en estas células⁽³⁹⁾.

En el SCN II el empleo de fenobarbital a dosis de 1-2 mg/kg/día, o de 5 mg/kg/día en lactantes en una única dosis nocturna puede reducir la cifra de bilirrubina no conjugada

TABLA II. Enfermedades del metabolismo de la bilirrubina: genotipo/fenotipo.

Enfermedad	Gen defectuoso	Cromosoma	Fenotipo
<i>Síndrome de Gilbert</i>	Región promotora de UGT1	2q37	Ictericia no conjugada leve
<i>Síndrome de Crigler-Najjar tipo I</i>	Región codificante (exon 1-5) UGT1	2q37	Ictericia no conjugada grave
<i>Síndrome de Crigler-Najjar tipo II</i>	Región codificante (exon 1-5) UGT1	2q37	Ictericia no conjugada intermedia
Síndrome de Dubin-Johnson	Región codificante del gen MRP2 (transportador de bilirrubina y aniones orgánicos en la membrana canalicular del hepatocito)	10q24	Ictericia conjugada leve

UGT: enzima glucuronosiltransferasa, MRP2: Multidrug resistance associated protein 2.

en un 25-30 %. Suele tolerarse bien y no precisa la monitorización de niveles en sangre⁽³¹⁾. Puede llegar a conseguirse cifras de bilirrubinemia cercanas a 5 mg/dL. En caso de intolerancia al fenobarbital, o bien descompensación aguda, puede también utilizarse la fototerapia asociada o no a tratamiento con quelantes⁽⁴⁾.

SÍNDROME DE ROTOR

Es una enfermedad benigna de herencia autosómica recesiva, en la que existe una elevación de ambas fracciones de la bilirrubina en plasma, con predominio de bilirrubina conjugada, por alteración en la capacidad de almacenamiento celular de la bilirrubina sin otra disfunción hepática. Por tanto estos individuos presentan una leve ictericia fluctuante, generalmente menor a 7 mg/dL sin otra repercusión clínica.

Este trastorno se debe a deficiencia de la GST que, como se explicó previamente, vehiculiza intracelularmente los glucuronos conjugados de la bilirrubina y otras moléculas. Hay una importante alteración de la captación de la bilirrubina por el citoplasma de las células hepáticas, que puede demostrarse con estudios gammagráficos (99mTc-DISIDA) y, como consecuencia de esta incapacidad de almacenamiento, se liberan al torrente circulatorio los conjugados de bilirrubina. Otros estudios muestran un retraso del aclaramiento plasmático de la bromosuftaleína (BSF) y del verde indocianina.

También existe una marcada elevación de coproporfirinas en orina como ocurre en otras colestasis, en una cantidad 2.-5 veces lo normal, siendo el isómero I menor del 80 % del total. El estudio anatomopatológico del hígado es normal. El pronóstico es excelente y no requiere tratamiento

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

Descrito por primera vez en 1954, el síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) es un desorden del metabolismo de la bili-

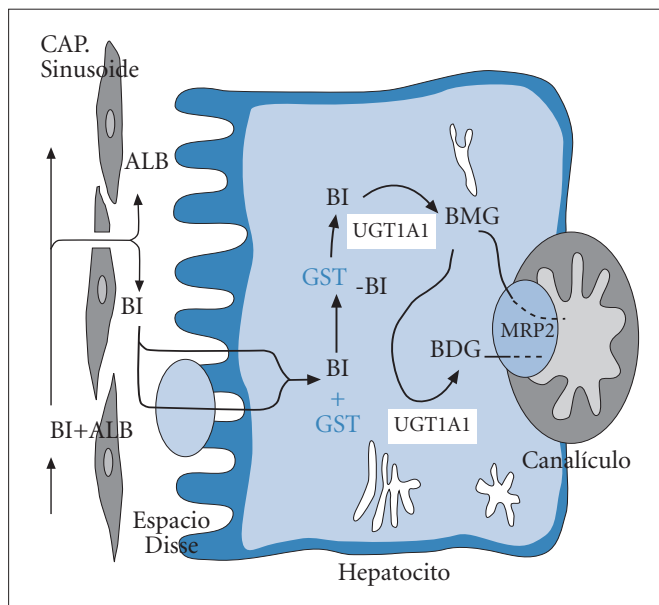


FIGURA 1. Metabolismo de la bilirrubina en hepatocito: ALB: albúmina B: bilirrubina indirecta BMG monoglucuro. noconjugado de bilirrubina BDG diglucuronoconjugado de bilirrubina GST glutatión S transferasa UGT1A1 uridín glucuronosiltransferasa MRP2 *multidrug resistance associated protein 2*.

rrubina crónica benigno muy poco frecuente, caracterizado por hiperbilirrubinemia mayoritariamente conjugada, hígado de un color oscuro y presencia de un pigmento anormal en los hepatocitos.

Comparte con el SR la herencia autosómica recesiva, la inexistencia de alteraciones de la función hepática y el hallazgo a la exploración física de ictericia recurrente o persistente leve, usualmente con cifras de bilirrubina entre 1,5-6 mg/dL. Suele manifestarse en la pubertad aunque se han descrito hiperbilirrubinemias más graves en neonatos y puede acompañarse de episodios de dolor abdominal y fiebre.

Estudios recientes han indicado que la pérdida o disfunción de la MRP2 (proteína multiresistente a drogas 2) de la membrana calicular del hepatocito es la base molecular del SDJ, causada por mutaciones del gen MRP2/cMOAT/ ABCC2. Por tanto existiría una deficiente excreción de los glucurónidos de bilirrubina a nivel de la membrana canalicular apical. La MRP2 forma parte de una superfamilia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*). Las mutaciones de otros transportadores ABC son la causa de enfermedades como la Fibrosis quística o la enfermedad de Wilson^(40,41).

Se han sugerido varias pruebas diagnósticas para el SDJ. Es típico encontrar un “doble pico” en el test de aclaramiento de la BSF que explica, primero la rápida captación y posteriormente el retorno a la circulación sanguínea por el defecto de excreción hepática. En el SDJ la excreción en orina coproporfirinas es normal o levemente aumentada, y lo más característico es el aumento de la proporción del isómero I (> 80 %). En las pruebas de imagen podemos encontrar un

retraso en la visualización de la vesícula biliar en la gammagrafía que, por otra parte, presenta una morfología normal en la ecografía.

La biopsia del hígado muestra unos gránulos gruesos de pigmento marrón en el citoplasma de los hepatocitos más concentrados en la región pericanalicular y más prominente en los hepatocitos centrolobulillares. El origen de esta pigmentación es desconocida pero se cree que es debida a la excreción alterada de metabolitos de la epinefrina.

Generalmente el SDJ no precisa tratamiento y el pronóstico es excelente, aunque en algunos casos se ha utilizado el fenobarbital o ácido ursodeoxicólico durante periodos de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glenn R, Gourley MD. Bilirubin Metabolism En: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Hamilton BC Inc 2004. p.1344-1355.
2. Nowicki MJ, Poley JR. The hereditary hyperbilirubinaemias. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1998; 12: 355-67.
3. Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics.* 2006; 16: 70-4.
4. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol.* 2003;38(1):107-17.
5. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000; 106: e17.
6. Robertson A, Kazmierczak S, Vos P. Improved transcutaneous bilirubinometry: comparison of SpectR(X) BiliCheck and Minolta Jaundice Meter JM-102 for estimating total serum bilirubin in a normal newborn population. *J Perinatol.* 2002; 22: 12-4.
7. Grupp-Phelan J, Taylor JA, Liu LL, Davis RL. Early newborn hospital discharge and readmission for mild and severe jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153: 1283-8.
8. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, et al. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics.* 1997; 7: 255-69.
9. Paulusma CC, Oude ER. The canalicular multispecific organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. *J Mol Med.* 1999; 75: 420-8.
10. Keppler D, König J. Hepatic canalicular membrane 5: expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *FASEB J.* 1999; 11: 509-16.
11. Wada M, Toh S, Taniguchi K, et al. Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 203-7.
12. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 14(10): 960-6.
13. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000; 40: 581-616.
14. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Semain Med.* 1901; 21: 241-3.

15. Bosma P, Chowdhury JR, Jansen PH. Genetic inheritance of Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1995; 346: 314-5.
16. Alwall N, Laurell CB, Nilsby I. Studies on hereditary in cases of "nonhemolytic bilirubinemia without direct van der Bergh reaction" (hereditary, nonhemolytic bilirubinemia). *Acta Med Scand*. 1946; 124: 114-25.
17. Foulk WT, Butt HR, Owen CA, et al. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): its natural history and related syndromes. *Medicine*. 1959; 38: 25-46.
18. Aono S, Adachi Y, Uyama E, et al. Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1995; 345: 958-9.
19. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 333(18): 1171-5.
20. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95(14): 8170-4.
21. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology*. 1984; 87(2): 308-13.
22. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *J Clin Invest*. 1969; 48: 2176-90.
23. Olsson R, Bliding A, Jagenburg R, Lapidus L, Larsson B, Svärdsudd K, Wittboldt S. Gilbert's syndrome-does it exist? A study of the prevalence of symptoms in Gilbert's syndrome. *Acta Med Scand*. 1988; 224(5): 485-90.
24. Powell LW, Cooksley WG, Farrell GC. Gilbert's disease: has it ever existed. *Lancet*. 1977; 1(8024): 1256.
25. Powell LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families. *N Engl J Med*. 1967; 277: 1108-12.
26. Kotal P, Vitek L, Fevery J. Fasting-related hyperbilirubinemia in rats: the effect of decreased intestinal motility. *Gastroenterology*. 199; 111(1): 217-23.
27. Gentile S, Tiribelli C, Persico M, Bronzino P, Marmo R, Orzes N, Orlando C, Rubba P, Coltorti M. Dose dependence of nicotinic acid-induced hyperbilirubinemia and its dissociation from hemolysis in Gilbert's syndrome. *J Lab Clin Med*. 1986; 107(2): 166-71.
28. Costa E. Hematologically important mutations: bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene mutations in Gilbert and Crigler-Najjar syndromes. *Blood Cells Mol Dis*. 2006; 36(1): 77-80.
29. Servedio V, d'Apolito M, Maiorano N, Minuti B, Torricelli F. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*. 2005; 25(3): 325.
30. Lodoso Torrecilla B, Palomo Atance E, Camarena Grande C, Díaz Fernández MC, Hierro Llanillo L, Síndrome de Crigler-Najjar: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(1): 73-8.
31. Torres M, Bruguera M. Crigler-Najjar syndrome *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(10): 637-40.
32. Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr*. 2006; 165(5): 306-19.
33. Perretti A, Crispino G, Marcantonio L, Lenta S, Caropreso M, Manganelli F, Scianguetta S, Iorio R, Iolascon A, Vajro P. Clinical utility of electrophysiological evaluation in Crigler-Najjar syndrome. *Neuropediatrics*. 2007; 38(4): 173-8.
34. Vitek L, Muchová L, Zelenka J, Zadinová M, Malina J. The effect of zinc salts on serum bilirubin levels in hyperbilirubinemic rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(2): 135-40. Comment in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(1): 11 author reply 119.
35. Hafkamp AM, Nelisse-Haak R, Sinaasappel M, Oude Elferink RP, Verkade HJ. Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar disease: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2007; 62(6): 725-30.
36. Schauer R, Stangl M, Lang T, Zimmermann A, Chouker A, Gerbes AL, Schildberg FW, Rau HG. Treatment of Crigler-Najjar type 1 disease: relevance of early liver transplantation. *Pediatr Surg*. 2003; 38(8): 1227-31.
37. Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, Goertzen TC, et al. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1998; 338(20): 1463-5.
38. Promrat K, Wu GY, Wu CH. Gene therapy for metabolic diseases of the liver. *BioDrugs*. 2000; 13(3): 177-88.
39. Francoual J, Trioche P, Mokrani C, Seboui H, Chalas J. Prenatal diagnosis of Crigler-Najjar syndrome type I by single-strand conformation polymorphism (SSCP). *Prenatal Diag* 2002; 22(10): 914-16.
40. Ferenci P, Zollner G, Trauner M. Hepatic transport systems. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17 Suppl: S105-12.
41. Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJ, et al. Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science*. 1996; 271: 1126-8.

3.4.4 Hepatopatías de etiología metabólica

A. Bélanger-Quintana, M. Martínez-Pardo Casanova

En este capítulo se tratan, de forma resumida, las enfermedades debidas a fallos en las reacciones enzimáticas que lleva a cabo el hepatocito, trabajador infatigable en todo lo referente al “metabolismo”. Pero, para conocer sus déficit, hay que conocer primero sus funciones. Las alteraciones en los procesos enzimáticos realizados en el hepatocito ocasionarán las llamadas hepatopatías metabólicas”.

FUNCIONES DEL HEPATOCITO

El hepatocito como “conseguidor” de sustratos energéticos

La célula hepática sintetiza glucosa para que el 90% de ella sea utilizada en el astrocito y en la neurona, consiguiendo un rendimiento neto de 38 ATP por molécula de glucosa metabolizada. También sintetiza cuerpos cetónicos y alanina para ser utilizados tanto en la neurona como en el miocito, con un rendimiento de 34 ATP por molécula metabolizada. De esta manera, en cualquier estado de exceso o de penuria de uno de los sustratos energéticos, ambos órganos obtienen, de forma inmediata y continua, energía en forma de ATP.

Durante las primeras dos horas tras la ingesta, el hepatocito transforma los monosacáridos de la dieta (galactosa y fructosa) en glucosa que, con ayuda de la insulina, se incorpora al metabolismo neuronal, almacenando la sobrante en forma de glucógeno, hepático y muscular. Las hepatopatías metabólicas cuya etiología se debe a un trastorno en la síntesis de glucosa a partir de galactosa se denominan *galactosemia*, a partir de la fructosa *intolerancia hereditaria a la fructosa* y los defectos de la síntesis de glucógeno *Glucocongénesis O*.

A partir de las dos horas postprandiales, el hepatocito sigue suministrando glucosa al sistema nervioso central y tras su estimulación por glucagón hidroliza, según necesidades, el glucógeno almacenado hasta su agotamiento convirtiéndolo en glucosa. Esta segunda etapa es de duración variable, 4 horas en el lactante y hasta 48 horas en un adulto en reposo, pero puede acortarse en situaciones de ejercicio, fiebre o estrés. Cuando el glucógeno se va agotando, el hepatocito tiene capacidad de sintetizar glucosa a partir de glicerol y de alanina, utilizando un conjunto de reacciones enzimáticas conocidas como *gluconeogénesis*. De esta forma, un hepatocito normal es capaz de mantener el aporte de glucosa al organismo por tiempo indefinido, incluso si varían las condiciones basales del sujeto. Los defectos de transformación del glucógeno hepático en glucosa se denominan *glu-*

cogenosis (I, III, IV, VI y IX), y aquellos de síntesis de glucosa partir de alanina-piruvato, *trastornos de la gluconeogénesis*.

Al irse agotando el glucógeno hepático, el glucagón y especialmente la adrenalina y los glucocorticoides estimulan la salida de los triglicéridos desde los adipocitos al torrente sanguíneo, hidrolizándose en una molécula de glicerol y en tres moléculas de ácidos grasos de cadena larga (LFFA), que contienen en su molécula un número de carbonos superior a 14. El hepatocito transforma el glicerol en glucosa a través de las últimas cuatro reacciones enzimáticas de la gluconeogénesis. Los LFFA, en cambio, van a ser utilizados para la formación de acetil CoA y cuerpos cetónicos, a través de la β -oxidación mitocondrial. Para ello deben atravesar la membrana citoplasmática, acilarse con CoA en el citoplasma (LFFAcil CoA) y atravesar la membrana mitocondrial. Para atravesar la membrana mitocondrial los LFFAcil CoA precisan de tres reacciones enzimáticas. La primera catalizada por la carnitín palmitoil transferasa I (CPT I), con el fin de formar LFFAcilcarnitina; la segunda, por la translocasa para devolver la carnitina a la membrana externa mitocondrial; y por último, la carnitín palmitoil transferasa II, para volver a formar LFFAcil CoA en la cara interna de la membrana mitocondrial y entrar de lleno en la β -oxidación.

En la β -oxidación mitocondrial los LFFAcilCoA, tras un ciclo de cuatro reacciones catalizadas por cuatro enzimas (acil deshidrogenasa, enoil hidratasa, 3OH acil deshidrogenasa y 3 ceto tiolasa), se transforman en otro LFFAcil CoA de 2 carbonos menos que el inicial, y una molécula más de Acetil CoA.

$LFFAcil\ CoA_{(n)} \rightarrow \beta\text{ oxidación} \rightarrow LFFAcil\ CoA_{(n-2)} + Acetil\ CoA$, siendo $n > 14$.

Los LFFAcil CoA van perdiendo carbonos y, cuando éstos llegan a 12 siguen una nueva espiral de β -oxidación específica para ácidos grasos de cadena media (MCFFAcil CoA), siendo sus enzimas de diferente origen genético de las empleadas en la oxidación de LFFAcil CoA. Lo mismo ocurre cuando el número de carbonos de los MCFFAcil CoA llegan a 4: la β -oxidación pasa a ser específica para ácidos grasos de cadena corta, SCAcil CoA. Los escasos MCFFAcil CoA y SCAcil CoA de la dieta no precisan de las actividades carnitín palmitoil transferasa I (CPT I), translocasa y carnitín palmitoil Transferasa II para transportarse a través de la pared mitocondrial.

El Acetil CoA procedente de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cualquier longitud de cadena se utiliza en el hepatocito para:

- a. Sintetizar acetoacetato y 3OH butirato (cuerpos cetónicos), que salen al torrente sanguíneo para ser utilizados por la neurona y el miocito como sustratos energéticos sustitutivos de la glucosa. Las alteraciones en esta vía se expresan clínicamente en la *3OH 3 metil glutárico aciduria*.
- b. Favorecer la síntesis de glucosa a partir de piruvato, al activar la piruvato carboxilasa, que es la primera enzima de la gluconeogénesis.
- c. Sintetizar N-acetil glutamato (NAG), activador alostérico de la carbamil fosfato sintetasa (CPS), segunda enzima del ciclo de la urea, que transforma el amonio en carbamil fosfato (no tóxico) con ayuda del CO_3H .

Cualquier defecto enzimático en el transporte de ácidos grasos de cadena larga, bien en su esterificación citoplasmática con Acetil CoA, en el transporte mitocondrial de las LFFAcil carnitinas, y/o en la β -oxidación de LFFA-MCFFA y/o SCFFAcil CoA, se engloban en el bloque de *trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos*. Estas enfermedades dan lugar a un defecto de síntesis de glucosa (hipoglucemia) y de cuerpos cetónicos (hipocetosis), además de un defecto de desintoxicación de amonio (hiperamoniemia) y un acúmulo de piruvato que se transforma en lactato (acidosis láctica).

El hepatocito como “transformador por excelencia” de metabolitos tóxicos

El hepatocito es el encargado de transformar las sustancias nocivas tanto para la neurona como para el resto de las células orgánicas, en metabolitos inermes. Se citan dos de las más importantes.

El ciclo de la síntesis de urea es la vía metabólica más representativa de la capacidad desintoxicante del hepatocito. Es extraordinariamente importante debido a que el exceso de amonio da lugar a edema del astrocito, muerte neuronal secundaria y riesgo de muerte del sujeto por enclavamiento del tronco cerebral.

La N-acetil glutamato sintetasa (NAGS), primera enzima del ciclo de la urea, une el Acetil Co A con la glutamina y sintetiza el N-acetil glutamato (NAG), que activa la carbamil fosfato sintetasa ya comentado previamente. De igual forma, la NAGS precisa a su vez ser activada, activación que se consigue con L-arginina, procedente de la ingesta proteica en el periodo postprandial y/o en caso de ayuno, con la arginina procedente bien de las proteínas corporales o bien de la que se sintetiza como producto final en el ciclo de la urea. Por ello, para evitar una hiperamoniemia es preceptivo tener suficiente arginina con la que activar la NAGS; tener Acetil CoA procedente de la oxidación de ácidos grasos para sintetizar N-acetil glutamato, y activar la carbamil fosfato sintetasa para transformar el amonio en carbamil fosfato.

Cualquier enzima del ciclo puede estar genéticamente afectada condicionando un aumento de amonio, pero mucho más frecuentes son otras patologías (las acidemias orgánicas, la deficiencia de arginina en alimentaciones parenterales, la deficiencia de arginina en las dibasicoacidurias y en la intolerancia a la lisina, la inhibición de la β -oxidación por valproa-

to...), que de forma secundaria inhiben la actividad NAGS, evitando la síntesis de N-acetil glutamato, sin el cual es imposible activar el ciclo. Los defectos del ciclo de la urea y otras hepatopatías metabólicas que condicionan un aumento del amonio plasmático se describen como *hiperamoniemias*.

En el hígado también han de hidrolizarse grandes moléculas (glicoproteínas, esfingolípidos, mucopolisacáridos, oligosacáridos...) en pequeñas moléculas que puedan metabolizarse sin complicaciones. Esta función de hidrólisis de grandes moléculas corresponden a los lisosomas y células de Kupfer hepáticas. Cuando alguna reacción enzimática lisosomal está afectada, el sustrato se acumula en el lisosoma del hepatocito, de las células de Küpffer y en otras células, dando lugar al grupo de *enfermedades lisosomales de depósito*, que afectan progresivamente la función hepática.

El hepatocito como el “mayor fabricante” de proteínas del organismo

El hepatocito protege la integridad del ser humano a través de la síntesis de proteínas absolutamente indispensables para la vida. Desde la albúmina, con sus funciones transportadoras y de mantenimiento de presión oncótica, hasta aquéllas que evitan desangrarse con una mínima lesión externa. El hepatocito sintetiza también proteínas transportadoras de oligoelementos, vitaminas y grasas; enzimas de las vías de utilización y catabolismo de aminoácidos esenciales y no esenciales; enzimas para el metabolismo de las vitaminas; enzimas oxidativas de los peroxisomas, etc. Además, el hepatocito también sintetiza muchas sustancias no proteicas, como el colesterol y otros esteroides (así como receptores de membrana que controlan su síntesis), sales biliares.... Y multitud de otras funciones, por lo que se puede denominar al hepatocito como el “trabajador por excelencia”.

Todas estas funciones han de realizarse con una extraordinaria precisión, para atender en todos los tiempos, en todas las situaciones y con toda la rapidez que sea necesaria, todas las necesidades que se le exigen. De ello deducimos que la normalidad estructural y la funcional del hepatocito condicionan el mantenimiento de las energías neuronal, muscular y reguladora de todo el organismo.

APROXIMACIÓN CLÍNICA AL ESTUDIO DE LAS HEPATOPATÍAS METABÓLICAS

Las hepatopatías metabólicas pueden tener tres formas clínicas de presentación⁽¹⁾:

Hepatopatía metabólica aguda

Generalmente con implicación grave neurológica en forma de coma⁽²⁾. En estos casos está afectada una vía metabólica indispensable para el mantenimiento de funciones vitales neuronales por una de las siguientes causas:

Por una disminución del aporte de energía

- Hepatopatías que cursan con hipoglucemia, que puede ser secundaria a un fracaso hepático grave o la única expresión de un defecto enzimático puntual en las vías de síntesis de glucosa, como son glucogenosis⁽⁴⁾, defectos de la

gluconeogénesis^(5,6), galactosemia⁽⁷⁾ e intolerancia a la fructosa. La tabla I resume estas últimas posibilidades⁽³⁾.

- Alteraciones que conducen a la deficiencia de síntesis de cuerpos cetónicos, como los defectos de transporte de carnitina (citoplasmática y mitocondrial), defectos de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos⁽⁸⁾, y defectos de síntesis de cetónicos⁽⁹⁾.
- Hepatopatías mitocondriales, especialmente las debidas a depleción del mtDNA⁽¹⁰⁻¹²⁾. Las depleciones del mtDNA son enfermedades de herencia autosómica recesiva en las que se afectan genes que participan en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas que, a su vez, intervienen en la síntesis de DNA, tanto nuclear como mitocondrial. En estos casos no hay suficiente DNA para la síntesis proteica (enzimas, receptores, transportadores, etc) de multitud de vías. El fallo es total y multiorgánico.

Por la toxicidad de un metabolito

Que afecta gravemente al metabolismo intermediario del hepatocito, del astrocito, de la neurona o de todos ellos.

- Hiperamoniemias, bien primarias, como las alteraciones del ciclo de la urea⁽¹³⁾, el síndrome de hiperamoniemia - hiperornitinemia-homocitrulinuria, los defectos de transporte de aminoácidos dibásicos; o bien inhibiciones secundarias del ciclo de la urea por acidemias orgánicas, medicamentos, en paciente con nutrición parenteral exenta de arginina, etc.
- Acidemias orgánicas del metabolismo de aminoácidos ramificados (leucina, valina e isoleucina)^(14,15), como la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, isovalérico acidemia, 3metilcrotonilaciduria, 3OH-3metilglutárico aciduria, propiónico aciduria y metilmalónico aciduria.
- El síndrome de Reye es una presentación aguda de fallo hepático con hipoglucemia e hiperamoniemia. La patología metabólica que lo puede producir se resume en la tabla II.

Hepatopatía metabólica subaguda

Generalmente se debe a depósitos hepáticos de un potente tóxico que condiciona la afectación progresiva del hepatocito hasta dar lugar a un fracaso hepático. Las funciones hepáticas van alterándose en mayor o menor tiempo según las condiciones nutricionales y el grado de gravedad. Es el caso de la galactosemia (galactosa 1 fosfato), de la intolerancia a la fructosa de presentación crónica (fructosa 1 fosfato), de la tirosinemia tipo I hepato-renal (maleil y fumaril acetato)^(16,17), de la enfermedad de Wilson (cobre)⁽¹⁸⁾, de las hemocromatosis (hierro), de las estosis hepáticas por alteraciones del metabolismo mitocondrial (habitualmente ácidos grasos de cadena larga), de los defectos de la síntesis de ácidos biliares⁽¹⁹⁾, de los defectos de transporte de ácidos biliares, como la colestasis intrahepática familiar progresiva⁽²⁰⁾, de algunos defectos peroxisomales (defectos de la biogénesis de los peroxisomas, Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal y defectos de la β -oxidación peroxisomal de ácidos grasos), de trastornos de glicosilación de proteínas, etc.

Hepatopatía metabólica crónica

Cursa con hepatomegalia progresiva, secundaria al depósito de metabolitos intermediarios que no se pueden hidrolizar en los lisosomas de las células de Küpffer, del hepatocito y de otros órganos. Su sintomatología no depende de la nutrición ni de las situaciones de estrés.

En este apartado se encuentran todos los trastornos lisosomales (galactosialidosis, glicoproteinosis, mucopolisacaridosis, Wolman, CESD, esfingolipidosis (Gaucher, Niemann Pick A,B,C y D), gangliosidosis GM1, etc...).

SÍNTOMAS Y SIGNOS QUE PUEDEN AYUDAR A RECONOCER UNA ALTERACIÓN DETERMINADA

Además de una anamnesis cuidadosamente efectuada, la exploración física exhaustiva, sin descuidar el más mínimo detalle, ayudará a efectuar el posible diagnóstico diferencial y decidir qué analítica pertinente se ha de realizar, para llegar a un diagnóstico definitivo.

Hepatomegalia

Es el signo universal de una hepatopatía:

- Fluctuante. Casi siempre presente en cualquier descompensación de las de presentación agudas, y que vuelve a la normalidad cuando se compensa.
- Constante, progresiva y de bordes romos cuando la alteración metabólica condiciona depósito de algo, como glucógeno, gangliósidos, glicoproteínas, esfingolípidos, grasas, etc.
- Constante, progresiva y de una dureza extraordinaria al tacto y reborde nítido, cuando implica colestasis, fibrosis y/o cirrosis hepática: tirosinemia, glucogenosis IV, galactosemia, alteración del metabolismo de ácidos biliares, hemocromatosis, depósito de fructosa-1-fosfato en su forma crónica, etc.

Ascitis

En patología grave hepática o con hipertensión portal. De especial importancia en los hydrops neonatales por enfermedad lisosomal y en las alteraciones de glicosilación de proteínas.

Esplenomegalia

Aparece en enfermedades lisosomales, glucogenosis IV, en deficiencia de α 1 antitripsina, en descompensaciones agudas de las porfirias y en hemólisis.

Olores especiales en el paciente

Col cocida (tirosinemia tipo I), pies sudados (isovalérico acidemia), curry (jarabe de arce), sudor (glutárico aciduria tipo II (MADD)).

Alteraciones de la piel

Ictiosis (Chanarin-Dorfman, lisosomales); *piel escaldada*: deficiencia de isoleucina, con valores plasmáticos de isoleucina $< 10 \mu\text{mol/L}$, en las acidemias propiónica y metilmalónica tratadas, que condicionan un alto riesgo de muerte; *ictericia* por colestasis o hemólisis; *angioqueratosis* en la enfermedad lisosomal; *piel de naranja* en los defectos de glicosi-

TABLA I. Principales síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas de las enfermedades metabólicas que producen hipoglucemia con hepatopatía.

Enfermedad	Síntomas y signos clínicos	Hallazgos bioquímicos	Observaciones
Hipoglucemia con hiperinsulinismo e hiperamoniemia	Hipoglucemias de repetición siempre con hiperamoniemia entre 70 y 150 μ moles/L e hiperinsulinemia. Episodios de <i>Reye's like</i> . Se le conocía con el nombre de hipoglucemia por sensibilidad a la leucina	La hiperamoniemia y la hipoglucemia mejoran con glucagón, con diazóxido y con aceite MCT.	Secundaria a un trastorno en la regulación de la glutamato deshidrogenasa. El tratamiento con diazóxido a dosis de 2-5 mg/kg/día es muy efectivo para mantener glucemias y disminuir amonio
<i>Glucogenosis</i> Deficiencia de glucógeno sintetasa, glucogenosis 0	Hepatomegalia muy discreta ó (-)	Hipoglucemia normocetósica. Lactato y amonio (N).	El lactato aumenta con la ingesta de glucosa.
Glucogenosis I (a, b, c y d). Puede considerarse también como defecto de la gluconeogénesis	Hepato/ nefromegalias. Cara de muñeco. Hipoglucemia desde 2 h, después de ingesta	Hipoglucemia normocetósica. Lactato > 2,5 mM. Amonio (N). Alanina > 400 μ mol/L CPK (N). Transaminasas y ácido úrico aumentados.	Neutropenia (b,c, d). Hipoglucemia no responde al glucagón (a 2-3 h de ayuno) Galactosa oral: no aumenta glucemia pero sí el lactato.
Glucogenosis III	Hepatomegalia. Hipoglucemia desde 3 h de ayuno	Hipoglucemia normocetósica. Lactato (N). CPK aumentada, Transaminasas muy aumentadas	No responde al glucagón. La sobrecarga de glucosa aumenta lactato
Glucogenosis VI	Hepatomegalia. Hipoglucemias variables	Hipoglucemia normocetósica. Lactato y CPK normales	No responde al glucagón. La sobrecarga de glucosa aumenta lactato
Glucogenosis IX (fosforilasa b kinasa), formada por 4 proteínas α , β , γ , δ (de diferentes genes). El gen de la α está en el X.	Hepatomegalia de diferente tamaño, según el paciente Hepatopatía: α y γ Hepatopatía + miopatía: β	Indistinguible de la VI, salvo que puede tener CPK alta (β). Si α o γ están afectadas, hay aumento de glucógeno en eritrocitos	Responden al glucagón con ayuno. La sobrecarga de glucosa aumenta el lactato. Véase actividad en eritrocitos (α o γ)
<i>Alteraciones del transporte mitocondrial de la carnitina</i>			
1. Deficiencia CPT I	Hepatopatía, miopatía y encefalopatía.	Carnitina total y libre altas. Ac. orgánicos en orina (-).	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
2. Deficiencia CPT II	Patologías muscular y hepática en la forma neonatal	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos en orina marcadores	
3. Deficiencia de translocasa	Trastornos del ritmo cardiaco + hepatopatía	Hipocarnitinemia libre. Ácidos orgánicos marcadores	
β -oxidación mitocondrial. 1. Deficiencia de Acil Co A deshidrogenasas, de cadenas larga, media y corta	Hipoglucemia con estrés ó en ayunas. Muerte súbita. <i>Reye's like</i> . Mioptía. Mioglobinuria	Hipocarnitinemia libre. Lactato > Ac. orgánicos: 4 cis-decenoico + dicarboxílicos de cadena media y 5 cis tetradecenoico (cadena muy larga)	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
2. Deficiencia de 3OH-acil deshidrogenasa, cadena larga. Enzima trifuncional	Encefalo, miopatía, retinopatía, hepatopatía, miocardiopatía	Ac. orgánicos: 3OH - dicarboxílicos de cadena larga. Carnitina baja. Lactato alto	<i>Indispensable hacer estudio de acilcarnitinas para diferenciarlas</i>
3. Alteraciones complejo II de cad. respiratoria mitocondrial = Glutárico aciduria tipo II = Deficiencia múltiple de Acil Co deshidrogenasas (MADD)	Edad variable. Clásica: olor a sudor, acidosis, hipoglucemia, quistes renales, Suave: miopatía, retraso psicomotor, <i>Reye's like</i> .	Ac orgánicos: glutárico, isovalérico, etilmalónico, dicarboxílicos cadenas larga y media, acil glicinas y acil carnitinas	Algunos responden al tratamiento con vit B ₂ , a dosis 100-200 mg/día.
<i>Defectos de síntesis de cetónicos.</i> Deficiencia de 3OH- 3- metil glutaril CoA liasa	Hipoglucemia hipocetósica con intensa acidosis. <i>Reye's like</i>	Normocarnitinemia. A veces hiperamoniemia. Siempre hay 3OH ₃ metil glutárico en orina	
<i>Trastornos de la gluconeogénesis.</i> Deficiencia de fructosa 1 - 6 difosfatasa	Hepatomegalia. En cualquier edad. <i>Reye's like</i> . Muerte súbita	Hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia e hiperuricemia. Las transaminasas pueden estar aumentadas. Gliceroluria	La dieta rica en grasas y en proteínas produce lactacidemia.
<i>Intolerancia hereditaria a la fructosa</i>	Aguda: crisis de hipoglucemia tras ingesta de sacarosa o fructosa. Crónica: hepatomegalia cirrótica, vómitos, desnutrición grave y tubulopatía	Nada especial salvo disminución de Pi y Mg en sangre, coincidiendo con hipoglucemia. El %CDT está aumentado antes de comenzar tratamiento. En crónica: hepatopatía grave con colostasis, dura, fibrosis	La sobrecarga con fructosa es muy peligrosa. Recomendamos hacer la biopsia hepática para el estudio enzimático, y el estudio de mutaciones en sangre periférica ⁽²⁸⁾ y www.EDDNAL.com

TABLA II. Defectos metabólicos que dan lugar a su presentación clínica como Síndrome de Reye. Diagnóstico diferencial de aproximación clínico y bioquímico.

Enfermedad	Hipoglucemia en relación con	Síntesis de cetónicos	Lactato en sangre	Amonio en sangre ($\mu\text{mol/L}$)	Carnitinemia libre (L), total (T) ($\mu\text{mol/L}$)	Ácidos orgánicos y acilcarnitinas patológicos
Def. transporte de carnitina	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 50	L: < 15 T: < 25	Ninguno
Def. CPT I	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L:> 60 T:> 120	Ninguno
Def. traslocasa	Ayuno, estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L : muy baja	Acilcarnitinas de cadena larga
Def. CPT II	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> 50	L: muy baja	Acilcarnitinas de cadena larga
Def. VLC acil CoA DH	Ayuno/estrés	Hipocetosis	>2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 5-cistetradecenoico y acilcarnitinas de cadena larga
Def MC acilCoA DH	Ayuno/estrés. <i>Reye's like</i>	Hipocetosis	N o > 2,5 mM	> o >>	L: muy baja	Ácido 4 cis decenoico + dicarboxílicos de cadena media + acilcarnitinas de cadena media
Def SC acil CoA DH (4)	Estrés/Ayuno prolongado	Hipo ó normocetosis	N o >	N o >	L: muy baja	Etilmalónico + acilcarnitinas de cadena corta
Glutárico aciduria tipo II (MADD)	Ayuno/estrés	Hipocetosis	> 2,5 mM	> 100	L: muy baja	Glutárico+ isovalérico + 4 cis decenoico + 5 cis tetra decenoico + etilmalónico + acilcarnitinas de cadenas larga-media y corta.
Def. enzima trifuncional	A veces sin hipoglucemia Encefalopatía Miocardiopatía Esteatosis, <i>Reye's like</i>	Suele haber hipocetosis	N o >	N ó >	L: baja	Ácidos 30H dicarboxílicos de cadena larga y 30H acil carnitinas de cadena larga
Deficiencia 30H ₃ metil glutaril CoA liasa	Igual que en el trifuncional	Siempre hipocetosis	> 2,5 mM o Normal	N o >	Normal	Ácido 30H ₃ metil glutárico en orina, siempre
MCD	Hipoglucemia con ayuno	Cetonuria ++	> 4mM	> 50	L: muy baja	Lactato, propiónico y 3metil crotónico en orina
Defectos del ciclo urea	Casi nunca debutan con hipoglucemia	Puede haber cetonuria ++	Normal pero puede estar aumentado	> 200	Normal	Aminoácidos y acidos orgánicos, alteraciones dependiendo de cada deficiencia (Tabla VI)
Defectos de la gluconeogénesis	Hipoglucemia en relación con ayuno. Coincide con úrico y lactato altos	Cetonuria +++ Normocetosis	> 2,5 mM en hipoglucemia	Normal	L: muy baja en hipoglucemia	Lactato alto. En deficiencias de fructosa 1-6 bifosfatasa puede haber aumento de glicerol.
Acidemias orgánicas de aa. ramificados	Hipoglucemias cuando está descompensada	Cetonuria +++ Hipercetosis	Suele estar muy alto	En algunas muy alto	En general la carnitina libre muy disminuida	Cada acidemia orgánica tiene patrón de aminoácidos y ac.orgánicos patognomónicos

VLC AcilCoA DH: Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga, MCacilCoA DH: Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media. SC acil CoA DH: acilCoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. CPT1: carnitín palmitoil transferasa I. MCD: deficiencia múltiple de carboxilasas sensible a biotina. MADD: deficiencia múltiple de Acil CoA deshidrogenasas por alteración del complejo II de cadena respiratoria mitocondrial.

Hipoglucemia hipocetótica: si la relación ácidos grasos libres (FFA) en plasma (mM) / c. cetónicos en plasma (mM) >2.

Hipoglucemia normocetótica: si la relación FFA (mM)/c. cetónicos (mM) = 0,5-2.

Hipoglucemia hipercetótica: si la anterior relación es < 0,5; hepatopatías metabólicas con hepatomegalia y manifestaciones de necrosis hepatocelular moderada o grave, en relación con la edad de presentación y otros síntomas asociados. Aproximación diagnóstica bioquímica.

Tomada de^(22,23), corregida y ampliada actualmente.

lación de proteínas; alopecias en las porfirias, deficiencias de biotinidasa y deficiencia múltiple de carboxilasas; *tricolorio-*

rrexis nudosa en las alteraciones del ciclo de la urea, hiperamoniemias y enfermedad de Menkes.

Fenotipos dismórficos

Mucopolisacaridosis, enfermedades peroxisomales, acidosis lácticas, citopatías mitocondriales, enfermedades lisosomales, alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Miocardopatía

Citopatías mitocondriales, alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga, acidemias propiónica y metilmalónica, glucogenosis III y IX, enfermedades lisosomales (GM1, Pompe, mucopolisacaridosis...), alteración en la glicosilación de proteínas.

Miopatías asociadas a hepatopatía

Glucogenosis III, glucogenosis IX (proteína β), enfermedad de Pompe, alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos, citopatías mitocondriales, Chanarín-Dorfman.

Alteraciones oftalmológicas

Midriasis (hiperamoniemia $> 200 \mu\text{mol/L}$), retinosis pigmentaria (alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga, citopatías mitocondriales), edema de papila (hiperamoniemia), cataratas (galactosemia, citopatías mitocondriales, enfermedades lisosomales), anillo de Kayser-Fleischer (enfermedad de Wilson), opacidades corneales (enfermedades lisosomales).

Patología neurológica asociada a hepatopatía metabólica

Coma agudo: hipoglucemias, hiperamoniemias, acidemias orgánicas, citopatías mitocondriales y *Reye's like*; demencia y psicosis en: hiperamoniemias⁽²¹⁾, porfirias, enfermedad de Wilson, y enfermedades lisosomales y peroxisomales; ataxia en las hiperamoniemias, enfermedades lisosomales, peroxisomales, citopatías mitocondriales); sordera neurosensorial en las enfermedades peroxisomales, citopatías mitocondriales, algunas enfermedades lisosomales; signos extrapiramidales en la enfermedad de Wilson, tirosinemia tipo I y enfermedades lisosomales.

Tromboembolismos

En: homocistinuria, citopatías mitocondriales, hiperamoniemia y acidemias orgánicas.

Hirsutismo. Enfermedades mitocondriales

La edad de presentación es un dato que puede indicar el camino de un diagnóstico diferencial etiológico rápido y concreto. La tabla III, basada en trabajos previos^(22,23), resume las diferentes patologías dependiendo de las edades de presentación y de la semiología asociada.

ANALÍTICA A REALIZAR

En caso de presentación aguda-coma

Analítica cuyos resultados debemos tener en 1-2 horas:

- Lactato ($N < 2 \text{ mM}$) y amonio ($N < 50 \text{ mmol/L}$) (ambos se deben extraer sin compresor).
- Glucemia (de vía venosa o arterial, no capilar, aunque se pueden utilizar los aparatos reflectantes para determinarla) ($N > 45 \text{ mg/dl}$ o $2,5 \text{ mM}$).

- Gasometría venosa para valorar acidosis metabólica.
- Cetónicos en sangre, para los que se aconseja utilizar el aparato *OPTIUM exceed*[®] (aparato para medir 30H butirato en sangre) (si $> 0,7 \text{ mM}$ hay síntesis de cetónicos).
- Bioquímica con glucemia sérica, perfil hepático, úrico, triglicéridos, iones, creatinina, CPK e insulinemia (esta última sólo si el 30H butirato fuera $< 0,7 \text{ mM}$ y hubiera hipoglucemia).
- Hemograma.
- Coagulación.

Para recoger en el momento agudo y procesar más adelante:

- Estudio hormonal si hay hipoglucemia. Extraer 3-5 cc de sangre total en tubo seco con gel, centrifugar y guardar el suero congelado si no se puede procesar inmediatamente. Se determinará insulina y péptido C inmediatamente, y a los 20 min del inicio de la hipoglucemia se obtendrá una nueva muestra para cortisol y GH.
- Estudio metabólico. Son determinaciones especiales que se deben valorar en laboratorios que pertenezcan al ERDIM (control de calidad europeo para diagnóstico de enfermedades metabólicas).
- Plasma. Se extraerán 5 cc de sangre total en tubo de heparina de litio tras centrifugar y separar el plasma, éste se guardará congelado para hacer determinación de: aminoácidos, acilcarnitinas, carnitinas total y libre, biotinidasa y ácidos grasos libres.
- Orina (1^a orina emitida, guardar congelada), para aminoácidos y ácidos orgánicos.

La tabla IV resume el diagnóstico diferencial rápido en pacientes con debut agudo, que es el que se puede hacer con los resultados de la analítica urgente.

En caso de presentación subaguda o crónica

Cada enfermedad tiene una analítica determinada de confirmación diagnóstica que se detalla a continuación.

- **Galactosemia.** Extraer 2 cc de sangre total en tubo con heparina de litio, centrifugar y separar el plasma para valorar galactitol. Luego añadir suero fisiológico en el tubo para lavar los eritrocitos del *pellet*, volver a centrifugarlos y retirar el sobrenadante. Repetir el lavado al menos 2 veces y luego congelar el *pellet* final para valorar en él la actividad galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa y la concentración de galactosa-1-fosfato. Posteriormente pueden estudiarse las alteraciones del gen⁽²⁴⁾.
- **Intolerancia a la fructosa.** Valorar mutaciones del gen de la aldolasa B en sangre periférica⁽²⁵⁾.
- **Glucogenosis.** Actividades enzimáticas en hígado: glucogenosis I (a,b), III, VI y IX (β y γ). Glucogenosis IX: actividad fosforilasa b kinasa + glucógeno en eritrocitos en glucogenosis IX $\alpha 1 - \alpha 2$, y γ .
- **Acidemias orgánicas.** Estudio de ácidos orgánicos en orina y actividades enzimáticas en fibroblastos de piel cultivados. Estudio del gen en leucocitos y fibroblastos^(26,27).
- **Aminoacidopatías.** Tirosinemia I, confirmarla con la presencia de succinilacetona en plasma/orina.

TABLA III. Edad de presentación en hepatopatías metabólicas. Relación con síntomas clínicos y analítica más representativa.

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Analítica indispensable para aproximación diagnóstica
Al nacimiento	Hydrops fetalis	LISOSOMALES: SLY, GM1, Sialidosis tipo II, Galactosialidosis Glicosilación de proteínas Ia	Esplenomegalia + edema de escroto/ vulva + piel reticulada. Piel de naranja, mamilas invertidas, diarrea, fenotipo raro	Linfocitos vacuolados. Oligo y mucopolisacáridos en orina. % CDT > 10%. Sialotransferrinas anormales
1ª semana de vida	Hepatomegalia, fracaso hepático	• Galactosemia ⁽²⁴⁾	• Catarata (o no) + sepsis a <i>E. coli</i> colestasis + tubulopatía	• C. reductores en orina ++. %CDT aumentado (> 3 e < 10%)
		• Hemocromatosis neonatal • Alteraciones del ciclo urea y atrofia <i>gyrata</i> .	• Anemia hemolítica. • Coma neurológico + midriasis + edema cerebral en TAC	• Saturación transferrina > 92% • Hiperamoniemia + alteración de aminoácidos en sangre/orina
		• Alteraciones β-oxidación de los ácidos grasos	• <i>Reye's like</i> . Coma. Trastornos cardíacos. Hepatopatía + miocardiopatía + miopatía + retinopatía. HELLP materno	• Hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia y acidosis láctica. Ácidos dicarboxílicos o 3OH dicarboxílicos en orina y acil carnitinas patológicas en plasma
		• Acidemias orgánicas ^(26,27) - Isovalérica (IVA): (huele a pies). - Jarabe arce (MSUD). - Propiónica (PA) - Metilmalónica (MMA). - Deficiencia de carboxilasas	• Coma neurológico agudo con acidosis metabólica y cetonuria ++. Hiperamoniemia (PA y MMA). MSUD: macrocefalia y edema de sustancia blanca en TAC	• Aminoácidos y ác. orgánicos en sangre y orina. Cada acidemia tiene metabolitos patológicos marcadores. Carnitina libre baja
		• Aciduria 3OH ₃ metilglutárica	• Gluc < 45 mg/dl, cetonas (-), acidosis.	• 3OH ₃ metilglutárico en orina.
		• Defectos gluconeogénesis G-6 pasa: glucosa 6 fosfatasa (von Gierke, glucogenosis I) Fr 1-6 diPasa: fructosa 1-6 bi fosfatasa. PC: piruvato carboxilasa y PEPCK : fosfoenol piruvato carboxi cinasa	• Hipoglucemia con cetonas ++ y acidosis láctica. El lactato mejora con glucosa iv. En deficiencia de Fr 1-6 bifosfatasa, puede haber glicerol libre en orina	• Hipoglucemia normocetósica con acidosis láctica e hiperuricemia. Actividades enzimáticas sólo en hígado excepto PC y PEPCK (leucocitos y fibroblastos de piel)
2ª a la 4ª semanas de vida (las anteriores y además)	Daño hepatocelular con hepatomegalia	• Tirosinemia tipo 1	• Tubulopatía + colostasis. Crisis de porfiria <i>like</i>	• Succinilacetona (+) en orina.
		• Porfirias • Defecto de síntesis de ácidos biliares	• Anemia hemolítica. • Ictericia + coluria +/- acolia	• Porfobilinógeno y porfirinas (o) • Estudio de ácidos biliares
		• Deficiencia de β1 antitripsina	• Colostasis + ictericia ó no	• α1 antitripsina en suero. Fenotipo
		• Niema Pick tipos A y C	• Esplenomegalia, neumonía intersticial. Hepatitis de células gigantes (NP tipo C)	• Linfocitos vacuolados. Filipina en fibroblastos (NP tipo C). Esfingomielinasa fibroblastos
		• Wolman: lipasa ácida lisosomal	• Vómitos + diarrea + desnutrición grave	• Calcificación de suprarrenales. Ésteres de colesterol en biopsia de mucosa intestinal
		• Defectos de cadena respiratoria mitocondrial	• Síntomas neurológicos, retinopatía, miocardiopatía. Hipertricosis. fracaso multiorgánico	• Acidosis láctica, en plasma y LCR. Sobrecarga de glucosa aumenta el lactato
		• Glucogenosis I: glucosa 6 Fosfatasa	• Hipoglucemia cetósica con aumento de úrico, triglicéridos y lactato.	• No responde al glucagón ni a galactosa. Lactato baja con glucosa
		III: amilo 1-6 glicosidasa VI: fosforilasa hepática	• Hepatopatía+miopatía (CPK alta) • Hipoglucemia. Lactato normal. El lactato aumenta con glucosa	• El lactato aumenta con glucosa. • No responde al glucagón.
		IX: sistema Fosforilasa b kinasa hepática: 4 diferentes proteínas α, β, γ, y δ	• Hipoglucemia sin acidosis láctica, responde al glucagón. CPK (β) alta	• Fosforilasa b cinasa baja en eritrocitos (α y γ). Glucosa i.v. aumenta lactato.
		• 0: glucógeno sintetasa: (No hepatomegalia)	• Hipoglucemia en ayuno, acidosis láctica post ingesta. Cetonuria siempre ++	• Sobrecarga de glucosa aumenta lactato
	• Peroxisomales: defectos de la biogénesis peroxisomal: (Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal(Refsum neonatal)	• Hipotonía grave (muñeco de trapo) + fontanela grande + afectación neurológica	• Aumento de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma. Indispensable plasmalógenos	

TABLA III. Edad de presentación en hepatopatías metabólicas. Relación con síntomas clínicos y analítica más representativa. (Continuación)

Edad de presentación	Síntoma líder	Diagnóstico de sospecha	Síntomas asociados	Analítica indispensable para aproximación diagnóstica
Lactante	Daño hepatocelular con hepatomegalia	Los anteriores y además		
		• Intolerancia a la fructosa	• Ingesta previa de fructosa, sacarosa, setas (trehalosa) o sorbitol. Aguda: hipoglucemia Crónica: cirrosis, desnutrición	• Hipoglucemia post ingesta de fructosa + hipomagnesemia + hipofosforemia. %CDT > 3%
		• Intolerancia a la lisina	• Diarrea + malabsorción + hiperamonemia	• Alteración en los aminoácidos dibásicos en plasma/orina
		• Fibrosis hepática + enteropatía exudativa	• Diarrea secretoria + cirrosis	• Trastorno de glicosilación de proteínas Ib: %CDT > 10%
		• Deficiencia de S-adenosil homocisteína hidrolasa	• Retraso mental + hipoglucemia. Hemólisis	• Hipermetioninemia sin homocistinuria
		• Wilson ⁽²⁸⁾ raro en lactantes	• Fracaso hepático + involución neurológica con epilepsia mioclónica.	• Aumento de Cu en orina (> 50 µg/24 h) y en hígado >250 µg (microgramos)/g de hígado seco
		• Síndrome hemofagocítico linfoproliferativo (secundario)	• Esplenomegalia + cel NK + Ferritina alta	• Descartar: lisinuria, Gaucher, Niemann-Pick, galactosialidosis
		• De Alper	• Como en las citopatías mitocondriales. Acidosis láctica. Polio distrofia.	• Múltiples defectos mitocondriales descritos
		• Enfermedades lisosomales (gangliosidosis, Gaucher II, Niemann Pick A-B-C, Wolman, sulfatidosis, galactosialidosis...)	• Esplenomegalia + leucocitos vacuolados + alteraciones de esqueleto + afectación neurológica. Miocardiopatía e hipotonía +++ en Pompe. Mancha rojo cereza en fondo de ojo (en varias)	• Oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina patológicos. Células patognomónicas en: aspirado medular (Gaucher II, Niemann-Pick A,B,...), biopsia mucosa intestinal (Wolman), lisosomas anormales en leucocitos
		• Glucogenosis tipo IV	• Cirrosis. Esplenomegalia. Hepatomegalia moderada	• Glucógeno anómalo, amilopectinosis
• Hipoglucemia-hiperinsulinismo e hiperamonemia persistente ⁽³⁰⁻³²⁾	• <i>Reye's like</i> . Hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia	• Trastorno de regulación de la glutamato deshidrogenasa		
de 1 a 16 años	Daño hepatocelular y hepatomegalia	• Nieman Pick tipo B.	• Esplenomegalia + neumonía intersticial	• Deficiencia esfingomielinasa en leucocitos y en fibroblastos
		• Depósito de lípidos neutros ⁽³³⁾ (Chanarin-Dorfman), gen CGI	• Ictiosis + miopatía + linfocitos vacuolados	• Los lípidos neutros se depositan en todos los tejidos
		• Depósito de ésteres de colesterol (C.E.S.D)	• Cirrosis	• Deficiencia de lipasa ácida lisosomal en fibroblastos
		• Gaucher tipos I y III.	• I: Esplenomegalia + fémures en Erlenmeyer. III: involucion neurológica + esplenomegalia	• Defecto glucocerebrosidasa. Mutaciones diferentes: L444P y otras
		• Defectos del ciclo de la urea.	• <i>Reye's like</i> , episodios de coma + retraso psicomotor, "psicosis"	• Hiperamonemia, orótico en orina, arginosuccinilcoaciduria, citrulinemia...
		• Citopatías mitocondriales.	• Encefalopatía + mioclonías + acidosis láctica	• Mutaciones depleción mtDNA, deleciones, mutaciones del mtDNA
		• WILSON: la más frecuente ⁽²⁸⁾	• Anillo de Kayser-Fleisher + signos extrapiramidales + anemia hemolítica.	• Cupruria basal puede ser normal. Con penicilamina 20 mg/kg la cupruria basal se multiplica x 3 = sospecha de Wilson. Cu en hígado >250 µg/g de tejido
		• Porfirias	• Crisis de dolor abdominal + fotosensibilidad + hemólisis+ esplenomegalia+ orinas oscuras	• Porfobilinógeno y porfirinas, en orina de 24 h en oscuridad
		• Peroxisomales: deficiencia de ± metil Acil CoA racemasa.	• Neuropatía + retinopatía + nefropatía + colestasis	• Ác. grasos de cadena muy larga (suero), plasmalógenos, ácidos biliares, ácido fitánico ...
		• Colestasis intrahepática familiar progresiva	• Colestasis, cirrosis en varios miembros de la familia	• Ácidos biliares (plasma y orina). Estudio del gen afectado (transportador ácidos biliares)

TABLA IV. Extracciones urgentes para hacer un posible "diagnóstico diferencial," en enfermedades metabólicas de presentación aguda. En plasma/suero: pH gases, bioquímica (glucemia, transaminasas, creatin cinasa (CK), úrico, triglicéridos), amonio, lactato, 3OH butirato, 3OH butirato, ácidos grasos libres (FFA), carnitina (total/libre), acilcarnitinas y aminoácidos. Nota: el 3-OH but. puede hacerse en 1 gota de sangre total en "Ketone-meter" (OPTIUM®) (los resultados en el OPTIUM exceed® son comparables al estudio de 3-OH butirato en plasma, entre 0,1 – 5 mM). Si hay hipoglucemia, hacer además: cortisol, GH, insulina, μmol (micromol), mM (milimol), mmol (milimolar), μg (microgramos). 1ª orina: cuerpos cetónicos (abstix), aminoácidos, ácidos orgánicos. Neonato con cetónicos (+) en orina es una acidemia orgánica mientras no se demuestre lo contrario.

Si hay hipoglucemia Gluc<45 mg/dl	Acidosis metabólica	Amonio (N < 50 $\mu\text{mol/L}$ < 90 $\mu\text{g/dl}$)	Lactato (N < 2,5 mM, < 20 mg/dl)	GOT – GPT N < 40 UI/L	CK N < 190 UI/L	Ác. urico N < 7 mg/dl	Triglicéridos N < 150 mg/dl	3-OH butirato Si es > 0,4 mM hay síntesis de cetónicos)	FFA > 0,8 mM hay síntesis de Ác. grasos libres
3-OH-3metil glutárico aciduria	Sí (grave)	Alto > 300 $\mu\text{mol/L}$	Normal o alto	Altas	Alta	Normal	Normal	Bajo (< 0,3 mmol/L)	Altos (> 0,8) FFA/3OH but > 2
Trastornos de la β oxidación de ácidos grasos	Sí (moderada grave)	Alto y a veces muy alto (> 500)	Alto > 2 mM	Altas	Alta	Normal o alto	Normal	Bajo	Altos FFA/3OH but > 2
Defectos de la gluconeogénesis	Sí (grave)	Normal	Muy alto > 4 mM	Altas	Alta	Alto	Altos	Alto: > 1,5 mmol/L	Muy altos: > 2 mm ol/L FFA/3OH but = 0,5-2
Defecto complejo II de cadena respiratoria (MADD) (GLUT II)	Sí (grave)	Alto	Alto	Altas	Alta	Alto	Normal o altos	Bajo	Altos FFA/3OH but > 2
Hiperinsulinemia + hiperamoniemia	No	Alto pero < 200 $\mu\text{mol/L}$	Normal	Normales	Normal	Normal	Normal o bajos	Siempre < 0,3	Siempre < 0,5 FFA/3 OH but > 2
Si no hay hipoglucemia Trastornos del ciclo de la urea	No o leve	Muy alto (> 450 $\mu\text{mol/L}$)	Normal o alto	Altas	Normal	Normal	Normal	Normal o alto según ayuno	Normal o altos según ayuno
Jarabe de arce	Leve-moderada	Normal	Normal o levemente alto	Normales	Normal	Normal	Normales	Normal o alto	Normal o alto
Acidurias isovalérica y 3 metil crotonica (catabolismo leucina)	Moderada-grave	Normal o alto	Alto	Normal o altas	Normal	Normal o en límite superior	Normal	Alto	Altos
Acidemias propiónica y metilmalónica	Grave	Altísimo	Alto	Normal o altas	Puede estar alta	Normal	Normal	Altísimos	Muy altos
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	Moderada-grave	Normal o alto	Alto	Normal o altas	Normal	Normal o en límite alto	Normal	Alto	Altos

- **Alteraciones del ciclo de la urea** (Tabla V). Todas ellas tienen la glutamina en plasma muy alta ($> 800 \mu\text{mol/L}$). En general las deficiencias de NAGS, CPS y ornitín transcarbamilasa (OTC) no tienen marcadores específicos en el estudio de aminoácidos en plasma, sólo tienen aumento de glutamina y deficiencia de citrulina y arginina. La deficiencia de OTC presenta ácido orótico en orina en varones; pero en mujeres heterocigotas con hiperamoniemia no siempre se ve el orótico y hay que realizar una sobrecarga de alopurinol para objetivarlo. La deficiencia de argininosuccínico liasa (citrulinemia) tiene la citrulina muy aumentada en plasma; la deficiencia de argininosuccínico sintetasa (argininosuccínico aciduria) además de la citrulina presenta argininosuccínico tanto en plasma como en orina, y la deficiencia en arginasa (argininemia) presenta arginina muy alta en plasma. El diagnóstico definitivo se efectúa en la deficiencia de NAGS, por la determinación enzimática en el hígado y las mutaciones del gen en sangre; en las deficiencias CPS y OTC, en ambas por la actividad enzimática en biopsia mucosa intestinal y el estudio del gen en sangre; en la citrulinemia por la actividad enzimática en fibroblastos de piel cultivados; y en la Argininosuccínico aciduria por la actividad enzimática en eritrocitos.
- **Alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos.** El estudio de acilcarnitinas, carnitina total y libre en plasma y ácidos orgánicos en orina permiten el diagnóstico diferencial. Las actividades enzimáticas y estudio genético, en fibroblastos de piel cultivados, confirmarán el diagnóstico.
- **Citopatías mitocondriales.** Actividades enzimáticas de la cadena respiratoria mitocondrial en biopsia muscular y en ocasiones muy determinadas en biopsia hepática. El estudio de mtDNA en músculo y/o en hígado puede llegar a identificar, aunque no siempre, la causa genética.
- **Defectos de la gluconeogénesis.** Actividad piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxi-cinasa en fibroblastos de piel cultivados. Actividad fructosa 1-6 bifosfatasa en biopsia hepática.
- **Enfermedades peroxisomales.** Estudio de ácidos grasos de muy larga cadena y de ácidos pristánico y fitánico en suero, y de plasmalógenos en eritrocitos, así como de ácidos biliares en suero y orina, nos hacen el diagnóstico diferencial. En muchas de ellas podemos hacer el estudio genético en sangre y en fibroblastos de piel.
- **Enfermedades lisosomales.** La primera aproximación la efectuamos con el estudio de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina. Posteriormente, el estudio de actividades enzimáticas y mutaciones del gen en fibroblastos de piel cultivados darán el diagnóstico.
- **Defectos de glicosilación de proteínas.** Valorar en suero el porcentaje de transferrina sin glicosilar (%CDT). Si es superior al 3% es patológico y hay que hacer un estudio de *electrofocusing* de sialotransferrinas en suero. La más representativa, en forma de hepatopatía grave con fibrosis hepática, es el síndrome CDG tipo Ib (deficiencia de fosfomanosa isomerasa), aunque hay otras que también

pueden presentar hepatomegalia y esplenomegalia sin grave afectación de la función hepática salvo alteraciones de la coagulación.

- **Otras utilizations del %CDT.** En la galactosemia y en la intolerancia hereditaria a la fructosa hay acúmulo de galactosa 1 fosfato y de fructosa 1 fosfato, respectivamente. Ambos metabolitos son tóxicos e inhiben la actividad fosfomanosa isomerasa en el hepatocito, por lo que en pacientes con una de estas enfermedades podemos objetivar, al diagnóstico, aumento del %CDT de hasta un 20%. Cuando los pacientes se controlan con la dieta, el %CDT se normaliza con niveles $< 3\%$, por lo que se puede utilizar como una determinación de control en ambas enfermedades.

Los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia hepática nos muestran exclusivamente la lesión morfológica hepática, que en algunas de las ocasiones nos pueden ayudar al diagnóstico etiológico, sin embargo en otras ocasiones no se podrá realizar, debido a las alteraciones de la coagulación asociadas. La tabla VI muestra las hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico de certeza sólo se puede hacer en una biopsia hepática.

PRUEBAS FUNCIONALES⁽²⁹⁾

Test de glucagón

Examina la capacidad de hidrólisis del glucógeno que puede quedar en el hígado para compensar una hipoglucemia. Está indicado para el diagnóstico diferencial clínico en ciertos casos dudosos de clasificación de una glucogenosis y para confirmar la posibilidad de hipoglucemia por hiperinsulinemia.

Técnica

- Extraer glucemia basal, deberá ser inferior a 55 mg/dl para poder valorar resultados
- Administrar glucagón i.v./i.m. a dosis de 0,03 mg/kg (máxima dosis 1 mg)
- Glucemias a 15, 30, 45 y 60 min

Interpretación

Se considera una respuesta adecuada si la glucemia aumenta más de 25 mg/dl, respecto a la basal, antes de los 45 min.

No hay aumento de glucemia en las glucogenosis I y VI en hipoglucemia. Tampoco lo hay en el caso de ayunos prolongados, en niños normales que tengan 30H butirato en sangre superior a 0,7 mM que indica que el glucógeno se ha agotado.

Hay aumento de glucemia en las glucogenosis III y IX en hipoglucemia.

Hay aumento de glucemia $> 50 \text{ mg/dl}$ en las hiperinsulinemias (hipoglucemia con cetónicos [-]).

No hay aumento de glucemia en la hipoglucemia por alteración de la gluconeogénesis: hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia e hiperuricemia, semejante a la glucogenosis I, pero en ésta la hipoglucemia ocurre con 2-3 h de ayuno.

TABLA V. Hiperamoniemia. Diagnóstico diferencial etiológico definitivo. S = sangre, O = orina, N = normal.

Enfermedad	Aminoácidos (S) marcadores	Aminoácidos (O) marcadores	Ácidos orgánicos diagnósticos (O)	Carnitina total (S)	Carnitina libre (S)	Acilcarnitina (S)	Insulina microU/ml glucemia mg/dl
3-OH-3metil glutárico aciduria	-	-	3OH ₃ metil glutárico	Alta	Baja	Isovalericarnitina	-
Trastornos de la β ox. de ácidos grasos							
CPT 1			Normales	Muy alta	Normal		
CPT 2	Altos: glutamina y alanina		Patológicos	Baja	Baja		
Translocasa			Patológicos	Baja	Baja	Específicas de cada patología	
LCAD			Dicarboxílicos	N / baja	Baja		
LCHAD			3OH dicarboxílicos >14 C	“	Baja		
MCAD			Dicarboxílicos de < 12 C	“	Baja		
Deficiencia múltiple de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (MADD) (GLUTÁRICO tipo II)			Glutárico, isovalérico y dicarboxílicos de diferente nº de C	Baja	Baja	Isovaleril + glutaril + > 14 C, + <12 C, 8 C...	
Hiperinsulinemia (μU/ml)+ hiperamoniemia	Ramificados bajos		Normales	Normal	Normal	Normales	Insulina/glucosa > 0,34
Trastornos del ciclo de la urea							
Deficiencia de NAGS	En todas glutamina alta y arginina baja		Orótico (-)				
Deficiencia de CPS	Citrulina baja		Orótico (-)				
Deficiencia de OTC			Orótico (+++)				
Citrulinemia	Citrulina alta	Citrulina alta	Orótico ++				
Argininosuccinicoaciduria	+arginosuccinico	Arginosuccinico					
Deficiencia de arginasa (argininemia)	Arginina alta						
Jarabe de arce	Ramificados altos	Ramificados		Baja	Baja	Acetilcarnitina	
	Aloisoleucina	Aloisoleucina					
Aciduria isovalérica							
Aciduria 3 metil crotónica	Glicina baja		Isovalérico libre. 3OH isovalérico + 3 metil crotónico	Baja	Baja	Isovalericarnitina 3metilcrotónil carnitinas	
Acidemias propiónica, metilmalónica	En ambas: Glicina, glutamina y alanina elevadas		Propiónico, 3OH propiónico y metil citrato + metilmalónico	Muy baja	Muy baja	Propionil carnitinas +metilmalónil carnitinas	
Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	Glicina, Glutamina y Alanina: altas		Láctico, propiónico y 3metilcrotónico	Muy baja	Muy baja	Acetil, propionil y 3 metilcrotónil	
Atrofia gyrate(AGy): def ornitina amino transferasa	Ornitina muy alta						
HHH. Defecto de transporte de ornitina mitocondrial	Ornitina muy alta	Homocitrulina					
Defectos de transporte de aminoácidos dibásicos (cistinuria e intolerancia a proteínas con lisinuria)	Cistina, ornitina, lisina y arginina disminuidas	Cistina, ornitina, lisina y arginina muy elevadas					

TABLA VI. Hepatopatías metabólicas cuyo diagnóstico definitivo sólo puede efectuarse en biopsia hepática.

Enfermedad metabólica	Defecto enzimático	Hallazgos anatomo-patológicos típicos	Observaciones	Lugares donde se confirma el diagnóstico
Glucogenosis I: a	Deficiencia glucosa 6 fosfatasa	Hepatocitos con glucógeno + esteatosis hepática	Actividad G-6-fosfatasa afectada en hígado fresco y en hígado congelado	Instituto Bioquímica Clínica. Edificio Helios III en Barcelona. Tel. 932275600
b	Defecto transportador de glucosa 6 fosfato	“ ”	Actividad G-6-fosfatasa afectada en hígado fresco y aumentada en hígado congelado	“ ”
c	Defecto transportador de fosfato	“ ”	Igual que en b.	“ ”
d	Defecto transportador de glucosa	“ ”	Igual que en b.	“ ”
Glucogenosis VI hepática	Def. sistema fosforilasa. (fosforilasa “a” hepática)	Hepatocitos con glucógeno	Futuro: estudio de los genes codificantes	Véase EDDNALL.COM
Glucogenosis IX (defecto en la proteína β)	Deficiencia en fosforilasa b cinasa (hígado y músculo)	Hepatocitos con glucógeno		Véase EDDNALL.COM
Deficiencias en enzimas gluconeogénicas;	Fructosa 1-6-bifosfatasa	Fibroesteatosis hepática		
Wilson (en casos dudosos)			Determinación del contenido de cobre en hígado	
Deficiencia de NAGS (N-acetilglutamato sintetasa) 1ª enzima del ciclo de la urea	Deficiencia de NAGS en el hepatocito	No hay lesiones típicas en anatomía patológica	Recomendamos, previamente a la biopsia, ver respuesta al carbamil glutamato. Puede hacerse el diagnóstico por estudio genético en sangre	Dr. B. Wermuth. Inselspital. Berna. Suiza

Los demás defectos metabólicos pueden confirmarse en otro tipo de células y de muestras (fibroblastos de piel cultivados, leucocitos, plasma, orina, eritrocitos y músculo). Posteriormente, el diagnóstico definitivo se efectuará en el tejido idóneo o con los estudios del gen afectado en sangre periférica.

Test de sobrecarga de glucosa para lactato

Indicado en los casos en que se sospeche una citopatía mitocondrial sin acidosis láctica, en una glucogenosis 0 (deficiencia de glucógeno sintasa) y para diferenciar la glucogenosis I de la III, VI o IX.

Técnica

Se debe hacer en reposo y con vía venosa canalizada; las extracciones se harán al menos media hora tras poner el manguito (hipoxia).

- Extraer glucemia y lactato basales.
- Administrar por boca (o iv) glucosa 1 g/kg/dosis (máximo, 50 g)
- Extraer a 30, 60, 90 y 120 min: glucemia y lactato

Interpretación

En personas normales el lactato disminuye o, en su defecto, se incrementa (en cualquiera de los tiempos) un máximo de + 0,5 mM respecto al basal. Cualquier aumento de lactato respecto al basal > 0,8 mM, en cualquiera de los tiempos, es patológico (Fig. 1).

En las glucogenosis 0, III, algunas VI, en las IX y en las citopatías mitocondriales el aumento del lactato es patológico.

En las glucogenosis I el lactato disminuye respecto al basal a los 30, 60 y 90 min para después volver a subir.

Sobrecarga de galactosa para glucemia y lactato

Confirma funcionalmente la deficiencia de glucosa 6-fosfatasa hepática (glucogenosis I). Se hace igual que la sobre-

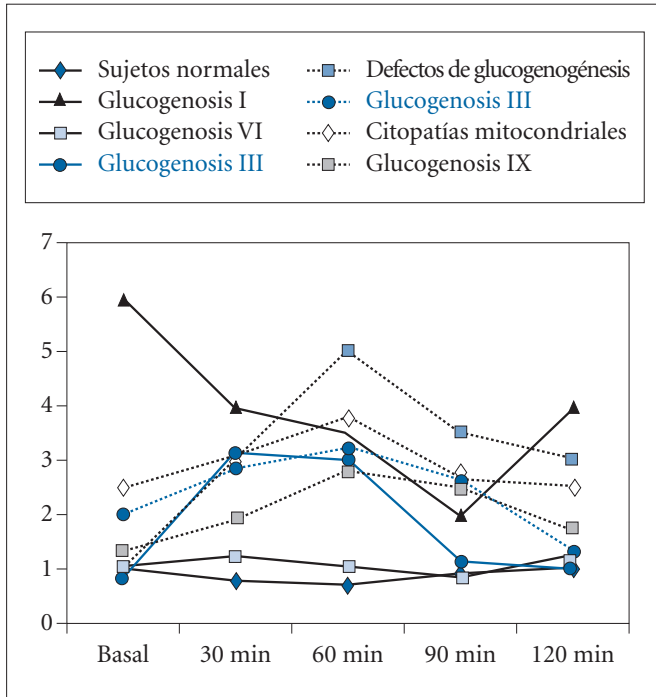


FIGURA 1. Sobrecarga de glucosa para lactato en pacientes con diferentes enfermedades.

carga de glucosa oral, dando galactosa anhidra a dosis de 1,5 gr/kg y valorando glucemia y lactato. La glucemia no aumenta pero el lactato sí, respecto a los valores basales.

Test con N-carbamil glutamato (NCG) Carbaglú® en hiperamonemia de etiología desconocida

El NCG es un análogo estructural del N-acetil glutamato (NAG), activador alostérico natural de la carbamil fosfato sintetasa (CPS). La CPS también se activa por NCG

Técnica

En paciente con amoniemia > 200 µmol/L, cualquiera que sea su edad (en neonatos puede considerarse normal amonios de hasta 150 µmol/L), se debe dar una primera dosis de Carbaglú® de 100 mg/kg, repitiendo amonio en plasma 2 horas después. Si el amonio hubiera disminuido, continuar con Carbaglú 100-200 mg/kg/día repartido en cuatro dosis/día (1 cada 6 horas). El Carbaglú® sólo tiene presentación en comprimidos de 200 mg (Orphan Europe), por lo que en situaciones de coma hay que darlo por sonda nasogástrica en disolución acuosa.

Interpretación

Tanto en la deficiencia genética de la N-acetil glutamato sintetasa (NAGS), como en las inhibiciones de esta enzima secundarias a acidemias orgánicas, tratamiento con valproato, trastornos de la β-oxidación mitocondrial, deficiencia múltiple de Acil CoA deshidrogenasas (MADD, glutárico aciduria tipo II), etc., no hay síntesis de NAG, no se activa la CPS y el amonio aumenta a niveles muy tóxicos para la

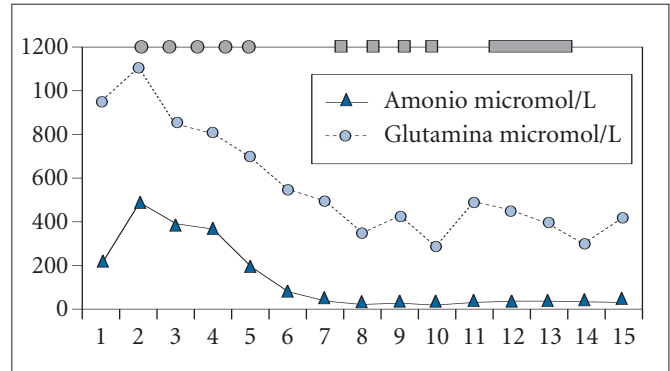


FIGURA 2. Deficiencia de NAGS: sobrecarga de NCG y evolución de amonio y glutamina en paciente de 50 kg. ● Dosis de 1 g en el 1º día, 5 dosis. ■ Dosis de 1 g cada 8 horas (3 g/día). ▒ Dosis de mantenimiento, 500 mg/8 horas.

neurona (Tabla V). Asimismo hay ciertas mutaciones de la CPS que pueden responder a dosis altas de NCG. Por todo ello, en hiperamoniemias con fallo hepático agudo de causa desconocida siempre se debe efectuar el test de sobrecarga con el análogo del NAG, el NCG (Fig. 2). Las hiperamoniemias secundarias a deficiencia de ornitina transcarbamilasa, arginosuccínico liasa (citrulinemia) y argininosuccinico sintetasa (argininosuccínico aciduria) no responden al NCG.

Test de alopurinol

En sospecha de deficiencia en OTC: mujeres heterocigotas y varones con diagnóstico dudoso con fenotipos suaves, o que no se haya podido conocer la mutación.

Técnica

- Recoger orina basal.
- Administrar alopurinol oral a dosis de 100 mg (< 6 años), 200 mg (de 6 a 10 años) y 300 mg (> 10 años). Recoger orina de 24 h en fracciones de 0-6 h, de 6-12 h, de 12-18 h y de 18-24 h y valorar ácido orótico en todas las fracciones.

Interpretación

Un aumento en la eliminación de orótico sugiere una deficiencia de OTC, aunque son frecuentes tanto los falsos negativos como los falsos positivos.

TRATAMIENTO EN LAS HEPATOPATÍAS METABÓLICAS⁽³⁴⁻³⁶⁾

Dependiendo de la forma de presentación y de la fisiopatología de una hepatopatía metabólica, ésta se puede tratar de diferentes formas.

Terapias de desintoxicación

Precisan este tratamiento los pacientes con hipoglucemia, acidemias orgánicas e hiperamoniemias, debiendo diferenciarse tres situaciones clínicas: aguda, subaguda y terapia de mantenimiento.

Crisis aguda metabólica, antes de conocer el diagnóstico definitivo o en pacientes ya diagnosticados

Tras la extracción de muestras para el diagnóstico o para valorar la gravedad del cuadro se debe instaurar el tratamiento de forma inmediata según la sospecha diagnóstica inicial (Tabla IV). En caso de ser un paciente conocido se debe intensificar el tratamiento habitual y valorar añadir otros fármacos o realizar medidas extraordinarias. En estos casos sólo se pondrá el tratamiento dietético o de cofactores específico para cada enfermedad.

Cuidados generales

Mantener bajo monitorización en la unidad de cuidados intensivos. Obtener una vía de grueso calibre para monitorización, extracción de analíticas y tratamiento.

Valorar la necesidad de respiración asistida y de depuración extrarrenal si hay amonio > 350 $\mu\text{mol/L}$ (> 700 $\mu\text{g/dl}$). En el neonato y hasta los 10 kg, recomendamos como más eficaz la hemodiafiltración o ECMO y en el niño de más de 10 kg de peso, la hemodiálisis.

Tratamiento dietético

- Normalizar glucemia inmediatamente con glucosa i.v. y restricción completa de proteínas.
- Nutrición endovenosa:
 - con alto aporte de glucosa 10-15 mg/kg/min + (insulina 0,05 - 0,2 UI / kg / h si hay glucemias > 150 mg/dl): en trastornos de β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos y en trastornos de la gluconeogénesis.
 - con glucosa + grasas y alto aporte calórico en acidemias orgánicas y en hiperamoniemias de otra etiología.
- Aporte alto de líquidos (150 - 180 ml/kg/día).

Tratamiento medicamentoso y cofactores

- Corrección de la acidosis con bicarbonato o con medidas de depuración extrarrenal si se precisaran.
- L-carnitina i.v. 100 mg/ kg/día (excepto en deficiencia de β oxidación de ácidos grasos de cadena larga).
- Glicina 150 - 300 mg/kg/día. Únicamente en la acidemia isovalérica.
- Biotina v.o. 40-80 mg/día, dividida en 3 dosis (Medebiotin forte®) (cofactor de las carboxilasas).
- Hidroxicobalamina i.m. 1 mg/día (Megamil B12®) (precursor del cofactor de la metilmalonil CoA mutasa).
- Tiamina 300 mg/día, repartida en 3 dosis (Benerva®) (cofactor de las decarboxilasas).
- Riboflavina 200 mg/día 3 dosis (cofactor de las deshidrogenasas).
- Valorar antibioterapia (algunas acidemias orgánicas se acompañan de neutropenia; las infecciones pueden ser causa de descompensación en cualquier enfermedad metabólica).

En caso de hiperamoniemia

- L-arginina 500-700 mg/kg/día (activa la NAGS), dividir en 4 dosis mínimo si hay amonio > 350 $\mu\text{mol/L}$, ponerla i.v. o en perfusión continua por sonda nasogástrica o

transpilórica en una dilución del 10% (a mayor concentración precipita) a débito continuo.

- NCG (ácido carginámico, Carbaglú®) a dosis de 0,1 g/kg/día como dosis de inicio siguiendo con 100 mg/kg/día repartido cada 4-6 horas (activa la CPS).
- Fenilbutirato (Ammonaps®) 0,25 - 0,5 g /kg/día (deriva la glutamina a fenilacetilglutamina, que se elimina por orina), repartirlo en 4 dosis mínimo o junto a la arginina a débito continuo. Actualmente puede encontrarse como medicamento de uso compasivo hospitalario en forma i.v.
- Benzoato sódico 0,2 - 0,4 g/kg/día (favorece la transformación del amonio en glicina y ésta en hipurato, que se elimina por orina), dividir en 4 dosis mínimo. Actualmente puede encontrarse en forma i.v. como medicamento de uso compasivo hospitalario.

Fase subaguda de una crisis metabólica

Se deben mantener la mayoría de las medidas tomadas durante la fase aguda, pero se inicia progresivamente la alimentación y se van retirando los fármacos según la confirmación diagnóstica o no hayan demostrado su eficacia.

Una vez conocido el diagnóstico, suspenderemos en el tratamiento las medidas inespecíficas (los cofactores que no sean los necesarios) y mantendremos las medidas de cuidados intensivos necesarias.

En acidemias orgánicas mantendremos el Carbaglú® hasta tener amonio normal, e iniciaremos el aporte proteico por sonda nasogástrica a débito continuo, con preparado comercial exento de los aminoácidos esenciales precursores de cada acidemia orgánica, a dosis de 1-2 g de proteínas especiales/kg/ día, para conseguir un balance nitrogenado positivo.

En hiperamoniemias por defectos del ciclo de la urea, el aporte proteico se iniciará cuando el amonio se mantenga < 50 Imol/L , en forma exclusiva como aminoácidos esenciales comenzando con 0,3 g de aminoácidos esenciales/kg/día, hasta un máximo de 0,7 g/kg/día y controlando exhaustivamente los niveles de amonio.

A partir de las 72 horas de tratamiento, habitualmente se pueden añadir proteínas de alto valor biológico (PAVB), iniciándolas a 0,25 g/kg/día y subiéndolas lenta y progresivamente hasta un máximo tolerable de alrededor de 0,5-0,8 g/kg/día, siendo la tolerancia totalmente individual y haciendo las modificaciones según control de la bioquímica (amonio, funciones hepática y renal, aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina, carnitina libre en plasma, etc.), cuyos resultados pueden necesitarse hasta cada 24 horas. Se debe descartar la presencia de infecciones, ya que algunas acidemias orgánicas suelen tener neutropenia y cierta tendencia a la infección, y poner tratamiento específico antibacteriano.

Situación compensada metabólica, como terapia de mantenimiento.

Dependerá del diagnóstico; habitualmente se manipula la dieta alimenticia y se dan los cofactores de cada reacción enzimática, además del tratamiento sintomático de las posibles secuelas.

TRATAMIENTOS DIETÉTICOS Y OTROS

Enfermedades del metabolismo de hidratos de carbono

Metabolismo de la galactosa

Son susceptibles de tratamiento dietético, suprimiendo la galactosa de la alimentación para toda la vida. Para ello, eliminaremos todo producto procedente de leche de mamíferos, es decir, suprimimos la galactosa y su precursor, la lactosa, disacárido de la leche en donde la galactosa está en forma de β -galactosa.

Ciertos vegetales y legumbres tienen galactosa en forma de rafinosa, la cual está en forma de α -galactosa y no se puede hidrolizar en el intestino delgado de los mamíferos. La rafinosa sólo es hidrolizada por las bacterias intestinales del colon de mamíferos y la galactosa, producida en ésta hidrólisis cólica, no se absorbe. Únicamente en casos de galactosemias con un cuadro de asa intestinal ciega (sobredesarrollo bacteriano) o de colonización del intestino delgado por válvula ileocecal afectada, se evitará la ingesta de legumbres y de vegetales; el resto de los pacientes con galactosemia pueden tomar vegetales y legumbres.

Controles en intolerancia hereditaria a la galactosa: los niveles de galactitol en plasma deberán ser normales y los de galactosa 1 fosfato en eritrocitos estarán entre 0 - 2 mg/dl. En niñas, debemos controlarlas endocrinológicamente pues desarrollan un hipogonadismo hipogonadotrófico.

En mujeres embarazadas con alto riesgo de tener feto afecto de alteración del metabolismo de la galactosa, se recomienda mantener alimentación exenta de lactosa y galactosa a lo largo de todo el embarazo.

Metabolismo de la fructosa

Son susceptibles de tratamiento dietético suprimiendo de la alimentación la fructosa y sus precursores, la sacarosa y el sorbitol. El sorbitol es un edulcorante que acompaña a bebidas, jarabes medicinales, chicles, golosinas y envasados industriales. Comprobar todas las composiciones de los medicamentos y de los envasados industriales.

- **Permitidos:** leche, carnes, pescados, mariscos, huevos, jamón natural, tocino, mantequilla, aceites vegetales, patata pelada, judía verde, coles de bruselas, arroz y maíz. Condimentos: sal, pimienta, mayonesa casera con huevo y aceite, sacarina, aspartato, café, té,
- **Prohibidos:** todos los demás alimentos (frutas, verduras, hortalizas, tubérculos, legumbres, cereales, azúcares, frutos secos, harinas y sus manufacturas, etc.). Algunos pacientes toleran 1 - 2 veces/semana 50 g de pasta de trigo (comprobar con % CDT)

En todas las patologías del metabolismo de la fructosa, se deberá emplear un polivitamínico ya que no toman fruta (es preciso verificar los excipientes).

Glucogenosis

Las únicas susceptibles de tratamiento dietético son la *glucogenosis I (von Gierke)*, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa; la *glucogenosis III (Forbes)*, deficiencia de amilo-1-6-glicosidasa; y las *glucogenosis VI (Hers)* deficiencias de fosforilasa A y IX, y deficiencias de fosforilasa B kinasa hepáticas.

Tratamiento dietético: encaminado a mantener niveles óptimos de glucemia, nutrición óptima, y evitar lactacidemia e hiperuricemia. Se debe aportar alimentación a débito continuo en los primeros 3 meses. A partir del 4º mes se irá dando la alimentación en dosis fraccionadas, cada 2-2,5 horas, a las que se añadirán almidones crudos (maíz), siempre que lo toleren, en cantidad suficiente y necesaria (2g/kg/día repartidos a lo largo del día) para mantener niveles de glucosa en sangre entre 60-90 mg/dl, en especial si se trata de una glucogenosis I. En las glucogenosis III y VI sólo es preciso este aporte, si presentan hipoglucemias. Se ha podido observar que las dietas hiperproteicas (3-4 g de PAVB/kg/día) mejoran la sintomatología en las glucogenosis III y VI.

Dar bicarbonato y alopurinol para alcalinizar orina si hubiera hiperuricemia.

Tratamiento sustitutivo de la enzima: trasplante hepático, sólo en glucogenosis I ya que la patología hepática e hipoglucemiante de la glucogenosis III mejora con la edad, y en las glucogenosis VI y IX la patología hepática no justifica el riesgo de un trasplante.

Tratamiento en enfermedades del metabolismo de los aminoácidos: aminoacidopatías y acidemias orgánicas con afectación hepática

Cómo realizar la alimentación en un paciente con afectación del catabolismo de aminoácidos o con acidemia orgánica

1. *Cálculo de las necesidades de proteínas en forma de proteínas exentas del aminoácido o aminoácidos que haya que evitar (PrX...)* para cada enfermedad. En menores de 3 años calculamos 2,5 g de proteínas PrX/kg/día. En mayores de 3 años: 2 g de proteínas PrX/kg/día. En adultos, 1,5 g de proteínas PrX/kg/día. Esas necesidades de proteínas las transformamos en gramos del preparado especial y lo repartimos en un mínimo de: 6 tomas en neonatos hasta los 2 años y de 4-5 tomas/día en mayores de 2 años, evitando ayunos prolongados (el nº de horas de ayuno dependerá de la edad, pero en adultos recomendamos sea menor de 12 horas).
2. *Aporte del/los aminoácido/s limitante/s, en forma de proteínas de alto valor biológico (PAVB), en cantidad suficiente para síntesis proteica.* Las necesidades en PAVB en pacientes con aminoacidopatías y acidemias orgánicas son "totalmente individuales" y dependen de la edad, las necesidades para el crecimiento y de la capacidad funcional residual de la reacción enzimática afecta (fenotipo), teniendo cada paciente una tolerancia máxima de PAVB dependiente del fenotipo/genotipo, tenga la edad que tenga, y capaz de mantener el patrón bioquímico de control adecuado para cada enfermedad.

Se consideran PAVB las contenidas en carnes, pescados, mariscos, queso, frutos secos, legumbres, cereales, leche, tocino y huevo. Pero las diferencias entre estos alimentos es mucha. La carne-pescados-mariscos y frutos secos contienen 30 g PAVB/100 g de producto en fresco, las legumbres y cereales, unos 10 g PAVB/100 g de producto en fres-

co, el tocino (sin piel) contiene 4 g de PAVB/100 g de producto en fresco, la leche tiene 3 g PAVB/100 ml, 1 yema de huevo mediano contiene 2,5 g de PAVB y 1 clara del mismo huevo, 5 g PAVB. Es preciso calcular lo que el niño toma a lo largo del día.

Se consideran proteínas de bajo valor biológico (PBVB) las contenidas en frutas, hortalizas, patatas peladas y mantequilla (no margarina).

Los patrones bioquímicos adecuados para saber que un paciente, con una aminoacidopatía o una acidemia orgánica está controlado se exponen a continuación en varias hepatopatías metabólicas:

- 1. Tirosinemia I.** PrX: exentas de fenilalanina y tirosina. La tolerancia a PAVB es muy individual desde 300 mg de (fenilalanina + tirosina)/día (3 g de PAVB)/día hasta 900 mg/día (9 g de PAVB/día) en adultos. Su patrón bioquímico adecuado es tirosinemia < 450 micromoles/L.
 - 2. Atrofia girata.** En hiperamoniemia (presentación exclusiva neonatal) ha de darse L-arginina. Una vez pasada la hiperamoniemia, que insistimos es de presentación exclusiva neonatal, se restringe la ingesta de arginina. Se deben dar aminoácidos esenciales 0,8 g/kg/día, añadir PAVB hasta el máximo tolerable, siendo su patrón bioquímico adecuado; ornitinemia < 400 micromoles/L.
 - 3. Deficiencia del transporte citoplasmático de aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina).** Intolerancia familiar a la lisina. PrX: exentas de lisina. PAVB a 1,5-1,8g/ kg/día. Aporte calórico extra con preparados exentos de proteínas y aminoácidos. Administrar citrulina, aminoácido intermediario del ciclo de la urea a dosis de 0,2 g/kg/día (es un aminoácido neutro cuyo transporte no está afectado), para poder suministrar al hepatocito arginina y ornitina, activando el ciclo de la urea y evita las hiperamoniemias.
 - 4. Jarabe de arce.** Patrón bioquímico adecuado, leucinemia < 450 micromoles/L y aloisoleucinemia lo más baja posible. Fenotipo clásico - grave (relación al diagnóstico de aloisoleucina / isoleucina en plasma > 0,6, y actividad residual enzimática en fibroblastos de piel cultivados < 3% del valor normal). PrX: sin leucina, valina ni isoleucina. Toleran un máximo de 4 g de PAVB/día, equivalente a 400 mg de leucina/día para poder mantener niveles de leucina en sangre < 450 micromoles/L. Pueden necesitar valina e isoleucina en la alimentación, dependiendo de los niveles de estos dos aminoácidos en plasma (aumentar valina 50 -75 mg/día si valina es < 40 micromoles/L, e isoleucina 50 mg/día si fuera < 20 micromoles/L). Validar de nuevo aminograma en 1 semana pues pueden descompensar el balance de los 3 aminoácidos Fenotipo variante (aloisoleucina / isoleucina < 0,6 y actividad enzimática residual > 4%). PrX sin leucina, valina ni isoleucina. Pueden llegar a tolerar 1 g PAVB/kg/día hasta un máximo de 30 g de PAVB/día manteniendo niveles de leucinemia < 450 micromoles/L.
 - 5. Acidemias propiónica y metilmalónica.** PrX (sin metionina, valina, treonina ni isoleucina). Toleran un máximo de 450 mg de valina/día, equivalente a 7 g de PAVB/día, tengan la edad que tengan. No tenemos un patrón bioquímico adecuado para su control pero nos puede servir en general: unos niveles de OLCFA (*odd long chain fatty acids*: ácidos grasos de cadena impar en plasma) < 5% (normal < 0,6%), una carnitinemia libre (en valle) > 25 micromoles/L y niveles de isoleucina en plasma > 20 micromoles/L (normal > 50, los niveles < 20 micromoles/L nos indican posibilidad de *síndrome de piel escaldada de alta mortalidad*). Si la *isoleucinemia fuera < 20 micromoles/L es indispensable añadir L-ISOLEUCINA libre en la alimentación, entre 200 y 800 mg/día.*
 - 6. Isovalérico academia.** PrX (sin leucina). PAVB 1 g/kg/día. Patrón bioquímico adecuado: isovalérico libre indetectable en orina, glicinemia > 250 micromoles/L y leucinemia > 60 micromoles/L.
 - 7. 3-OH-3-metil-glutárico-aciduria.** PrX (sin leucina). PAVB 1 g/kg/día. Patrón bioquímico adecuado: 3OH3 metil glutárico en orina de 24 h < 2.000 milimoles/mol de creatinina, sin hipoglucemias y con carnitinemia libre en valle > 25 micromoles/L.
 - 8. Síndrome HHH.** Dar ornitina a pesar de tener hiperornitinemia. Dosis muy individual. *En general, en las situaciones de estrés (fiebre, infecciones, alergia...) se suspenderán las PAVB pero se recomienda mantener en lo posible las PrX... salvo en descompensaciones con hiperamoniemia, hasta que ésta no se haya normalizado.*
- 3. Aporte de PBVB (proteínas de bajo valor biológico).** Libres, en cualquier situación y edad, para todas las aminoacidopatías y acidemias orgánicas. Las PBVB son aquellas contenidas en frutas, hortalizas (lechuga, zanahoria, tomate, acelgas, coliflor, rábanos, remolacha pelada, alcachofas...), patata pelada, caldos naturales habiéndoseles extraído las carnes... después de cocer, aceitunas (sin bicho dentro), guisos de patatas con carnes o calamares comiendo sólo las patatas pero con mejor palatabilidad que la patata viuda... alimentos especiales sin proteínas (espaguetis *aproten*, arroz especial...).
 - 4. Aporte energético (Kcal).** Se incrementará entre un 15-25% respecto a las indicaciones de la E.S.P.G.A.N., RDI y OMS y las necesidades en vitaminas y oligoelementos serán igual que para los niños normales. En grasas e hidratos de carbono no hay indicaciones especiales, salvo: a) en acidemias propiónica y metilmalónica en las que se deberán evitar alimentos ricos en colesterol; y b) se debe añadir en todas ellas linoléico (w3) y linoleico (w6) en relación 1/8 cubriendo el 3% de las necesidades calóricas.

Terapia de cofactores en aminoacidopatías y acidemias orgánicas

En la tabla VII quedan indicados, así como sus dosis.

TABLA VII. Terapia de cofactores empleados en el tratamiento agudo de pacientes con Hiperamoniemia sin diagnóstico etiológico.

COFACTOR	Modo de acción	Enfermedad o Deficiencia enzimática en la que ayuda	Dosis	Observaciones
L-ARGININA	En hiperamoniemias de cualquier etiología es INDISPENSABLE ya que activa el ciclo de la urea única vía de metabolizar amonio	Activador de la NAGS, (1ª enzima del ciclo de la urea para síntesis de N acetil glutamato (NAG) activador de la 2ª enzima (la CPS) del ciclo de la urea	300 - 700 mg/kg/día i.v. o al 10% x sonda a débito continuo	Sólo las deficiencias de NAGS no se activan con arginina
(NCG) N carbamil glutamato Ácido carginámico	Análogo del N acetil glutamato (NAG), activador alostérico natural de la 2ª enzima (CPS) del ciclo de la urea. La CPS transforma el amonio (tóxico) en carbamil fosfato (no tóxico) y se activa tanto con NAG como con NCG	Activa la CPS igual que su activador natural (NAG). Se emplea en deficiencia de NAGS que no pueden formar NAG; en deficiencia de CPS sensible a NCG y en hiperamoniemias por inhibición de NAGS (acidemias orgánicas, pérdidas de arginina...)	100 -200 mg/kg/día	Disminuye el amonio drásticamente en deficiencias de NAGS En pacientes con NAGS inhibida (ac. orgánicas) es muy efectiva para bajar amonios
BIOTINA	Cofactor de carboxilasas	(MCD) Deficiencia múltiple de carboxilasas y de biotinidasa	30-80 mg/día	Muy efectiva
HIDROXICO-BALAMINA	Precursor de los cofactores de la metil malonil CoA mutasa y de la remetilación de la homocisteína	(MMA): metil malónico acidemia MMA + homocistinuria	i.m.: 1 mg/día v.o.: 10 mg/día	No efectiva en pacientes MMA mut ⁰ . Bioquímicamente efectiva, pero sin mejoría clínica
PIRIDOXINA (B ₆)	Cofactor de transaminasas	Atrofia girata (AGy)	300–600 mg/día	Responden un nº pequeño de pacientes
RIBOFLAVINA (B ₂)	Cofactor de deshidrogenasas	Deficiencia múltiple de deshidrogenasas : (MADD) (GLUT II)	100-300 mg/día	Muy efectiva en pacientes con MADD fenotipo leve - moderado
TIAMINA (B ₁)	Cofactor de decarboxilasas	Jarabes de arce (MSUD)	300 mg/día	El 20% pueden responder

Particularidades

- La **deficiencia múltiple de carboxilasas** (con acidemia metilcrotónica + acidosis láctica + acidemia propiónica) se trata exclusivamente con biotina a dosis 40 – 80 mg/día con la que desaparece la sintomatología clínica y bioquímica.
- **Tirosinemia tipo I (deficiencia de fumaril acetoacetato liasa)**. En esta enfermedad, aparte de llevar dieta limitada en fenilalanina y tirosina, debemos evitar la síntesis de maleil y fumaril acetato, dos potentes tóxicos cirrogénicos hepáticos. Se puede evitar su síntesis con NTBC (nitrotrifluoro-metil-benzoil-ciclo-hexanodiona): Nitosinona® a dosis de 0,5–1,5 mg/kg/día, repartidos en 2 dosis.

Tratamiento dietético y otros, en enfermedades del ciclo de la urea

De todo lo expuesto se deduce que la hiperamoniemia es un motivo de intervención terapéutica urgente vital, por tal motivo en los laboratorios de urgencia de todo centro sanitario debe existir la posibilidad de valorar amonio a cualquier hora del día y de la noche.

La hiperamoniemia es grave si el amonio es superior a 700 microgramos/dl (> 350 micromoles/L); moderada si es superior a 300 microgramos/dl (> a 150 micromoles/L); y menos grave si está entre 50 y 150 micromoles/L. En el caso de ser grave utilizar el tratamiento indicado en el apartado de terapias de desintoxicación. En la hiperamoniemia mode-

rada, nuestra actitud deberá ser expectante y podremos emplear el tratamiento médico de las hiperamoniemias, no precisando medidas físicas extracorporales.

Dieta en trastornos metabólicos del ciclo de la urea

- **Proteínas.** Dadas en forma de aminoácidos esenciales en cantidad suficiente y necesaria para mantener niveles de amonio < 60 micromoles/L y glutamina < 800 micromoles/L. Suelen necesitar un mínimo de 0,7 g de proteínas en forma de aminoácidos esenciales/kg/día, el máximo depende de la enzima afectada y de la actividad residual pero se recomienda no pasar de 0,9 g/kg/día. Hay pacientes que además pueden tolerar aportes de PAVB, que son totalmente individuales y oscilan entre 0 g/día hasta 30 g/día. Las PBVB habitualmente las toleran bien, salvo en descompensaciones, que se deben suprimir. Las proteínas se deben repartir en 4 – 5 dosis.
- **L-arginina.** Último aminoácido sintetizado en el ciclo de la urea e indispensable para activar la primera enzima, la NAGS, se convierte en aminoácido esencial, teniendo que darla a dosis entre 100–200 mg/kg/día en deficiencias de NAGS, CPS y OTC, y de hasta 700 mg/kg/día en citrulinemias y arginosuccínico aciduria. No se da en argininemias.
- **L-citrulina.** Puede sustituir la L-arginina en deficiencias de NAGS, CPS y OTC a dosis de 170 mg/kg/día.
- **Energía.** Precisan un 25% más de kcal que lo normal para cada edad.

El resto de principios inmediatos, grasas, hidratos de carbono, minerales, oligoelementos y vitaminas en cantidad normal. Hay preparados exentos de proteínas en cuya composición están contenidos todos los nutrientes precisos.

Tratamientos coadyuvantes en los trastornos del ciclo de la urea

- En deficiencias de NAGS (primera enzima del ciclo de la urea), no se sintetiza N-acetilglutamato (NAG), activador natural de la carbamil fosfato sintetasa (CPS). Las deficiencias de NAGS se tratan con N-carbamil glutamato (NCG; ácido carglúmico) 100 - 200 mg/kg/día (algún paciente precisa menos), que activa directamente la CPS, disminuyendo el amonio. No suelen necesitar dieta limitada en proteínas.
- Algunas deficiencias de CPS responden al tratamiento con NCG, a dosis de 100-300 mg/kg.
- El exceso de amonio se derivará con benzoato 0,25-0,5 g/kg/día y fenilbutirato 0,25-0,5 g/kg/día, en cualquiera de sus etiologías.
- La deficiencia de arginasa (ASA, argininemia) se tratará con ornitina a dosis de 4 - 6 g/día, ya que ésta no se puede sintetizar en la deficiencia de ASA, para evitar hiperamoniemias.

Las crisis de hiperamoniemia pueden ser precipitadas en diferentes estrés metabólicos tales como ayuno, infecciones, anestesia, utilización de fenobarbital y valproato, intervenciones quirúrgicas y por exceso de ingesta de proteínas. En cualquier situación que condicione una hiperamoniemia modera-

da o grave se deberá suprimir la ingesta proteica, aumentar los hidratos de carbono y las grasas para incrementar el aporte calórico, controlar la presión intracraneal para manejar los líquidos i.v. Las medicaciones que derivan el exceso de amonio (benzoato y fenilbutirato) pueden ser utilizadas por vía i.v. a las mismas dosis, así como la arginina. La administración de L-carnitina a dosis de 200 mg / kg / día i.v. en las crisis de hiperamoniemia es preceptiva, ya que mejora la tolerancia al benzoato, la situación catabólica y esterifica el exceso de otros metabolitos tóxicos que hubiere. En deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y muy larga, la carnitina NO DEBE exceder la dosis máxima de 15 mg/kg/día.

Tratamiento en enfermedades del metabolismo de las grasas

En este apartado no se describen el tratamiento dietético de las dislipemias ni de las hiperlipoproteinemias.

Alteraciones en la β oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena muy larga y de cadena larga

- **Tratamiento dietético.** Alimentación evitando ayunos superiores a 4 horas en el primer año de vida o en situación de estrés metabólico (fiebre, infecciones). A partir del primer año de vida, pueden guardar ayunos de hasta 6 h. En situaciones de estrés puede ser necesaria la alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía a débito continuo, especialmente en la noche, debiendo ser normocalórica, normoproteica y con una ingesta de hidratos de carbono normal.

El aporte de grasas de cadena larga será del 10% máximo de las kcal, siendo el 3,5% de ácido linoleico, un 7% como linoléico y triglicéridos de cadena larga, el resto como MCT. El MCT en estos pacientes se utiliza como precursor de síntesis de Acetil CoA y como sustrato (glicerol) de la gluconeogénesis. Actualmente se están realizando estudios clínicos con la triheptanoína, que tiene 7 C de cadena impar, pero que aún no está comercializada.

Alteraciones en la β oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadenas media y corta

Habitualmente se deben a la deficiencia de Acyl CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media. Suelen debutar como síndrome de “Reye’s like”.

- **Tratamiento dietético.** Alimentación evitando ayunos superiores a 4-6 horas como en los defectos de cadena muy larga y larga. Debe ser normocalórica, normoproteica y con una ingesta de hidratos de carbono normal. El aporte de grasas no excederá 15-20% de las kcal. Los MCT están prohibidos de forma absoluta.

Tratamiento de cofactores en los defectos de β -oxidación mitocondrial

- **L-carnitina.** A dosis de 25 mg/kg/día en las deficiencias de 3-OH-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y de 100 - 200 mg/kg/día, repartida en todas las tomas en las demás deficiencias tanto de cadena larga, como de media y corta.

- **Riboflavina (vit. B₂).** A dosis farmacológicas de 100-300 mg/día.

Glutámico aciduria tipo II (Glut II), deficiencia múltiple de Acil CoA deshidrogenasas (MADD), deficiencia del complejo II de cadena respiratoria mitocondrial.

Todas las Acil CoA deshidrogenasas están acopladas al complejo II de cadena respiratoria. Cuando éste se afecta, asimismo lo hacen todas las Acil CoA deshidrogenasas, es decir, se afectan la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadenas larga, media y corta, el transporte mitocondrial del piruvato, el ciclo de Krebs, la glutaril CoA deshidrogenasa del metabolismo de la lisina, la isovaleril CoA deshidrogenasa del metabolismo de la leucina y, por supuesto, la cadena respiratoria mitocondrial. La sintomatología de estos pacientes puede ser grave o leve dependiendo de la alteración genética del complejo II de cadena respiratoria, cuyo cofactor es el flavín-adenín-dinucleótido que procede del metabolismo de la riboflavina (vitamina B₂).

- **Tratamiento dietético.** En los pacientes de presentación neonatal (forma grave) se recomienda una alimentación limitada en *kcal*, que deberá ser las mínimas para cada edad; proteínas máximo 0,7 g/kg/día; grasas máximo 10% de las *kcal* (el 4% en forma de linoleico y de linolénico) para limitar la oxidación de ácidos grasos, estando totalmente prohibido el MCT; y en hidratos de carbono para limitar la hiperproducción de piruvato y acidosis láctica. Los ayunos deberán ser máximos de 3-4 horas en el primer año de vida, y de 6 horas en restantes edades para evitar la puesta en marcha de la β -oxidación mitocondrial. En las formas suaves de presentación, no es necesario el tratamiento dietético pero sí la prohibición de ingesta de MCT.
- **Terapia de cofactores.** L-carnitina y riboflavina a las dosis recomendadas para las alteraciones de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena media, para todas las formas de presentación. En la forma grave, además, se debe dar glicina para esterificar el exceso de isovalérico.

TERAPIA SUSTITUTIVA ENZIMÁTICA

La posibilidad de sustituir una enzima afectada por otra normal puede efectuarse en el momento actual por tres mecanismos.

Trasplante de órganos

- **Hígado.** En Jarabe de arce clásico, trastornos del ciclo de la urea, glucogenosis I, tirosinemias I que no responden a NTBC, trastornos del metabolismo de sales biliares, Wilson, hemocromatosis, hipercolesterolemias...
- **Hígado y riñón.** En metilmalónico acidemias con insuficiencia renal.

Terapia sustitutiva de la enzima

En ciertas enfermedades lisosomales, con enzimas normales sintetizadas genéticamente de forma recombinante que se inyectan via i.v. cada 7 a 15 días. Se emplean con éxito en Gaucher tipo I no neuropático, glucogenosis tipo II moderada, Hurler-Scheie leve-moderado y enfermedad de Fabry.

Terapia génica

En investigación en varias enfermedades pero no hay experiencia en ella.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe Walter G, eds. Springer. Berlin. Inborn Metabolic Disease, diagnosis and treatment, 4ª edición; 2006. p.5-48.
2. Martínez-Pardo M. Coma en errores congénitos del metabolismo. En: Coma en Pediatría. Diagnóstico y Tratamiento. Casado Flores J, Serrano A, eds. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p.143-155.
3. Martínez -Pardo M. Hipoglucemias de etiología metabólica. An. Esp. Pediatr. 2000; 52(supl 1): 1-9.
4. Martínez-Pardo M. Glucogenosis. En: Tratamiento en Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. SEGHN, ed. 2004. p.389-406.
5. Martínez-Pardo M. Acidosis láctica: trastornos de la gluconeogénesis. An Esp Pediatr. 2002; 57:12-7.
6. Merinero B. Caracterización clínica, bioquímica y molecular de la deficiencia de piruvato carboxilasa. An Esp Pediatr. 2002; 57(Suppl 2):9-11.
7. Baldellou A, Briones P, Ruiz-Pons M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B, eds. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. © Mead-Johnson and Bristol Myers Squibb.
8. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón. S.A; 2006. p.407-428.
9. Pintos Morell G, Diaz Gomez A, Galan Ortega A. Defectos de síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2006. Madrid: Ergón S.A; 2006; 35: 429-40.
10. Campos Y, Pineda M, Garcia Silva MT, Montoya J, Antoni LA. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B, eds. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. © Mead-Johnson and Bristol Myers Squibb S.A Company. 2006; 13: 355-432.
11. Ferrari G, Lamantea E, Donati A, Filosto M, Briem E, Carrara F, Parini R, Simonati A, Santer R, Zeviani M. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gammaA. Brain. 2005; 128: 723-31.
12. Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, Campos-González Y, Castro-Gago M. Hepatomioneuropathy secondary to mitochondrial DNA depletion. Neurologia. 2007; 22: 191-5.
13. Leonard JV. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. Disorders of urea cycle and related enzymes. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. 4ª edición. Ed Springer. Berlin. 2006; 20: 263-72.
14. Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. En: Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B (eds). The metabolic and molecular bases of

- inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill New York. 2001; 93: 2125-63.
15. Dalmau J, Fernández Sanchez A, Sánchez-Valverde Visus F. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Balldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editado por Ergon S.A. 2006; 30: 367-75.
 16. Pérez-Cerdá C, del Toro M, Díaz C, Jara P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tirosinemia tipo I o hepato-renal. En: P Sanjurjo, ML Couce, G Pintos, A Ribes, B Merinero. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. © Mead-Jhonson and Bristol Myers Squibb S.A Company. 2006; 8: 179-96.
 17. Díaz Fernández C, Jara Vega P. Tirosinemias. En: P Sanjurjo, A Baldellou, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ed Ergón.S.A Madrid. 2006; 26: 329-34.
 18. Sánchez Albina I, Garde T, Hierro L, et cols. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nut.* 1999; 28: 186-190.
 19. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe/Inborn G, eds. *Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. 4ª edición 2006. Ed Springer. 2006; 34: 421-30.
 20. Hierro L, Jara P. Childhood cholestasis and bile transporters. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28: 388-95.
 21. Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García MJ, Wermuth B, Torres J, Pallarés E, Ugarte M. Hyperammonaemia as a cause of psychosis in an adolescent. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162: 773-5.
 22. Martínez-Pardo M, Suárez L, Díaz MC, García MJ. Enfermedades metabólicas e hígado. *An. Esp. Pediatr.* 1999; Supl 126: 15-23.
 23. Martínez-Pardo M. Protocolo de estudio en hepatopatías de etiología metabólica. *An. Pediatr. (Barc).* 2003; 573-83.
 24. Gort L, Boleda MD, Tyfield L, Vilarinho L, Rivera I, Cardoso ML, Santos-Leite M, Girós M, Briones P. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006; 29: 739-42.
 25. Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samoer B, García Ripoll I, Feliú JE. Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J. Med. Genet.* 2002; 39: 56.
 26. Pérez-Cerdá Silvestre C, Merinero Cortés B. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Balldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editado por Ergon S.A. 2006; 33: 393-406.
 27. Sanjurjo Crespo P, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Prieto Perra JA, Andrade Lodeiro F, Ibáñez Ruiz M. Acidemias propiónica y metilmalónica. En: Sanjurjo P, Balldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editado por Ergon S.A. 2006; 31; 377-86.
 28. Margarit E, Bach V, Gómez D, Bruguera M, Jara P, Queral R, Ballesta F. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population - identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet.* 2005; 68: 61-68.
 29. Touati G, Huber J, Saudubray JM. Diagnostic procedures, function tests and postmortem protocol. En: Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe-Walter G, eds. *Inborn Metabolic Disease, diagnosis and treatment*, 4ª edición. 2006; 3; 59-69.
 30. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, Perlman K, Rich BH, Zammarchi E, Poncz M. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1352-7.
 31. Martínez-Pardo M, Hijano Bandera F, Pallarés E, Rubi J, García MJ, López Siguero JP, Ugarte M. Hipoglucemia con hiperinsulinismo e hiperamoniemia persistente. *An Esp Pediatr.* 1998; Supl 114: 54.
 32. Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 2004; 81(Suppl 1): S45-51.
 33. Lefèvre C, Jobard F, Caux F, Bouadjar B, Karaduman A, Heilig R, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(5): 1002-12.
 34. Martínez-Pardo M. Tratamiento dietético de los errores congénitos del metabolismo". En: Hernández Rodríguez M, eds. *Alimentación Infantil*, 3ª edición. Ediciones Díaz de Santos. 2001;10: 103-129.
 35. Errores Innatos del Metabolismo de los Carbohidratos. En: Ruiz Pons M, Sanchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L y Nutricia SRL, eds. *Tratamiento nutricional de los errores congénitos del metabolismo..* Editado por Drug Farma S.L. Madrid. 2007; 2: 39-85.
 36. Moreno Villares JM, Manzanares Lopez-Manzanares J, Díaz Fernández MC, Benlloch Marín T. Glucogenosis. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B, eds. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.* © Mead-Jhonson and Bristol Myers Squibb S.A Company. 2006; 10: 245-85.

3.4.5 Enfermedad de Wilson

A. de la Vega Bueno

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva, producida por un desorden en el metabolismo del cobre que da origen a un depósito patológico en algunos órganos. La prevalencia de la enfermedad se estima en 1:30.000 habitantes. La incidencia de portadores heterocigotos es de aproximadamente 1: 100 individuos, una incidencia de la enfermedad de 15-25 por millón.

La primera descripción data de 1912, ampliándose el conocimiento sobre esta enfermedad en los años siguientes, siendo en 1990 cuando se localiza el gen que se relaciona con la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 13 e identificándolo posteriormente y designándole como ATP7B. Este gen codifica un transportador que se expresa fundamentalmente en los hepatocitos y cuya función principal es la de transporte transmembrana del cobre y su excreción hacia el canalículo biliar. Su ausencia produce el acúmulo de cobre en el hígado y el consiguiente daño celular. La proteína ATP7B, también interviene en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina para su secreción a la sangre que, por tanto, también estará disminuida produciéndose aún mayor acúmulo del cobre hepatocitario.

Algunas veces el cobre puede pasar al torrente sanguíneo y depositarse en otros órganos, sobre todo cerebro, riñón y córnea, hematíe.

FISIOPATOLOGÍA

El cobre es un nutriente esencial de la dieta; este metal facilita y permite la transferencia de electrones en muchas reacciones como la respiración mitocondrial, síntesis de melamina, metabolismo de la dopamina, homeostasis férrica, formación de tejido conectivo y otras. Esta facilidad para intervenir en reacciones de oxidación hace que, en determinadas circunstancias, puede producir daño celular.

El cobre de la dieta se absorbe en estómago y duodeno y es rápidamente transportado por la circulación venosa portal al hígado, que es el principal órgano que interviene en su homeostasis. La excreción biliar es el mecanismo de eliminación del cobre, y ésta aumenta si hay depósitos aumentados en los hepatocitos. Otra forma de regulación es disminuir la absorción intestinal, pero esto no es suficiente si falla la excreción biliar.

La absorción intestinal del cobre alimentario se realiza con la entrada en el enterocito (transportador CTR1) y paso a la sangre mediante el transportador ATP7A. Es absorbido

un 10-50% del cobre alimentario. En sangre circula unido a albúmina y aminoácidos. En todas las células del organismo con excepción del hígado la eliminación del cobre en exceso tiene lugar por transportadores ATP7A hacia la circulación. En el hígado el sistema es diferente; la entrada mediante CTR1 es seguida de una vehiculación del cobre mediante chaperonas hacia las enzimas que lo precisan. Un transportador, ATP7B, está localizado en la red tras-Golgi y su función es transportar cobre a través de esa membrana subcelular desde el citoplasma al interior de las cisternas. Ese cobre es cedido a apoceruloplasmina y ésta será secretada como holoceruloplasmina (contiene 6 moléculas de cobre) a la circulación. La ceruloplasmina tiene una función esencial en el metabolismo del hierro y contiene el 95% del cobre del plasma. El cobre del citoplasma hepatocitario no utilizado queda fijado por metalotioneína y glutatión para evitar su acción oxidante. El cobre excesivo es eliminado por excreción biliar, en su mayor parte contenido en endosomas que se vierten al polo canalicular. La proteína ATP7B es esencial para el transporte del cobre excesivo al interior de los endosomas. Otra proteína (*murr1*) es necesaria para el movimiento de vesículas y excreción en la membrana canalicular⁽¹⁾.

La enfermedad de Wilson es causada por mutación en el cromosoma 13, en los dos alelos del gen ATP7B, que determina alteraciones en la función doble de la proteína ATP7B (cesión de cobre a la ceruloplasmina y eliminación biliar del exceso de cobre). Las mutaciones en el gen ATP7B pueden truncar la síntesis de la proteína, o alterar sitios clave para su función, su configuración terciaria, o su localización dentro del hepatocito. Hasta la fecha se han descrito más de 200 mutaciones de diversos tipos (deleciones, inserciones, *missense*, *nonsense*, *splice site*)⁽²⁾. También se han identificado en la región 5' no codificante. Hay una elevada tasa de individuos en los que no se identifican alteraciones en los 21 exones, y por eso se sospecha que otras mutaciones hasta ahora no identificadas se localicen en regiones reguladoras del gen.

El fracaso de función de ATP7B determina dos consecuencias. La principal es la retención de cobre en exceso dentro del hepatocito. Se origina un daño oxidativo en las organelas subcelulares, más precoz en las mitocondrias, que sufren trastornos en la cadena respiratoria y en la fosforilación oxidativa por el exceso de radicales libres. Además, la síntesis de ceruloplasmina completa está disminuida y la proteína deficiente en cobre (apoceruloplasmina) se detecta de forma

incompleta por las técnicas habituales y tiene una vida media acortada, por lo que el nivel sérico es bajo.

Los mecanismos para compensar el exceso de cobre son el descenso de su absorción intestinal y el aumento de fijación del metal en el citoplasma de manera no tóxica, incrementando la tasa de saturación en cobre de la metalotioneína.

El daño causado por el cobre en el hepatocito permite la salida de cobre a la circulación y aumenta en el suero la fracción de cobre libre y la llegada de cobre a otros tejidos, que son dañados. El tejido cerebral y dentro de él los núcleos de la base lenticular y putamen son los más sensibles a la toxicidad oxidativa del cobre. El depósito de cobre en la membrana de Descemet origina una imagen peculiar, el anillo de Kayser-Fleischer, normalmente sólo visible mediante exploración con lámpara de hendidura y en los pacientes que ya tienen lesiones en los núcleos de la base. Además de en el sistema nervioso, con cobre libre sérico elevado hay manifestaciones de daño en las células tubulares renales, manifestaciones de dolor articular, osteoporosis y hemólisis.

No se conocen bien los factores que influyen en la edad y síntomas de presentación de los enfermos. Pueden en parte depender de la cantidad de cobre en la dieta o radicar en diferencias genéticas en la capacidad para inducir metalotioneína o enzimas protectoras de oxidación. La enfermedad tiene penetrancia casi completa, los individuos con dos mutaciones del gen ATP7B tienen casi un 100% de riesgo de desarrollar enfermedad.

CLÍNICA

La edad de presentación de esta enfermedad suele ser en niños mayores de cinco años o adultos jóvenes, el enfermo más joven descrito tenía tres años.

La expresión clínica varía desde afectación hepática aislada (forma de presentación habitual en niños) como disfunción asintomática, hepatitis crónica, cirrosis y, menos frecuentemente, insuficiencia hepática aguda grave.

En niños mayores y adultos predomina, sobre la disfunción hepática, la afectación neurológica, con síntomas extrapiramidales que afectan sobre todo a la escritura, habla (disartria), temblor, sialorrea, ataxia y manifestaciones psiquiátricas (depresión, alucinaciones...). En esta forma de presentación suele acompañarse de depósito de cobre en la membrana corneal de Descemet: anillo de Kayser-Fleischer, visible con lámpara de hendidura por oftalmólogos experimentados. Aunque es muy típico no es específico de esta patología y puede presentarse en otras, sobre todo en enfermedades crónicas colestáticas.

Los enfermos con EW pueden presentar otras manifestaciones como la afectación renal derivada de la tubulopatía acompañante con aminoaciduria y fosfaturia. A veces presentan nefrolitiasis.

Otro dato acompañante ocasional son las alteraciones esqueléticas en forma de osteoporosis y artritis, pancreatitis, cardiomiopatía y, sobre todo, anemia hemolítica aguda o crónica, Coombs negativa, que puede preceder en ocasiones a la clínica hepática y muy frecuentemente acompañar a la presentación en forma de insuficiencia hepática fulminante.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Test bioquímicos hepáticos

1. Las aminotransferasas

Habitualmente están elevadas de forma moderada, y no siempre expresan la gravedad de la afectación hepática. Generalmente están invertidas siendo más elevada la AST que la ALT (más de 4 veces), como expresión de un daño profundo mitocondrial.

2. La fosfatasa alcalina

Puede estar normal o descendida. La *ratio* entre la cifra de fosfatasa alcalina y la bilirrubina tiene valor pronóstico en las formas fulminantes, siendo peor si ésta relación es inferior a dos⁽³⁾. Esto no se cumple en niños dada la elevación de fosfatasa de origen óseo durante el crecimiento.

El ácido úrico y el fósforo

Suelen estar disminuidos tanto en la presentación hepática como en la neurológica como expresión de la disfunción tubular renal.

La ceruloplasmina

Es un reactante de fase aguda de síntesis hepática, secretada a la circulación desde los hepatocitos. Es un transportador de cobre (6 átomos de cobre por molécula): holoceruloplasmina, también puede cuantificarse la forma no unida al cobre: apoceruloplasmina. En individuos sanos transporta el 90% del cobre circulante. En la mayoría de los laboratorios se considera normal una cifra de ceruloplasmina superior a 20 mg/dL.

Los niveles pueden medirse enzimáticamente por actividad oxidativa cobre-dependiente, por métodos de radioinmunoensayo o inmunodifusión, y los más avanzados mediante anticuerpos monoclonales que diferencian las dos formas de ceruloplasmina (apo y holoceruloplasmina), son las más exactas pero técnicamente complejas y falta mayor experiencia en su aplicación clínica.

Los niveles de ceruloplasmina son fisiológicamente bajos en los primeros seis meses de vida, posteriormente se elevan hasta normalizarse al final del primer año⁽⁴⁾.

En la EW es típico encontrar niveles bajos de ceruloplasmina, aunque también puede verse en pacientes con pérdida renal o entérica de proteínas, fase final de otras hepatopatías, hipo y aceruloplasminemia.

Aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes con enfermedad de Wilson presentan cifras que son normales.

Los heterocigotos suelen presentar cifras ligeramente inferiores al rango de normalidad.

El cobre sérico total

Es usualmente bajo en estos enfermos pero, en pacientes con insuficiencia hepática aguda, puede estar elevado, por liberación desde los hepatocitos necrosados. Incluso en fallo hepático agudo de otra causa y colestasis crónicas, el cobre total puede presentar valores por encima de la normalidad. Se puede calcular el cobre libre en suero mediante la fórmula: $\text{cobre libre} = \text{cobre sérico total} - (\text{ceruloplasmina} \times 3)$

Excreción urinaria de cobre

El aumento de la excreción urinaria de cobre en un periodo de 24 horas, es uno de los datos fundamentales tanto para el diagnóstico, como para el control del tratamiento.

Una determinación urinaria de cobre de 100 microgramos/día, o incluso menor en pacientes sintomáticos, nos aportará una elevada sospecha diagnóstica⁽⁵⁾.

En algunos enfermos presintomáticos, puede no detectarse cobre en orina, y en éstos puede resultar de gran ayuda la administración en las 12 o 24 horas previas de penicilamina (250, 500 mg). La recogida de orina se lleva a cabo el día siguiente; si la excreción de cobre, tras esta sobrecarga, se eleva de forma significativa (cinco veces o más el valor basal) la prueba es positiva y el paciente es sospechoso de EW⁽⁶⁾.

Concentración de cobre en tejido hepático

Si la cuantificación de cobre en tejido hepático es superior a 250 microg/g de tejido seco por cualquiera de las técnicas de medición (espectrometría de masas o absorción atómica...), se confirma la presencia de EW. La muestra debe ser obtenida en condiciones óptimas, y a veces puede ser obtenida de una zona de parénquima muy fibroso que de una cuantificación menor (falso negativo) o por el contrario otros pacientes no colestásicos (hepatitis C esteatohepatitis no alcohólica) muestra cobre en tejido superior a 250 µg/g en un 1,4% y más (9,1%) entre 50 y 250 µg/g (falso positivo; por eso debe ser acompañada de datos clínicos y otras pruebas⁽⁷⁾).

También, la biopsia nos aportará información sobre el grado de lesión hepática existente, que puede variar desde esteatosis, hepatitis crónica, fibrosis, o cirrosis micro o macronodular. La tinción específica de cobre (rodamina) es positiva en escaso número de pacientes de EW (menos del 10%), y no sustituye la determinación cuantitativa.

Estudios genéticos

La utilidad de los análisis de las mutaciones del gen ATP 7B, del que se han descrito más de 100, queda limitada a las situaciones que obliguen a distinguir entre heterocigotos frente a pacientes presintomáticos. Si conocemos la mutación que presenta el enfermo, podemos buscar entre sus familiares dicha mutación, de tal modo que si se presenta en ambos alelos será un enfermo pero en fase asintomática. Y si presenta mutación en un único alelo será heterocigoto para la enfermedad.

Las mutaciones más frecuentes descritas en Europa Central y del Este es H1069Q, que está presente entre el 50 y 80% de los pacientes. En Asia es la A778L la más observada mientras en España la más frecuente es Met645Arg detectada en el 55% de los casos, pero en un estudio de 64 individuos de 40 familias se observaron 21 mutaciones diferentes. Un análisis de las mutaciones hasta ahora descritas que resulte negativo no excluye el diagnóstico, ya que el conocimiento de las mutaciones no es completo en la actualidad. En el estudio de pacientes españoles lograron caracterizarse el 74% de los alelos de la enfermedad⁽⁸⁾.

Otros exámenes

- En pacientes con clínica neurológica marcada, es de gran ayuda la resonancia magnética, que mostrará las lesiones fundamentalmente en ganglios basales.
- El examen con lámpara de hendidura para mostrar el anillo de Kaiser-Fleischer, se encuentra en más del 90% de pacientes con clínica neurológica, no así en pacientes con afectación exclusivamente hepática cuya presencia es menos probable.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el paciente pediátrico con disfunción hepática, y a veces ante el único hallazgo de una hiperbilirrubinemia indirecta (como expresión de una hemólisis subclínica), habrá que sospechar la existencia de una EW y las pruebas que obtendremos irán desde una disminución de la cifra de ceruloplasmina en sangre, con disminución del cobre total en suero y con excreción urinaria de cobre (espontánea o tras sobrecarga), y en menos del 50% anillo de Kayser-Fleischer⁽⁹⁾.

En el paciente de más edad y con predominio de síntomas neurológicos, la sospecha será ante dicho cuadro extrapiramidal aislado, y acompañado de disfunción hepática que muchas veces es asintomática. Las pruebas serán similares y el porcentaje de pacientes con anillo de Kayser-Fleischer se eleva al 90%.

En ambos tipos de pacientes sintomáticos el diagnóstico no plantea problemas, y la cuantificación de cobre en tejido no es imprescindible.

Pero esto no siempre es así, y en algunos enfermos con alto índice de sospecha clínica no se demuestra, inicialmente, descenso de ceruloplasmina, disminución del cobre en sangre, ni excreción de cobre urinario; en estos casos resulta obligada la demostración de una elevación de cobre en tejido hepático, que es la prueba diagnóstica de confirmación.

Tampoco resulta sencillo, cuando se realiza el estudio de pacientes asintomáticos o familiares de enfermos, en los que las pruebas diagnósticas no siempre están alteradas en el momento del examen y puede resultar compleja la diferencia entre homocigoto presintomático y heterocigoto; en esta situación también es útil el diagnóstico genético y la cuantificación de cobre en tejido (Fig. 1).

En abril 2003 se publica un estudio desarrollado por los grupos europeos y americanos estableciendo una serie de parámetros diagnósticos, clínicos y analíticos a los que se asigna una puntuación de 0 a 4 puntos. Si el resultado obtenido es superior a 4 puntos el diagnóstico es altamente probable, si es menor y la sospecha clínica elevada pueden ser necesarias otras pruebas para descartar la EW.

El resultado no tiene valor pronóstico y es necesario hacer evaluaciones prospectivas para comprobar su eficacia diagnóstica⁽¹⁰⁾ (Tabla I).

TRATAMIENTO

Los primeros tratamientos de la EW datan de aproximadamente 50 años cuando se comienzan a utilizar quelantes intravenosos (BAL); unos años después se inicia el uso de quelantes orales que producen una eliminación urinaria de cobre.

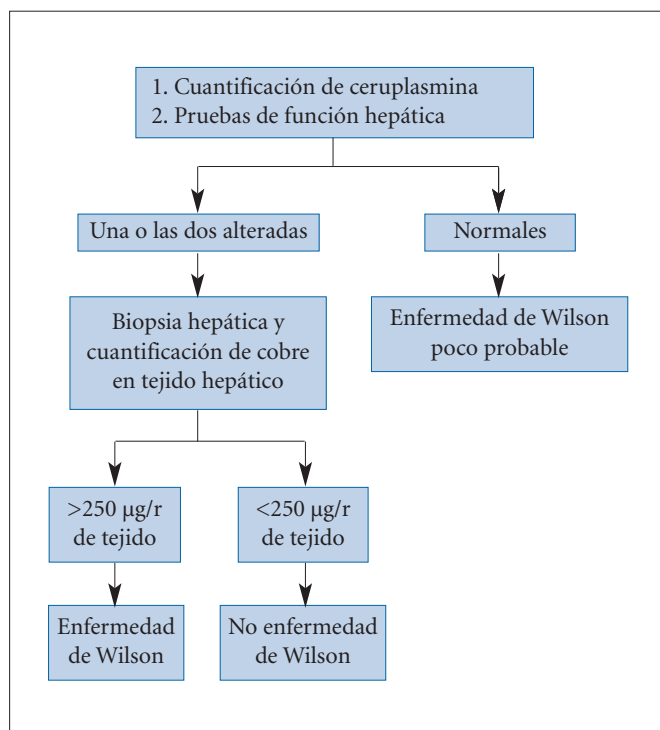


FIGURA 1. Diagnóstico de enfermedad de Wilson en pacientes asintomáticos.

1. D- Penicilamina

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y su excreción es en el 80% renal, con una vida media de 1,7 a 7 horas.

La dosis en niños es de 20 mg/kg/día; se comienza a la mitad de la dosis. La dosis máxima es de 1 gramo al día. Su administración se divide en dos-tres dosis y la absorción mejora si se administra separada de las comidas y de otras medicaciones⁽¹¹⁾.

Inicialmente se indicó en pacientes sintomáticos observándose un mejoría de los síntomas hepáticos entre el segundo y sexto meses. Los síntomas neurológicos pueden empeorar hasta en la mitad de los pacientes al inicio del tratamiento.

Tiene numerosos efectos secundarios que en el 20 al 30% son graves y obligan a suspender el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad tempranas (una a tres semanas desde el inicio) son sobre todo dermatológicas con erupciones cutáneas así como linfadenopatías y neutropenia. Actualmente, dada la disponibilidad de otras medicaciones alternativas, no está justificado el ensayo de tratamiento con menor dosis y corticoides como se hacía anteriormente.

Las reacciones tardías incluyen nefrotoxicidad (proteinuria, hematuria), alteraciones dermatológicas (*lupus like*, pénfigo liquen), toxicidad medular incluso aplasia, miastenia, retinitis; todos ellos son indicación para cambiar la pauta de tratamiento, lo que permite que en la mayoría de los casos desaparezcan dichas complicaciones.

La monitorización y eficacia del tratamiento se realiza cuantificando la excreción urinaria de cobre.

TABLA I. Diagnóstico y clasificación fenotípica de Enfermedad de Wilson.

Síntomas	Escala
- Anillo de Kayser-Fleischer (examen con lámpara hendidura)	<input type="checkbox"/>
Presente	2
Ausente	0
- Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes de EW (o típica imagen cerebral en RM)	<input type="checkbox"/>
Presente	2
Ausente	0
- Anemia hemolítica con Coombs negativo (cobre sérico + alto)	<input type="checkbox"/>
Presente	1
Ausente	0
Exámenes de laboratorio	<input type="checkbox"/>
- Cobre urinario (en ausencia de hepatitis aguda)	
Normal	0
1-2 x VN	1
>2 x VN	2
>5 x VN (tras sobrecarga de penicilamina)	2
- Tinción con rodamina positiva (sólo si no se puede cuantificar el cobre)	<input type="checkbox"/>
Ausente	0
Presente	1
- Ceruloplasmina sérica (VN > 20 mg/dL)	
Normal	0
10 a 20 mg/dL	1
<10 mg/dL	2
Análisis de mutaciones	<input type="checkbox"/>
Mutación en ambos cromosomas	4
Mutación en un cromosoma	1
No detección de mutaciones	0
Puntuación total	<input type="checkbox"/>
4 o más : altamente sugerente de enfermedad de Wilson	
2 a 3: diagnóstico probable (se requieren más estudios)	
0 a 1: diagnóstico de Wilson improbable	

Fuente: *Liver international* 2003; 23: 139-142.

2. Trientine

Introducido en el año 1989 como quelante de cobre, es un tratamiento alternativo a la D- penicilamina.

Tiene una absorción intestinal peor que el anterior y también promueve la excreción urinaria de cobre; no está claro si la eficacia es mayor o no, pero sí se ha comprobado que tiene menos efectos secundarios y que el empeoramiento de los síntomas neurológicos es mucho menor con esta medicación.

La dosis es de 20 mg/kg/día administrado en dos o tres dosis y también mejora la absorción separado de las comidas.

Debe indicarse en los casos de intolerancia a la D-penicilamina y, dado que aún no está comercializado en España debe obtenerse a través de medicamentos extranjeros.

TABLA II. Tratamiento farmacológico de EW.

Droga	Mec. Acción	Efectos secundarios	Observaciones
D-penicilamina	Quelante. Induce cupruria	Precoces: fiebre, exantema, Linfadenopatías, neutropenia Tardíos: renales, cutáneos, Hematológicos, oculares etc.	Reducir dosis en cirugía y embarazo
Triemtine	Quelante. Induce cupruria	Gastritis Anemia aplásica (rara)	Reducir dosis tras cirugía y Embarazo
Sales de Cinc.	Bloquea absorción intestinal de cobre	Gastritis y pancreatitis química	No reducir dosis en cirugía ni embarazo
Tetratiomolibdato	Quelante. Induce pérdida Intestinal y urinaria de cobre	Anemia y neutropenia	Experimental en USA y Canada

Su eficacia se monitoriza cuantificando la excreción urinaria de cobre.

Su inconveniente es que no es estable a altas temperaturas durante mucho tiempo.

3. Cinc

Las sales de cinc no son quelantes del cobre como las anteriores, sino que su mecanismo de acción es inducir la síntesis de metalotioneina del enterocito interfiriendo en la absorción intestinal de cobre. La metalotioneina liga al cobre presente en el enterocito e impide su paso a la circulación portal.

La dosis de cinc elemental en niños hasta 50 kilos es de 50 mg a 75 mg al día dividida en tres dosis; a partir de este peso y en adultos la dosis es de 150 mg repartidos igualmente en tres dosis⁽¹²⁾.

Tiene pocos efectos secundarios salvo irritación gástrica y a veces pancreatitis química asintomática. Reduce la quimiotaxis leucocitaria. No empeora el cuadro neurológico al inicio del tratamiento.

Su indicación es generalmente el tratamiento de mantenimiento o se puede utilizar como primera línea de tratamiento para pacientes asintomáticos.

Se ha publicado el tratamiento combinado de quelante con sales de cinc (separando su administración en el tiempo), pero aún no hay estudios concluyentes para demostrar la mejoría en los resultados sobre las terapéuticas convencionales.

Las formas con mejor tolerancia digestiva son el acetato y el gluconato frente al sulfato de cinc.

4. Tetratiomolibdato

Es un agente quelante aún no comercializado cuyo uso actualmente está restringido al tratamiento de pacientes con síntomas neurológicos graves y bajo ensayo clínico (Tabla II).

5. Agentes antioxidantes

Se ha descrito la mejoría clínica de los enfermos con la utilización de algunos agentes antioxidantes como tra-

tamiento co-adyuvante y entre ellos sobre todo la vitamina E.

6. Dieta

Es recomendable evitar los alimentos con alto contenido en cobre: chocolate, nueces, setas, mariscos, vísceras..., entre otros.

No sirve como tratamiento único, sino que debe ir siempre acompañada de medicación.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

1. El tratamiento de mantenimiento o el tratamiento de pacientes presintomáticos puede realizarse con sales de cinc.
2. El tratamiento inicial en un paciente sintomático debe realizarse con un agente quelante (penicilamina o triemtine), solo o asociado a sales de cinc. En ellos se consigue la normalidad funcional en un plazo de 1 ó 2 años.
3. En las formas con cirrosis avanzada descompensada es necesario el trasplante ortotópico de hígado en aproximadamente el 50% de enfermos, dado que la respuesta a la medicación no suele ser eficaz.
4. Cuando se presenta como fallo hepático agudo grave y se acompaña de encefalopatía la indicación de trasplante hepático es fácil, no así si el niño no la presenta. Para estos pacientes se describió por Nacer, en 1986, una serie de parámetros en el momento del diagnóstico: cifra de bilirrubina, la aspartatoaminotransferasa y tiempo de protrombina, a los que se asigna una puntuación de 0 a 4. Estos resultados permiten establecer un pronóstico evolutivo; dado que si la suma de estos parámetros es superior a 6-7 puntos y sobre todo cercana a 12 puntos dicho pronóstico se ensombrece, siendo fatal cuando no se realiza el trasplante hepático⁽¹³⁾. Estos parámetros han sido aplicados y revisados posteriormente (2005) por el mismo grupo del King's College de forma retrospectiva y prospectiva, comprobando que la combinación de AST, albúmina, bilirrubina, INR, y recuento de leucocitos mostraba una mejor predicción de mortalidad sin trasplante (Tabla III), siendo por

TABLA III. Nuevo índice de Wilson para predicción de mortalidad (King's College).

Puntuación	Bilirubina(mcmol/L)	INR	AST (IU/L)	Leucocitos	Albúmina(g/L)
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6,7	>45
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>300	>2,5	>401	>15,4	>20

* Si la puntuación es igual o mayor de 11 elevado riesgo de mortalidad sin trasplante.

ello necesario su inclusión en lista de espera si la suma de estos parámetros da una puntuación de 11 o más. Muestra un valor predictivo positivo del 92% y negativo del 97% este nuevo Índice de enfermedad de Wilson⁽¹⁴⁾.

El trasplante hepático es necesario en un 8-18% del total de niños con enfermedad de Wilson, pero en un 50-60% de los pacientes con síntomas de insuficiencia hepática grave al diagnóstico. El trasplante cura la hepatopatía y la anomalía de ATP7B, por lo que no es necesario tratamiento posterior⁽¹⁵⁾.

En niños trasplantados de donante vivo relacionado (padres), se ha descrito un fenotipo de portador correspondiente al padre donante, con cobre hepático aumentado pero inferior a 250 mcrogr/gr⁽¹⁶⁾.

La supervivencia es similar al resto de patologías que requieren trasplante (supone según las series entre el 1 y el 5% de las indicaciones)⁽¹⁵⁾.

La presentación como insuficiencia hepática grave suele ocurrir en pacientes jóvenes y excepcionalmente puede presentarse en adultos de mayor edad como consecuencia de la suspensión del tratamiento médico.

Cuando los síntomas neurológicos son predominantes o exclusivos no existe experiencia en cuanto a la eficacia del trasplante hepático; existen escasas publicaciones sobre mejoría del cuadro neurológico tras el trasplante realizado como consecuencia de una enfermedad hepática grave, pero también se han descrito casos de empeoramiento de la enfermedad neurológica basal en pacientes trasplantados por la hepatopatía de base⁽¹⁷⁾.

Actualmente no se contempla el trasplante hepático en pacientes con manifestaciones neurológicas graves.

- Los heterocigotos no precisan tratamiento ya que no desarrollan la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology*. 2003; 37: 1241-7.
- Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1868-77.
- Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1129-34.
- Tanner S. Disorders of copper metabolism. En: *Diseases of the Liver and the Biliary System in children*. Kelly DA, ed. Blackwell Publishing; 2004. p.243-258.
- Roberts EA, Schilsky MI. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003; 37: 1475-92.
- Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*. 1992; 15: 609-15.
- Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 811-8.
- Margarit E, Bach V, Gómez D, Bruguera M, Jara P, Queralt R, Ballesta F. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population- identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet* 2005; 68: 61-68.
- Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. En: Suchy FJ, Sokol RJ and Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins ed; 2001. p.595-647.
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003; 23:139-42.
- Netter P, Bannwarth B, Pere P, Nicolas A. Clinical pharmacokinetics of D-penicillamine. *Clin Pharmacokinetic*. 1987; 13: 317-33.
- Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med*. 2001; 137: 191-98.
- Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*. 1986; 27: 1377-81.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11: 441-8.
- Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation*. 2001; 72: 1232-6.
- Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Tanaka K. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. *Pediatr Transplant*. 1999; 3: 201-5.
- Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiesan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG, et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease: Long-term results and Quality-Of-Life Assessment. *Transplantation*. 2003; 75(7): 1003-6.

3.4.6 Hemocromatosis

J. Carnicer de la Pardina, A.F. Remacha Sevilla

En la última década, se ha profundizado considerablemente en el conocimiento del metabolismo del hierro y de los mecanismos reguladores de su absorción, transporte y almacenamiento en el organismo, tanto en condiciones normales como patológicas. Es muy probable que las aportaciones de la investigación en este campo obliguen a revisar de nuevo, en los próximos años, algunos de los conceptos actuales relacionados con la homeostasis del hierro y sus alteraciones.

El término hemocromatosis se refiere a los diversos trastornos y situaciones patológicas en los que existe acúmulo de hierro en el organismo. Las hemocromatosis pueden ser hereditarias o adquiridas. Las hemocromatosis hereditarias, o primarias, están relacionadas con mutaciones genéticas de las distintas proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro y que regulan su absorción y distribución en el organismo. En las hemocromatosis adquiridas, el acúmulo de hierro es secundario a otras enfermedades de base y situaciones en las que puede producirse sobrecarga férrica, como ocurre en algunas anemias crónicas graves y en pacientes que requieren transfusiones repetidas.

Se dispone actualmente de modelos experimentales murinos en los que es posible reproducir situaciones patológicas de sobrecarga férrica, lo que ha facilitado la investigación y ha contribuido a la reciente identificación de una serie de proteínas que intervienen en la regulación del metabolismo del hierro en los mamíferos. El estudio genético, mediante análisis molecular, ha facilitado la detección de mutaciones genéticas de estas proteínas, que se relacionan con diversas formas de hemocromatosis hereditaria. Además, en los últimos años se han perfeccionado las técnicas diagnósticas de valoración y cuantificación de la sobrecarga férrica en hígado mediante el diagnóstico por la imagen (RNM) o mediante susceptometría magnética (SQUID). Todos estos avances han permitido la mejor comprensión de los mecanismos etiopatogénicos y una mejor clasificación de las hemocromatosis, así como un diagnóstico más preciso y tratamiento precoz de estos trastornos⁽¹⁻³⁾. La mayor parte de las hemocromatosis hereditarias que se manifiestan clínicamente en la edad adulta se deben a mutaciones del gen HFE, descubierto en 1996⁽⁴⁾. Pero en la última década se han identificado otros defectos genéticos no-HFE, relacionados con varias de las proteínas que intervienen en la regulación del metabolismo del hierro, entre las que destacan la hepcidina, la hemojuvelina y la ferroportina. Las mutaciones de los genes que codifican la hepcidina y la hemojuvelina, así como algu-

nas de la ferroportina, son responsables de formas de hemocromatosis con manifestaciones clínicas más precoces y graves que las de la hemocromatosis hereditaria clásica.

El reconocimiento de las diversas formas de hemocromatosis hereditaria tiene interés para los pediatras por varios motivos. La hemocromatosis HFE es uno de los trastornos genéticos más prevalentes y, aunque las manifestaciones clínicas de esta enfermedad no suelen aparecer hasta la edad adulta, el *screening* genético hace posible su detección precoz en individuos con factores de riesgo, antes de que aparezcan los síntomas y cuando se puede evitar la grave disfunción orgánica que ocasiona⁽⁵⁻⁸⁾. Por otra parte, aunque las hemocromatosis no-HFE son mucho menos frecuentes, algunas de ellas pueden expresarse clínicamente entre la primera y la tercera décadas de la vida, como es el caso de la hemocromatosis juvenil⁽⁹⁾. La hemocromatosis neonatal es otra forma rara de hemocromatosis de etiopatogenia no bien definida, que se inicia intraútero y se manifiesta en el periodo neonatal con un cuadro de insuficiencia hepática grave^(10,11). En los últimos años se han identificado otras raras alteraciones hereditarias del metabolismo del hierro, con manifestaciones clínicas que también pueden aparecer durante la edad pediátrica o en pacientes jóvenes, como la aceruloplasminemia, la atransferrinemia y el síndrome de hipertransferrinemia asociado a cataratas, si bien este último no cursa con sobrecarga férrica⁽¹²⁻¹³⁾. Por último, el niño puede presentar hemocromatosis secundarias a determinadas enfermedades de base y situaciones de sobrecarga férrica, como ocurre en algunas anemias crónicas graves y en los pacientes que requieren transfusiones repetidas.

PROTEÍNAS QUE INTERVIENEN EN LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

El hierro es un elemento esencial para la vida que tiene un importante papel en el funcionamiento de todas las células del organismo, formando parte de proteínas intracelulares que intervienen en el transporte de oxígeno y en los procesos de respiración celular (hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas). La cantidad de hierro del organismo se mantiene, con escasas variaciones, mediante la regulación de su absorción intestinal y distribución corporal. El hierro es absorbido en el duodeno a través de los enterocitos y transferido al plasma unido a la transferrina, quedando disponible para su captación en los distintos tejidos corporales mediante receptores de la transferrina. El almacenamiento de hierro en los macrófagos reticuloen-

doteliales y en los hepatocitos mantiene una reserva que puede ser movilizada para proporcionar hierro a los eritrocitos y a las células parenquimatosas.

En condiciones normales el balance entre la ingesta y las pérdidas se mantiene estable, con escaso acúmulo de hierro en los hepatocitos y prácticamente nulo en las células parenquimatosas. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, como la sobrecarga postransfusional o hereditaria de hierro, se produce un depósito del mismo en los hepatocitos y en otros tejidos, ya que no existe un mecanismo fisiológico de excreción de este elemento. En estos casos, el exceso de hierro no unido a moléculas protectoras como la transferrina o la ferritina puede catalizar reacciones que generan radicales libres (O_2^* , OH^-), que terminan por lesionar los tejidos en los que se produce el acúmulo.

La homeostasis del hierro se basa en el estrecho control, tanto de su absorción intestinal, como del eficiente reciclaje en los macrófagos del hierro procedente de los hematíes envejecidos, así como del almacenamiento del mismo en los hepatocitos. De esta forma se consigue mantener concentraciones estables de hierro extracelular. El metabolismo del hierro en los mamíferos requiere una compleja regulación, cuyo conocimiento se ha ampliado en los últimos años tras el descubrimiento de algunas proteínas que intervienen de forma fundamental en varias fases de dicha regulación.

Para la absorción intestinal de hierro por los enterocitos maduros del duodeno se requiere la intervención de la enzima Dcytb, que favorece la reducción del Fe^{3+} a Fe^{2+} , así como del transportador de metales divalentes DMT1 que posibilita el transporte de Fe^{2+} a través del borde en cepillo. Posteriormente, el hierro se transfiere a la membrana basolateral de los enterocitos y se produce su entrada en la circulación sistémica, proceso en el que intervienen la ferroportina-1 y la hefestina. La ferroportina-1 es una proteína transportadora y exportadora del hierro fuera de las células que lo almacenan (enterocitos, macrófagos y hepatocitos), y la hefestina es una enzima que favorece la oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+} antes de unirse a la transferrina plasmática^(1,14-16).

Los macrófagos juegan un papel importante en la liberación de Fe a la transferrina plasmática, al participar en la fagocitosis de los hematíes envejecidos, el catabolismo del hemo y el reciclaje del hierro. La liberación del hierro de los macrófagos está también modulada por la ferroportina-1, de modo que los pacientes que presentan determinadas mutaciones de la ferroportina pueden desarrollar una forma especial de hemocromatosis con sobrecarga férrica progresiva en los macrófagos^(3,9).

Una vez transferido a la circulación sistémica, el transporte plasmático del hierro se efectúa fundamentalmente mediante la transferrina, quedando disponible para su captación por los distintos tejidos. Para que se produzca la entrada del hierro desde el plasma a las células del organismo y a los hepatocitos se requiere la presencia de receptores de la transferrina (TfR1 y TfR2), así como la proteína HFE, proteína transmembranosa que modula la unión entre la transferrina y su receptor, contribuyendo a regular la captación y

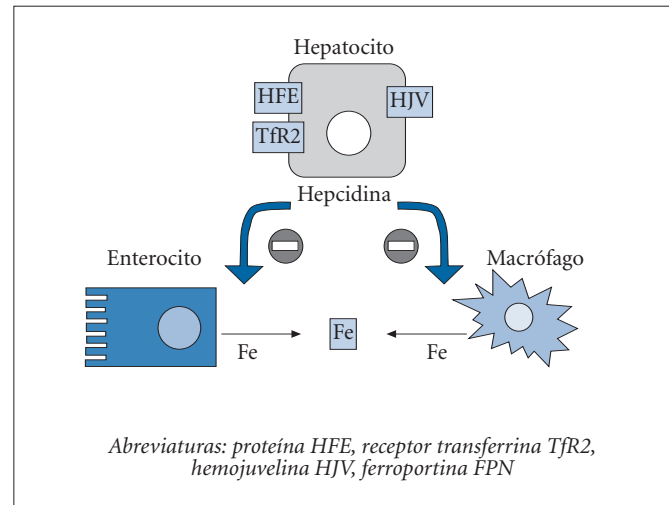


FIGURA 1. Hepcidina y regulación del metabolismo del Fe.

la absorción del hierro. El hígado realiza varias funciones principales en la homeostasis del hierro, siendo el lugar fundamental de almacenamiento en forma de ferritina⁽¹⁷⁾. Otra de las funciones hepáticas es la síntesis de algunas de las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro, como la transferrina y la ceruloplasmina. Los hepatocitos pueden liberar hierro a través de la membrana plasmática mediante la ferroportina-1, un proceso que también requiere ceruloplasmina. La ceruloplasmina es una glicoproteína plasmática que contiene el 95% del cobre plasmático y que posee actividad enzimática como ferro-oxidasa, favoreciendo el paso de Fe^{2+} a Fe^{3+} , por lo que está implicada en la liberación del hierro en los hepatocitos y los macrófagos, de forma similar a la hefestina. Por último, el hígado contribuye a la homeostasis y tráfico del hierro en el organismo mediante la producción de la hepcidina.

Tras el descubrimiento del gen que codifica la proteína HFE, se descubrió la hepcidina en el año 2000 y posteriormente la hemojuvelina, dos proteínas con un importante papel en el metabolismo del hierro. La hepcidina es un péptido hormonal sintetizado en el hígado, distribuido en el plasma y excretado por la orina. La evidencia científica actual sugiere que la hepcidina es el principal regulador de la homeostasis de este metal en los mamíferos, mientras que la hemojuvelina es una proteína de membrana que actúa como regulador positivo de la síntesis de hepcidina. El mecanismo de actuación de la hepcidina es a través de su interacción con la ferroportina, el único exportador celular conocido de hierro, que se expresa en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. La hepcidina se une a la ferroportina e induce su degradación, inhibiendo de esta forma la liberación del hierro celular y disminuyendo su transferencia al plasma. En consecuencia, la hepcidina actúa como un regulador negativo de la absorción intestinal de hierro, inhibiendo también el reciclaje de este elemento en los macrófagos, así como su movilización de los depósitos hepáticos (Fig. 1). Al establecer la interconexión entre los enterocitos duodenales y los macrófagos por una parte y los depósitos de hierro en el hígado por

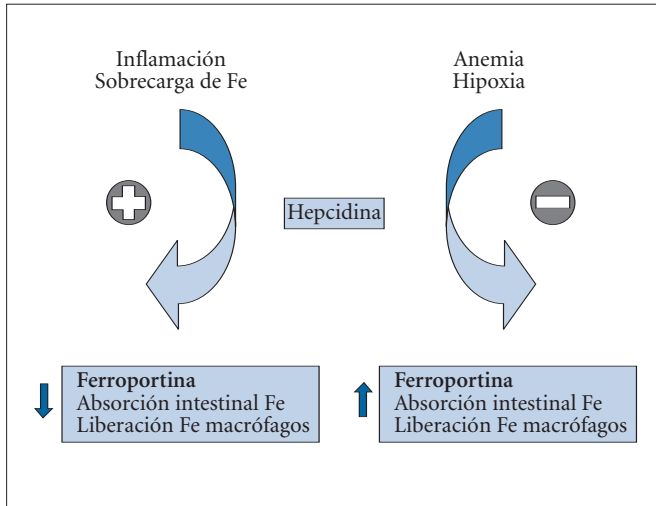


FIGURA 2. Estímulos fisiológicos de la expresión de hepcidina.

otra, la hepcidina ejerce un papel central en la homeostasis de este elemento, controlando la concentración plasmática y distribución tisular del mismo⁽¹⁸⁻²²⁾.

La expresión de hepcidina se estimula en respuesta a la inflamación (respuesta mediada por la IL-6). Durante los procesos inflamatorios e infecciosos aumenta la síntesis de hepcidina, causando atrapamiento de hierro en macrófagos. El resultado es una disminución en los niveles séricos de hierro, lo que probablemente constituye un mecanismo de defensa del huésped, para limitar la disponibilidad de este elemento por los microorganismos, contribuyendo al desarrollo de la anemia de los procesos infecciosos e inflamatorios crónicos. Por el contrario, la anemia y la hipoxia son estímulos negativos para la síntesis de hepcidina, con un aumento consecuente de la transferencia de hierro al plasma⁽¹⁸⁻²²⁾ (Fig. 2).

En los últimos años se ha constatado que los distintos tipos de hemocromatosis hereditaria que cursan con sobrecarga férrica (la malfunción de la proteína HFE, de los Tfr2 y de la hemojuvelina) tienen en común una disminución de la producción de hepcidina, lo que sugiere que la regulación de los niveles basales de hepcidina requiere la presencia de HFE, Tfr2 y hemojuvelina. Por tanto, la deficiencia de hepcidina es un mecanismo común en las hemocromatosis hereditarias, producidas por mutaciones de los genes que codifican esas proteínas. También se han descrito mutaciones del gen de la hepcidina y del de la ferroportina, de forma que no responde a la hepcidina. En consecuencia, la patogénesis de casi todas las formas de hemocromatosis hereditaria implica una disminución de la expresión o de la función de la hepcidina, lo que conlleva un incremento de la absorción intestinal del hierro y de su liberación por las células reticuloendoteliales, aumentando el hierro circulante y el depósito del mismo en los tejidos vulnerables^(16,18-20,23). Por otra parte, el hecho de que la hepcidina sea un factor patogénico común en varios tipos de hemocromatosis hereditaria ha abierto expectativas para mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de los trastornos de la homeostasis del Fe. La posibilidad de utilizar agonistas y antagonistas de la hepcidina

TABLA I. Clasificación de los trastornos de la homeostasis del Fe.

Hemocromatosis hereditarias

Tipo 1 Hemocromatosis hereditaria por mutaciones gen HFE (cromosoma 6p21.3)

- Homocigosis C282Y
- Heterocigosis compuesta C282Y / H63D
- Otras mutaciones

Tipo 2 Hemocromatosis juvenil (cromosoma 1q)

- Mutaciones del gen HJV (hemojuvelina)
- Mutaciones del gen HAMP (hepcidina)

Tipo 3 Mutaciones gen Tfr2 (receptor transferrina) (cromosoma 7q22)

Tipo 4 Mutaciones gen ferroportina (cromosoma 2q32)

- Tipo A: pérdida función exportadora de Fe (depósito de Fe en macrófagos)
- Tipo B: ferroportina que no responde a la hepcidina (similar a HHJ)

Otros trastornos hereditarios de la homeostasis del Fe

- Aceruloplasminemia
- Hipotransferrinemia/atransferrinemia
- Síndrome de hipertransferrinemia asociada a cataratas*

Hemocromatosis neonatal (causa no bien determinada)

Hemocromatosis secundarias o adquiridas

- Sobrecarga férrica transfusional
- Anemias graves de origen genético
- Anemias sideroblásticas y diseritropoyéticas
- Intoxicación aguda o crónica por hierro
- Algunas hepatopatías crónicas (hepatitis B y C, esteatosis, hepatitis alcohólica, porfiria cutánea tarda ...)
- Insuficiencia renal crónica /transplante renal

* El S. hiperferritinemia-ataratas cursa sin sobrecarga férrica, por lo que no puede considerarse una forma de hemocromatosis (véase texto)

podría aportar alternativas en el futuro para el tratamiento de los trastornos de la homeostasis del hierro⁽²⁴⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOCROMATOSIS

En la tabla I se expone la clasificación de los principales tipos de hemocromatosis y otros trastornos de la homeostasis del hierro.

Existen tres formas de hemocromatosis: hereditaria, neonatal y secundaria. El estudio de los diversos tipos de sobrecarga férrica y la investigación experimental en ratones, han puesto de manifiesto que las proteínas HFE, Tfr2, hemojuvelina, hepcidina y ferroportina, forman parte de los mecanismos que regulan la absorción y tráfico de hierro en el organismo. Las hemocromatosis primarias o hereditarias son trastornos relacionados con mutaciones de los genes que codifican las distintas proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. La posibilidad de identificar estos defectos genéticos, junto a los rasgos clínicos diferenciales de cada tipo de hemocromatosis primaria, han permitido una mejor clasificación de las mismas. Se distinguen actualmente cuatro subtipos de hemocromatosis hereditarias, en función de la localización del defecto genético y de su expresión fenotípica^(3,9,23). A partir del descubrimiento del gen HFE se iden-

tificaron mutaciones en este gen (C282Y, H63D y otras de menor significación) que producen alteraciones estructurales de la proteína HFE y que son responsables de la hemocromatosis hereditaria tipo 1, la más prevalente de las hemocromatosis primarias (85-90 %).

Recientemente se han detectado defectos genéticos relacionados con las demás proteínas que regulan el metabolismo del hierro, que son responsables de distintos tipos de hemocromatosis no-HFE. Entre ellas destacan las mutaciones de la hepcidina y la hemojuvelina, relacionadas con la hemocromatosis hereditaria tipo 2 o hemocromatosis juvenil, de expresión clínica más precoz y grave que la hemocromatosis HFE^(2,9). La hemocromatosis hereditaria tipo 3 es otro tipo de sobrecarga primaria de hierro clínicamente similar a la hemocromatosis tipo 1, pero que se debe a mutaciones del gen del receptor de la transferrina TfR2^(3,15). Por último, la hemocromatosis hereditaria tipo 4 se refiere a las sobrecargas férricas producidas por mutaciones del gen de la ferroportina, entre las que se han descrito dos subgrupos. El más prevalente de los trastornos de la ferroportina es de transmisión autosómica dominante y conlleva la pérdida de la función exportadora de esta proteína. Se caracteriza por el predominio de la sobrecarga férrica en las células reticuloendoteliales, con escasa afectación orgánica, elevación de la ferritina y disminución del IST. El segundo subgrupo se debe a mutaciones del gen de la ferroportina que producen resistencia a la hepcidina y sobrecarga férrica precoz y grave en los hepatocitos, clínicamente similar a la hemocromatosis juvenil^(3,9,25). Otros trastornos genéticos relacionados con proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro incluyen la aceruloplasminemia, la atranferrinemia (o hipotransferrinemia) y el síndrome de hipertransferrinemia asociado a cataratas, aunque este último no puede considerarse una forma de hemocromatosis ya que no cursa con sobrecarga férrica^(3,9,12,13).

La hemocromatosis hereditaria debe diferenciarse de la hemocromatosis neonatal, una rara enfermedad caracterizada por hepatopatía de comienzo intrauterino que se manifiesta por un cuadro de insuficiencia hepática grave en los primeros días de vida, asociada a depósitos extra-hepáticos de hierro. Aunque se han propuesto varias hipótesis etiopatogénicas, el mecanismo que conduce a la sobrecarga férrica todavía no se conoce con precisión⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Las hemocromatosis adquiridas no se deben a mutaciones genéticas de las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro, sino que son secundarias a enfermedades de base o situaciones en las que puede producirse sobrecarga férrica. Entre ellas se incluyen la sobrecarga de hierro en pacientes que requieren transfusiones repetidas, la intoxicación o el aporte excesivo de hierro, algunas anemias graves de origen genético (talasemia mayor y otras), anemias sideroblásticas y diseritropoyéticas, síndromes mielodisplásicos y también algunas hepatopatías crónicas.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (TIPO 1)

La hemocromatosis hereditaria tipo 1 es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva, caracterizada

por un trastorno del metabolismo del hierro, con incremento de su absorción intestinal. En consecuencia, se produce sobrecarga férrica y acúmulo progresivo de este elemento en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón, hipófisis y otros órganos, que acaban presentando alteraciones anatómicas y funcionales. El acúmulo de hierro se produce desde el nacimiento, pero la sobrecarga férrica no suele alcanzar cuantía suficiente para desarrollar síntomas hasta la edad adulta (cuarta década en los varones y quinta en mujeres), siendo las manifestaciones clínicas más habituales: hepatopatía con evolución a cirrosis, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrófico.

La hemocromatosis hereditaria tipo 1 es una de las enfermedades hereditarias más comunes en la población blanca occidental, afectando aproximadamente a 1/400 individuos. La prevalencia en España es de 1/1.000⁽²⁶⁾. En la gran mayoría de pacientes, la hemocromatosis hereditaria clásica es causada por mutaciones en el gen de la hemocromatosis (gen HFE), localizado en el brazo corto del cromosoma 6. El descubrimiento del gen HFE y la posibilidad de identificar las mutaciones del mismo mediante PCR ha facilitado la detección de los portadores de las alteraciones genéticas responsables de la hemocromatosis hereditaria^(4,7,8,27). Esta enfermedad no se incluye habitualmente entre los trastornos hepáticos que se manifiestan en la edad pediátrica pero, teniendo en cuenta su elevada frecuencia y la grave disfunción multiorgánica que puede ocasionar, es de gran importancia la detección precoz, así como la instauración del tratamiento antes de que se produzca un acúmulo excesivo de hierro y aparezcan las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los pediatras deben conocer las posibilidades diagnósticas de este tipo de hemocromatosis, cuyas graves consecuencias pueden evitarse si se detecta en las fases iniciales^(5,6).

Etiopatogenia

En 1996 se identificó el gen HFE, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 próximo al locus HLA-A. Inicialmente se describieron dos mutaciones del gen HFE en pacientes con hemocromatosis hereditaria: la C282Y (sustitución del aminoácido cisteína por tirosina en la posición del aminoácido 282) y la H63D (sustitución de histidina por aspartato en la posición del aminoácido 63). En la población blanca occidental, la frecuencia alélica para la mutación C282Y es del 6,8% y para la mutación H63D del 17,6%. En España, la frecuencia alélica para la mutación C282Y es del 5,5% y para la mutación H63D del 35%, la más alta publicada⁽²⁵⁾. Aproximadamente 85-90% de pacientes con HH son homocigotos para la mutación C282Y (homocigoto C282Y/C282Y). El 3-5% presentan ambas mutaciones en estado heterocigoto (doble heterocigoto C282Y/H63D). En el 5-10% restante la enfermedad no se asocia a mutación en el gen HFE. Recientemente se han evidenciado más mutaciones (S65C y otras) aunque su frecuencia y repercusión clínica son menores^(4,7,8,27).

Tras su absorción intestinal, el hierro transferido al plasma es transportado por la transferrina hasta alcanzar el hígado, médula ósea y demás tejidos. Este hierro se acopla a los receptores de la transferrina TfR situados en la membra-

na plasmática de las células. La función del gen HFE es codificar la síntesis de la proteína transmembranosa HFE, que contribuye a regular la absorción y la captación del hierro circulante. La proteína HFE se une en la membrana plasmática a los receptores TfR1, inhibiendo el acoplamiento de la transferrina a los TfR1 e impidiendo la captación del hierro circulante mediada por estos receptores. El mecanismo exacto del fallo de la regulación de la absorción de hierro todavía no se conoce con precisión. La hipótesis actual es que se produciría una alteración de la estructura terciaria de la proteína HFE, como consecuencia de la mutación C282Y y/o una ausencia de su expresión en la superficie de las células, que dificultaría el ensamblaje a los receptores TfR1 de la transferrina. En consecuencia, no se inhibiría la unión de la transferrina a los receptores TfR1. Por un mecanismo no bien conocido, aunque probablemente a través de la vía de hemojuvelina, se produciría finalmente una supresión de la síntesis de la hepcidina, a pesar del acúmulo de hierro. A su vez, la disminución de la síntesis de hepcidina en los hepatocitos y de su liberación a la corriente sanguínea causarían el aumento de la absorción intestinal de hierro propio de la hemocromatosis hereditaria⁽²⁸⁻³⁰⁾. El hierro absorbido en exceso no puede ser utilizado para la síntesis de hemoglobina y es atrapado en los macrófagos, siendo ésta finalmente liberada a la corriente sanguínea y captada por los hepatocitos.

Así pues, el resultado final de la alteración de la síntesis de proteína HFE es la absorción excesiva de hierro por la mucosa intestinal y un acúmulo progresivo de este metal en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, músculo cardíaco e hipófisis, provocando finalmente la alteración anatómica y la funcional de dichos órganos.

Después del nacimiento se inicia la acumulación patológica de hierro en los tejidos en forma ferritina, a un ritmo aproximado de 0,5 g/año, pudiendo llegar a existir en estadios avanzados sobrecargas de hierro superiores a los 20 g (20-60 g) al no poder ser eliminado. La sobrecarga férrica no suele alcanzar suficiente cuantía para expresarse fenotípicamente hasta la adolescencia. Inicialmente se traduce por un aumento del índice de saturación de transferrina (IST) y de la concentración de ferritina sérica. Posteriormente la sobrecarga férrica se asocia a daño tisular y desarrollo de síntomas, de modo que la aparición de las primeras manifestaciones clínicas puede retrasarse hasta la edad adulta. La expresión fenotípica de la hemocromatosis genética es variable y puede depender en parte de la capacidad de utilización del hierro unido a la transferrina para la síntesis de hemoglobina. Por otra parte, también depende del defecto genético, de forma que un elevado porcentaje de pacientes homocigotos presenta la enfermedad completa mientras que de los heterocigotos muy pocos desarrollan algunas de sus características.

Diagnóstico

En la figura 3 se expone el algoritmo diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria y en la tabla II las principales alteraciones analíticas. La hemocromatosis hereditaria tipo 1 debe sospecharse cuando existan síntomas o hallazgos fisi-

TABLA II. Diagnóstico analítico de la hemocromatosis hereditaria (tipo 1).

	Valores normales	Enfermedad latente	Enfermedad manifiesta
<i>Sideremia</i> (mg/100ml)	75-150	75-150	200
<i>IST (%)</i>	25-50	50-90	90
<i>Ferritina</i> (ng/ml)	300	300-1.000	> 1.000
<i>Fe en tejido hepático</i> (µg/100 mg)	1-25	250	450

cos sugestivos de hemocromatosis, elevación de las enzimas hepáticas de causa no establecida, alteración del metabolismo del Fe en análisis rutinarios (aumento de IST y ferritina) o bien historia familiar de hemocromatosis hereditaria.

Aunque la prevalencia de las enfermedades por sobrecarga de hierro en la población europea oscila entre 1 y 10 por 1.000, el número de casos de hemocromatosis hereditaria identificados clínicamente es menor (alrededor de 1 por 10.000). Esta discrepancia puede explicarse por factores que modifican la expresión fenotípica de la enfermedad (edad, sexo, hábitos dietéticos); también por baja penetrancia genética, (algunos homocigotos no llegan a desarrollar la enfermedad), o por escasa sospecha clínica^(31,32). En la actualidad, cada vez se diagnostica un mayor número de pacientes de forma precoz, antes de que la sobrecarga férrica haya producido manifestaciones clínicas, bien por alteraciones analíticas en determinaciones realizadas por otro motivo (alteraciones del metabolismo del hierro, elevación de las aminotransferasas de causa no conocida), o bien durante el transcurso de programas de detección familiar de la hemocromatosis hereditaria. Por este motivo, la proporción de pacientes que en el momento del diagnóstico presentan cirrosis, diabetes mellitus u otras complicaciones de la enfermedad se ha reducido considerablemente, siendo éste un objetivo prioritario.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en las manifestaciones clínicas, pruebas serológicas, estudio genético, biopsia hepática y estudios de imagen.

Manifestaciones clínicas

Deben diferenciarse dos fases de la enfermedad: la fase latente o precirrótica (cuando el depósito de hierro todavía no ha ocasionado daño en el tejido hepático) y la fase cirrótica (con fibrosis de intensidad variable por el depósito progresivo del hierro). La enfermedad rara vez se presenta antes de los 20 años. La clínica clásica suele aparecer hacia la cuarta década en varones y quinta o sexta década en mujeres. La expresión clínica de la enfermedad es entre 5 y 10 veces más frecuente y precoz en el varón que en la mujer, debido a que las pérdidas menstruales reducen la acumulación de hierro. Las manifestaciones más comunes cuando la enfermedad progresa son: hepatopatía (de evolución a cirrosis y riesgo de carcinoma hepatocelular), diabetes mellitus, mio-

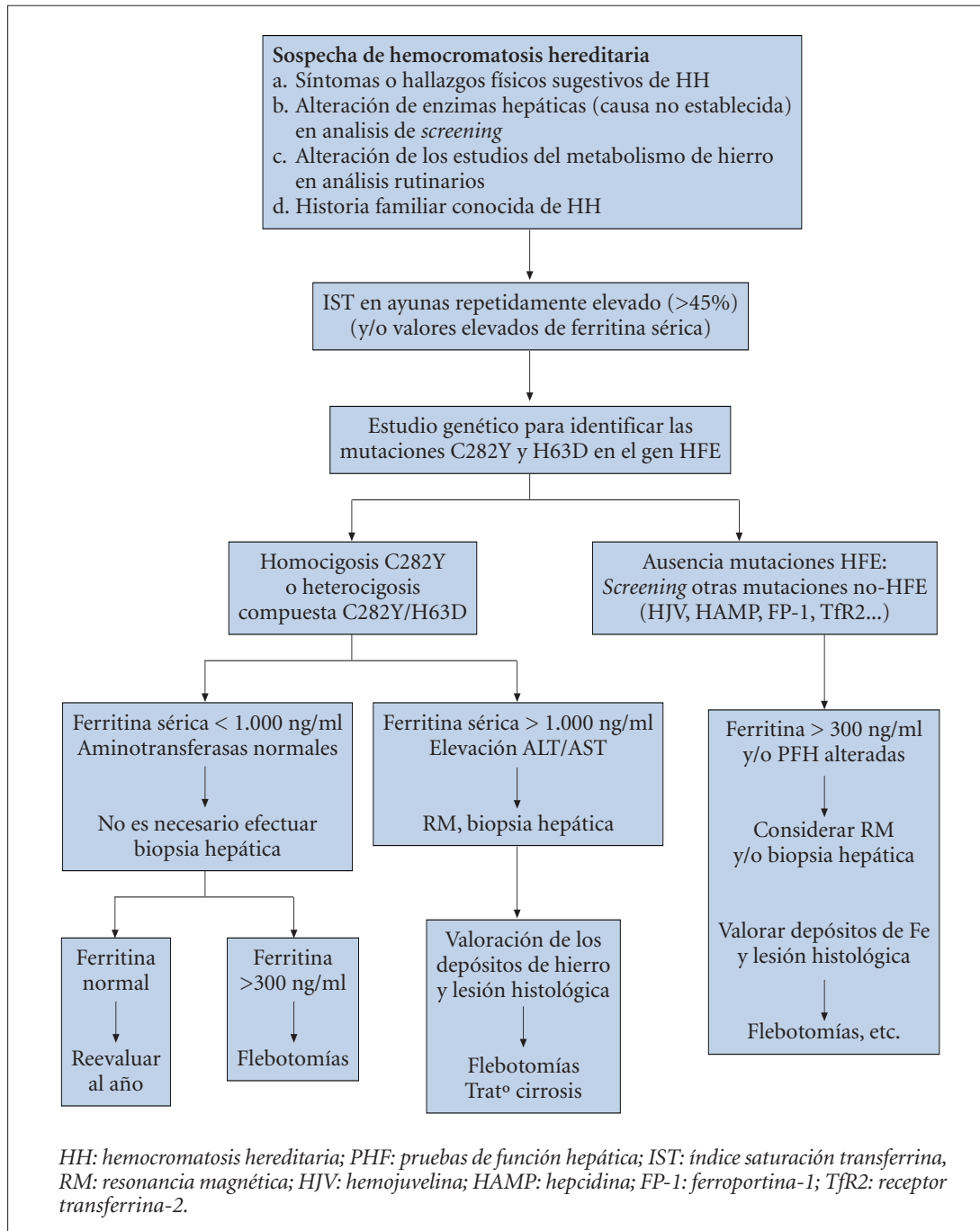


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico.

cardiopatía, hipogonadismo hipogonadotrófico, artritis e hiperpigmentación cutánea. El hígado es el órgano que primero y más constantemente se afecta. Inicialmente, la afectación hepática puede manifestarse por hepatomegalia y moderada elevación de las aminotransferasas, pero las alteraciones analíticas son escasas, manteniéndose la función hasta fases muy avanzadas, lo que desemboca en la instauración de cirrosis, con alto riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. La diabetes mellitus aparece hasta en un 40% de los pacientes cirróticos y suele requerir tratamiento con insulina. La disfunción de la hipófisis anterior ocasiona una disminución de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoesti-

mulante (FSH), con descenso de testosterona (hipogonadismo hipogonadotrófico). La hiperpigmentación cutánea se detecta hasta en el 70% de los pacientes en fases avanzadas. La artropatía se manifiesta en el 25-50% de los pacientes en fase avanzada, pero puede ser la primera manifestación de hemocromatosis hereditaria. La cardiopatía se presenta en el 30% de los casos, cursando con insuficiencia cardíaca o con arritmia ventricular o supraventricular; los síntomas cardiológicos pueden ser la forma de presentación en algún caso. En los últimos años la incidencia de todas estas complicaciones se ha reducido considerablemente gracias al diagnóstico y tratamiento precoces^(2,27,31,32).

Pruebas serológicas

La concentración plasmática de hierro está casi constantemente elevada, asociada al aumento de la saturación de transferrina (IST). La elevación del IST es la manifestación fenotípica inicial de la hemocromatosis hereditaria tipo 1 y la mejor técnica para un diagnóstico precoz, siendo más sensible que la elevación de la ferritina. Un IST superior al 50% en los varones (45% en las mujeres) identifica virtualmente a todos los homocigotos, debiendo realizarse el estudio genético para descartar la enfermedad. No obstante, el IST también aumenta en enfermos con sobrecarga secundaria de hierro.

La determinación de la ferritina sérica es también muy útil y constituye un buen reflejo de los depósitos de hierro del organismo, pero es menos sensible y específica. No se eleva hasta que hay un aumento neto de los depósitos de hierro, pero esto no ocurre hasta que han transcurrido las primeras décadas de la vida (habiéndose ya elevado previamente el IST). Valores superiores a 300 ng/ml en varones (250 ng/ml en mujeres) pueden sugerir el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. Si los valores de ferritina son superiores a 1.000 ng/ml debe efectuarse biopsia hepática, para detectar si hay fibrosis ya establecida. La probabilidad de cirrosis en un paciente con hemocromatosis hereditaria y ferritina inferior a 1.000 ng/ml es prácticamente nula, pero es del 50% en aquellos con ferritina superior a 1.000 ng/ml, especialmente si presentan hepatomegalia o aumento de AST. Por otra parte, el aumento de la ferritina sérica no es específico de esta enfermedad, ya que también se observa en las sobrecargas secundarias de hierro y en situaciones de inflamación y/o necrosis hepatocelular^(2,27,31).

Estudio genético

El estudio genético supera algunas limitaciones que pueden presentar el IST o los otros parámetros del hierro influidos por el estado nutricional, pérdidas de sangre u otros factores. Puede efectuarse para confirmar la sospecha diagnóstica de la enfermedad, de modo que el hallazgo de homocigosis C282Y o de doble heterocigosis C282Y/H63D corrobora el diagnóstico de hemocromatosis HFE. También puede utilizarse para el cribado familiar, ya que facilita la detección de pacientes asintomáticos entre los familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) de los pacientes con mutaciones del gen HFE. En caso de que un paciente sea homocigoto C282Y y su cónyuge sea portador heterocigoto C282Y, deberá efectuarse el análisis en todos los hijos. Cuando el paciente es homocigoto C282Y y su cónyuge no es portador, se puede deducir que todos los hijos serán portadores heterocigotos y ninguno homocigoto^(2,7,8,15,27,31).

Biopsia hepática

El descubrimiento de las mutaciones del gen HFE ha modificado los criterios diagnósticos y las indicaciones de la biopsia hepática en la hemocromatosis hereditaria. La realización de biopsia hepática se puede evitar en los homocigotos para la mutación C282Y y en los heterocigotos dobles C282Y/H63D, en ausencia de hiperferritinemia marcada (<

1.000 ng/ml) y de elevación de aminotransferasas, debido a que en estos casos se puede predecir la ausencia de cirrosis, si bien puede estar justificado iniciar el tratamiento con flebotomías. La biopsia hepática está indicada para descartar cirrosis en los pacientes que presentan ferritina superior a 1.000 ng/ml, especialmente con hepatomegalia o aumento de la AST. La biopsia hepática permite determinar la localización y cuantía de los depósitos de hierro y calcular el índice hepático de hierro (IHH), así como valorar el grado de lesión histológica (presencia de cirrosis)^(2,27,31). En las hemocromatosis hereditarias el IHH es más elevado que en las hemocromatosis adquiridas y el acúmulo de hierro se produce en los hepatocitos, mientras que en los estados de sobrecarga secundaria de hierro el depósito ocurre primero en las células de Kupffer y posteriormente también en los hepatocitos. En pacientes con manifestaciones fenotípicas de *hemocromatosis* (incluyendo IST >45% y ferritina >300 ng/ml) pero sin mutaciones del gen HFE, el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria requiere evidenciar el aumento de la concentración hepática de hierro y la exclusión de otras causas de sobrecarga férrica, así como historia familiar de la enfermedad.

Estudios de imagen

La valoración de la sobrecarga férrica mediante el diagnóstico por la imagen (RNM, SQUID) ha facilitado el estudio de las hemocromatosis^(2,33). La sensibilidad de la TAC es baja, en especial cuando los depósitos del metal son todavía escasos. La RNM es un método no invasivo, sensible y específico, que permite detectar depósitos de hierro clínicamente significativos y cuantificar la sobrecarga hepática de Fe. También facilita la detección de hepatocarcinoma; actualmente cada vez hay más experiencia en su uso, que se va extendiendo progresivamente. Otra técnica no invasiva, que permite la cuantificación del hierro corporal, es la susceptometría magnética (SQUID); es fiable y precisa, habiendo demostrado su utilidad en el diagnóstico tanto de pacientes con hemocromatosis primaria como secundaria, aunque el elevado coste limita su disponibilidad, de forma que es todavía un método restringido a la investigación.

Detección de pacientes asintomáticos

La detección de pacientes asintomáticos debe efectuarse entre los familiares de primer grado de los pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. La enfermedad se sospechará cuando se detecte sobrecarga férrica y/o elevación de las aminotransferasas de causa no determinada, aun en ausencia de síntomas^(8,15,31,34). En aquellos casos en los que el examen genético demuestre homocigosis C282Y o doble heterocigosis C282Y/H63D se deberá realizar un estudio del metabolismo férrico e investigar si presentan manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Cuando la ferritina sérica no esté elevada, se repetirá su determinación a intervalos anuales. Cuando la ferritina esté aumentada (300-1.000 ng/ml) la RNM será de utilidad para valorar la sobrecarga férrica hepática y podrá estar indicado iniciar un programa de flebotomías. Cuando la ferritina sea superior a 1.000 ng/ml será conveniente realizar una biop-

sia hepática para descartar cirrosis. Si el probando no es portador de mutaciones HFE, la investigación en familiares de primer grado se hará mediante la determinación del IST, a la que se suele añadir la ferritina sérica. El momento idóneo para iniciar este despistaje no está bien determinado, pero las pruebas séricas del hierro rara vez se alteran en los pacientes antes de los 10-15 años de edad.

Cribado poblacional

El cribado poblacional de la hemocromatosis hereditaria se ha considerado de interés porque es una enfermedad relativamente frecuente, potencialmente grave, con un largo período asintomático, que tiene un tratamiento efectivo y para la que existen pruebas sencillas de cribado⁽³⁴⁾. Dos métodos podrían ser utilizados en poblaciones juveniles como *screening*: 1) bioquímico (IST, ferritina); y 2) genético (detección de la mutación). El *screening* mejora significativamente con la realización de ambos análisis, genético y bioquímico, ya que los dos tienen ventajas y desventajas.

La forma más común de detección de la hemocromatosis hereditaria es la determinación del IST y de la ferritina sérica, pese al importante número de falsos positivos en el contexto de otras enfermedades (reactante de fase aguda), así como de falsos negativos (pacientes jóvenes, en especial, mujeres). La ventaja de estos test es su reducido coste y que los valores pueden estar aumentados antes de que la sobrecarga férrica produzca sintomatología. No se ha determinado la edad óptima para el cribado mediante estudio del metabolismo férrico, pero debe considerarse que la sobrecarga de hierro es todavía escasa en homocigotos menores de 20 años⁽³⁵⁾. El cribado poblacional mediante estudio genético podría tener interés si se considera la prevalencia relativamente elevada de la enfermedad, pero debe tenerse en cuenta la relación coste/beneficio. Teniendo en cuenta que en la población española sería previsible detectar hasta 1 por 1.000 homocigotos C282Y/C282Y y hasta 4 por 100 heterocigotos C282Y/H63D^(26,36), no se recomienda actualmente el cribado poblacional, aunque sí puede ser útil el cribado en individuos con factores de riesgo. Además, se debe considerar que existen casos de hemocromatosis hereditaria sin las mutaciones habituales o con mutaciones no-HFE. Por otra parte, la expresión genotípica de la hemocromatosis genética es variable y el *screening* genético no proporciona información sobre la cuantía de los depósitos de hierro ni el daño tisular. Por ello, el seguimiento de las poblaciones de riesgo no debe limitarse al estudio genético.

Tratamiento

El tratamiento incluye la depleción del exceso de hierro mediante flebotomías, así como el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis hepática y por la afectación de otros órganos^(2,31,37).

Depleción de hierro

La base del tratamiento son las flebotomías. Si se inician precozmente, antes de que el depósito haya causado cirrosis o diabetes, la expectativa de vida del paciente es simi-

lar a la de la población general. Inicialmente, se efectúan flebotomías semanales (500 ml de sangre en el paciente adulto). Por cada unidad de sangre extraída se eliminan 250 mg de hierro. La eliminación de los depósitos de hierro excesivos es un proceso lento y prolongado. A medida que el organismo se depleciona de hierro, disminuye la ferritina sérica, pero el IST, la sideremia y la hemoglobina, no descienden hasta que no se ha removido la mayor parte del hierro acumulado. Deben conseguirse valores de IST < 50% y ferritina < 50 ng/ml. En la fase de mantenimiento el paciente suele requerir una flebotomía de 500 ml cada 3 ó 4 meses⁽³⁷⁾.

La dieta pobre en hierro puede tener un efecto protector en la expresión de la enfermedad, reduciendo la tasa de acumulo de hierro. Los quelantes del hierro, como la desferrioxamina tienen una capacidad limitada para movilizar hierro (10-20 mg diarios), pero los nuevos quelantes orales (diferiprona, deferasirox) pueden constituir un tratamiento alternativo cuando las flebotomías no son toleradas o están contraindicadas.

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis

La terapéutica incluye el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal y el trasplante hepático en caso de insuficiencia hepática avanzada. En los pacientes cirróticos se debe efectuar despistaje del carcinoma hepatocelular.

Tratamiento de las complicaciones extrahepáticas

La depleción de hierro mediante flebotomías mejora el control de la diabetes y de la insuficiencia cardíaca. El tratamiento de la de la diabetes o de la insuficiencia cardíaca, apenas difiere del habitual de estas entidades. El hipogonadismo y la artropatía no mejoran con las flebotomías. El hipogonadismo hipogonadotrófico en los varones precisa de tratamiento hormonal sustitutivo. La única opción terapéutica para la artropatía es la administración de salicilatos o antiinflamatorios no esteroides.

HEMOCROMATOSIS JUVENIL (TIPO 2)

Las mutaciones de los genes que codifican la hepcidina y la hemojuvelina son responsables de la hemocromatosis juvenil (tipo 2), que tiene un debut clínico más precoz y una expresividad clínica más grave que la hemocromatosis HFE^(2,3,9,15). También algunas de las mutaciones de la ferroportina (tipo B) pueden dar lugar a formas de hemocromatosis de debut precoz y grave^(9,15,25). Los casos documentados de hemocromatosis juvenil son mucho menos frecuentes que la hemocromatosis hereditaria HFE, siendo su distribución geográfica amplia, sin predominio en ninguna etnia. La hemocromatosis juvenil es fenotípicamente similar a la hemocromatosis hereditaria HFE, pero el acúmulo de hierro empieza mucho antes y los síntomas aparecen antes de los 30 años, entre la primera y tercera décadas de la vida, afectando por igual a ambos sexos.

Las manifestaciones iniciales son poco específicas: inapetencia, astenia, artralgias, amenorrea. A medida que la sobrecarga férrica aumenta, los síntomas son más característicos, incluyendo: fibrosis o cirrosis hepática, diabetes, hipogo-

nadismo hipogonadotrópico (alteración del desarrollo sexual, impotencia, amenorrea e infertilidad), cardiomiopatía (arritmia, fallo cardíaco) y artropatía. Sin tratamiento el curso es fatal, en la tercera o cuarta década de la vida. La principal causa de muerte es la afectación cardíaca. Pero si la enfermedad se detecta precozmente, las flebotomías reducen considerablemente la morbilidad y la mortalidad.

El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones elevadas de ferritina sérica. El IST es muy elevado. La RMN es útil como método no invasivo para cuantificar la sobrecarga hepática de hierro. Un índice hepático de hierro (IHH) superior a 1,9 en la biopsia hepática es sugestivo de sobrecarga férrica. El estudio genético mediante análisis molecular puede evidenciar varias mutaciones: en el gen que codifica la hemojuvelina (HJV), responsable de más del 90% de los casos; en el gen que codifica la hepcidina (HAMP), que son responsables de menos del 10% de los casos; y algunas mutaciones de la ferroportina, que la hacen insensible a la hepcidina, también pueden ocasionar hemocromatosis hereditaria de inicio más precoz y grave, similar a la hemocromatosis juvenil^(9,15,25).

El tratamiento de la hemocromatosis juvenil es similar al de la hemocromatosis clásica asociada a mutaciones del gen HFE y consiste en flebotomías, así como en la prevención de las posibles complicaciones secundarias. Es recomendable efectuar *screening* bioquímico o molecular en los familiares, así como asesoramiento genético (herencia autosómica recesiva)^(2,3,9,15).

OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

La **aceruloplasminemia** es una enfermedad poco frecuente que se transmite por herencia autosómica recesiva. Se debe a mutaciones del gen de la ceruloplasmina (ubicado en el cromosoma 3q) que producen un importante acúmulo de hierro, preferentemente en el hígado, páncreas y cerebro. La sobrecarga es menor en otros órganos. Consecuentemente, los pacientes presentan afectación hepática, diabetes mellitus y también degeneración progresiva de los ganglios basales y de la retina. La afectación del sistema nervioso central diferencia esta enfermedad de otras que también cursan con sobrecarga férrica^(9,15). Los niveles de ceruloplasmina son indetectables y los de cobre y hierro sérico, bajos. La detección precoz es importante para evitar la progresión de los síntomas neurológicos, que puede conseguirse mediante tratamiento con quelantes de hierro.

La **atransferrinemia** es una rara enfermedad que se transmite por patrón autosómico recesivo, habiéndose reportado muy pocos casos en todo el mundo. El trastorno se caracteriza por la ausencia de transferrina, por lo que el hierro no puede ser librado a las células precursoras de los hematíes, lo que produce un aumento compensatorio de la absorción intestinal de hierro. Los individuos afectados presentan una anemia microcítica grave desde el nacimiento, a la vez que sobrecarga férrica^(9,15).

El **síndrome de hipertransferrinemia** asociado a cataratas se identificó en 1995 y aún es poco conocido. Es tam-

bién un trastorno raro, aunque se han descrito varias familias afectas. Se transmite por un patrón autonómico dominante y es debido a mutaciones del gen que codifica la cadena ligera de la ferritina (ferritina L). Consecuentemente, se altera la capacidad normal para regular la síntesis de dichas cadenas, que se sintetizan en exceso, formando complejos que se acumulan en el cristalino, dando lugar a la formación de cataratas. Se caracteriza por la asociación de hiperferritinemia y cataratas, frecuentemente congénitas y bilaterales, de morfología característica. La sospecha clínica deberá surgir en individuos con cataratas precoces, especialmente si son de tipo familiar. Ante la sospecha diagnóstica, debe determinarse la ferritina. Las cifras de ferritina están elevadas, sin causa aparente o detectable y sin que exista sobrecarga de hierro, por lo que este trastorno no puede considerarse una forma de hemocromatosis, aunque se incluya en su diagnóstico diferencial. Puede ser de utilidad la cuantificación del hierro hepático mediante RNM, que es normal a pesar de la hiperferritinemia. No se deben efectuar sangrías, pues se originaría una anemia ferropénica sin modificarse la ferritina. El trastorno no parece tener otras consecuencias que las cataratas y su identificación permite un pronóstico favorable^(12,13,38).

HEMOCROMATOSIS NEONATAL

Es un trastorno raro, descrito en 1957, del que se han publicado aproximadamente un centenar de casos. Se caracteriza por una alteración de la homeostasis del hierro de comienzo intrauterino, que da lugar a un acúmulo de hierro en los tejidos fetales con una distribución similar a la de la hemocromatosis hereditaria. Se manifiesta por hepatopatía y afectación multiorgánica, debida a los depósitos hepáticos y extra-hepáticos de hierro (exceptuando bazo, médula ósea y ganglios linfáticos)⁽³⁹⁾. La etiología y mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad no son completamente conocidos, habiéndose implicado factores genéticos y no genéticos. Las tasas de recurrencia familiar de este trastorno son elevadas. Se ha postulado un patrón de herencia autosómica recesiva, si bien no se han identificado locus ni defectos genéticos específicos.

Por otra parte, se ha sugerido la posibilidad de un trastorno mitocondrial o bien la transmisión transplacentaria de algún agente viral. Trabajos recientes sugieren que se trata de una respuesta anómala (de tipo aloinmune) del sistema inmunitario materno contra proteínas fetales, que produciría el daño hepático y tisular como consecuencia del depósito de hierro en el hígado y otros tejidos fetales⁽¹¹⁾.

La enfermedad se manifiesta por hepatopatía grave que ocasiona insuficiencia hepática aguda en las primeras horas o días de vida extrauterina. El hígado es el órgano más afectado por los depósitos de hierro, pero el páncreas, corazón y glándulas endocrinas y exocrinas pueden también verse afectados por la sobrecarga férrica. Los hallazgos clínicos fundamentales consisten en fallo hepático perinatal, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, coagulopatía, hipoalbuminemia y edemas. Los pacientes afectados son con frecuencia prematuros o pequeños para la edad gestacional. Los estudios fami-

liares muestran tasas de recurrencia del 80 %. Generalmente la ferritina está muy elevada, la transferrina es baja y el IST, alto. La RNM puede contribuir a establecer el diagnóstico, evidenciando depósitos de hierro en hígado, páncreas y glándulas salivales. El diagnóstico puede confirmarse mediante examen histológico. El pronóstico es con frecuencia fatal y la mortalidad elevada. El tratamiento depende de la rápida identificación del trastorno e intervención precoz (tratamiento de soporte de la insuficiencia hepática, quelantes y antioxidantes). El trasplante hepático puede ser curativo si se consigue la supervivencia de los pacientes hasta que el trasplante sea posible. Recientemente se han propuesto tratamientos dirigidos a controlar la respuesta inmunitaria y la producción de inmunoglobulinas maternas contra el feto, como la administración de gammaglobulina IV, con resultados esperanzadores⁽¹⁰⁾.

HEMOCROMATOSIS SECUNDARIA O ADQUIRIDA

La hemocromatosis secundaria es generalmente el resultado de otras enfermedades de base o circunstancias que pueden causar sobrecarga férrica. Los individuos que reciben transfusiones de hematíes o productos hemáticos de forma regular pueden desarrollar una sobrecarga férrica como resultado del excesivo aporte de hierro. El motivo de dichas transfusiones suele ser una anemia crónica grave, lo que incluye algunas anemias de origen genético (como la talasemia mayor u otras), anemias sideroblásticas, anemias diseritropoyéticas y síndromes mielodisplásicos⁽¹⁵⁾.

La sobrecarga férrica de las hemocromatosis secundarias no siempre es de origen postransfusional. Los trastornos que conllevan destrucción de los eritrocitos pero que no llegan a requerir transfusiones, como ocurre en algunas talasemias, anemias sideroblásticas y diseritropoyéticas, también pueden presentar una hemocromatosis secundaria. En estos casos la sobrecarga férrica es consecuencia de la activación de las señales que conducen al incremento compensatorio de la absorción intestinal de hierro. Otras situaciones o trastornos en los que puede producirse sobrecarga férrica en ausencia de transfusiones son la intoxicación o aporte excesivo de hierro, algunas hepatopatías crónicas (hepatitis C, esteatosis hepática, hepatopatía alcohólica, porfiria cutánea tarda, *shunt* porto-cava) y la insuficiencia renal crónica, que requiere diálisis.

No es posible tratar con sangrías los casos de hemocromatosis secundaria causada por transfusiones repetidas, en pacientes que presentan una anemia crónica grave. En estos casos debe recurrirse al uso de quelantes de hierro, como la desferrioxamina o los nuevos quelantes orales, más efectivos (diferiprona, deferasirox).

RESUMEN

En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de la homeostasis del hierro y de los mecanismos reguladores de su absorción, transporte y almacenamiento en el organismo, tanto en condiciones normales como patológicas. También se han perfeccionado las técnicas de valoración de la sobrecarga férrica y el contenido de

hierro en hígado mediante técnicas de RNM y SQUID. Además, el estudio genético mediante análisis molecular ha facilitado la detección de varias mutaciones que se relacionan con diversas formas de hemocromatosis hereditaria. El reconocimiento de las diversas formas de hemocromatosis hereditaria tiene interés para los pediatras por varios motivos. Algunos casos de hemocromatosis hereditaria tipo 1 (mutaciones del gen HFE) pueden sospecharse en la adolescencia. Por otra parte, el estudio genético ha facilitado la detección de esta enfermedad en fase presintomática en individuos con factores de riesgo, como cuando existen antecedentes en familiares de primer grado. La hemocromatosis juvenil (mutaciones de la hemojuvelina, hepcidina y algunas de la ferroportina) cursa con manifestaciones clínicas más precoces y graves que las de la hemocromatosis HFE, iniciándose entre la primera y tercera década de la vida, por lo que debería diagnosticarse precozmente. La posibilidad de hemocromatosis juvenil debería considerarse en pacientes que presentan determinadas alteraciones hormonales (hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes), así como alteraciones del ritmo cardíaco y/o de las pruebas funcionales hepáticas de causa no determinada. En estos casos es recomendable el estudio del metabolismo del hierro y cabe considerar la valoración del contenido de hierro en hígado mediante RNM cuando el metabolismo del hierro está alterado. El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria HFE y de la hemocromatosis juvenil son las flebotomías. Actualmente se dispone de agentes quelantes orales eficaces, pero que solo deben utilizarse cuando no es posible o está contraindicado el tratamiento mediante flebotomías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beaumont C. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Med Sci.* 2004; 20(1): 68-72.
2. O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(4): 381-391.
3. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(4): 450-460.
4. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet.* 1996; 13: 399-408.
5. Escobar GJ, Herman MB, Smith WB, Thaler MM. Primary Hemochromatosis in children. *Pediatrics.* 1987; 80(4): 549-54.
6. Kaikov Y, Wadsworth LD, Hasall E, Dimmick JE, Rogers PCJ. Primary Hemochromatosis in children: Report of three newly diagnosed cases and review of the pediatric literature. *Pediatrics.* 1992; 90: 37-42.
7. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology.* 1999; 116: 193-207.
8. Oliva R, Sánchez M, Bruguera M, Rodés J. Utilidad clínica de la detección de mutaciones del gen HFE en la Hemocromatosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2000; 23: 433-5.
9. MacFarlane J, Papanikolaou G, Goldberg P. Juvenile Hereditary Hemochromatosis. *Gene Reviews;* 2007.
10. Grabhorn E, Richter A, Burdelsky M, Rogiers X, Ganschow R. Neonatal Hemochromatosis: Long-term Experience With Favorable Outcome. *Pediatrics.* 2006; 118(5): 2060-65.

11. Whittington P, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 544-9.
12. Ladero JM, Balas A, García-Sánchez F, Vicario JL; Díaz-Rubio M. Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas. Descripción de una nueva familia en España. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(7): 507-511.
13. Craig JE, Clark JB, McLeod JL, Kirkland MA, Grant G, Elder JE, Toohey MG, Kowal L, Savola HF, Chen C, Roberts S, Wirth G, Mackey DA. Hereditary Hyperferritinemia-Cataract Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(12): 1753-61.
14. Anderson GF, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals* 2005; 18(4): 339-48.
15. Zúñiga A, Cabrera MA. Genética de las sobrecargas férricas. *An Med Interna.* 2002; 19(4): 95-201.
16. Ludwizek S, Theurl I, Bahram S, Schumann K, Weiss G. Regulatory networks for the control of body iron homeostasis and their dysregulation in HFE mediated hemochromatosis. *J Cell Physiol.* 2005; 204(2): 489-99.
17. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(4): 420-32.
18. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26: 323-42.
19. Ganz T, Nemeth E. Iron imports: Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290(2): G199-203.
20. Ganz T. Hepcidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18(2): 171-82.
21. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006; 507: 29-35.
22. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin: central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol.* 2007; 78(1): 1-10.
23. Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, Bacon BR. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2005; 24(4): 411-9.
24. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest.* 2007; 117(7): 1755-8.
25. De Domenico I, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica.* 2006; 91: 92-5.
26. Altés A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, Castell C, Amate JM, Saz Z, Baiget M. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65D mutations of the HFE gene in 1.146 newborns from a region of Northern Spain. *Genet Test.* 2004; 8(4): 407-410.
27. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(3): 193-206.
28. Stremmel W, Karner M, Manzhalli E, Gilles W, Herrmann T, Merle U. Liver and iron metabolism: a comprehensive hypothesis for the pathogenesis of genetic hemochromatosis. *Gastroenterol.* 2007; 45(1): 71-75.
29. Enns CA. Pumping iron: the strange partnership of the hemochromatosis protein, a class I MCH homolog, with the transferrin receptor. *Traffic.* 2001; 2: 167-174.
30. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(15): 8160-2.
31. Castillo A, López-Herce JA, Portugal J. Hemochromatosis hereditaria. *An Med Interna.* 2002; 19(5): 251-6.
32. Lasacescu A, Snively BM, Adams PC. Phenotype variation in C282Y homozygotes for the hemochromatosis gene. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(10): 1043-46.
33. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005; 105(2): 855-61.
34. Bacon BR. Screening for Hemochromatosis. Postgraduate Course World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Boston: August. 5-6, 2000.
35. Delatycki MB, Powell LW, Allen KZ. Hereditary hemochromatosis. Genetic testing of at-risk children: What is the appropriate age? *Genet Test.* 2004; 8(2): 98-103.
36. Sanchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, Oliva R. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol.* 2003; 38(6): 745-50.
37. Brissot P, Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Am Soc Hematol Educ Program;* 2006. p.36-41.
38. Ferrante M, Geubel AP, Fevery J, Marogy G, Horsman Y, Nevens F. Hereditary hypertransferrinemia-cataract syndrome: a challenging diagnosis for the hepatogastroenterologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(11): 1247-53.
39. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32(3): 877-89.

3.4.7 Deficiencia de α_1 -antitripsina

C. Gutiérrez Junquera, E. Balmaseda Serrano

CONCEPTO

La α_1 -antitripsina es una glicoproteína cuya función fundamental es prevenir el daño tisular mediante la inhibición de las proteasas destructoras de los neutrófilos (especialmente elastasa leucocitaria). Es sintetizada primordialmente en el hígado y tras la albúmina constituye la segunda proteína en concentración sérica. Sus niveles plasmáticos se elevan de tres a cinco veces en situaciones de inflamación o daño tisular, comportándose como un reactante de fase aguda⁽¹⁾.

La forma clásica de deficiencia de α_1 -antitripsina PiZZ se produce por el estado homocigoto para el alelo mutante Z que conduce a la síntesis de una molécula de α_1 -antitripsina anormal que no es eficazmente secretada desde el retículo endoplásmico del hepatocito con una reducción de su concentración sérica en un 85 a 90%. Clínicamente se asocia a alto riesgo de enfisema en el adulto joven, producido por el daño alveolar secundario a insuficiente inhibición de la elastasa leucocitaria en el pulmón por los bajos niveles circulantes de α_1 -antitripsina. Un subgrupo de niños y adultos con deficiencia de α_1 -antitripsina PiZZ puede desarrollar enfermedad hepática que se debe al acúmulo intracelular de α_1 -antitripsina mutante con daño hepatocitario^(2,3).

GENÉTICA

Genotipos de α_1 -antitripsina

La producción de α_1 -antitripsina está controlada por un par de alelos situados en el locus del gen proteasa inhibidor (Pi) localizados en el brazo largo del cromosoma 14 (14q31-32,3). La deficiencia de α_1 -antitripsina se hereda como una enfermedad autosómica codominante. La herencia se describe como codominante porque en heterocigotos se produce la expresión de ambos alelos. Más de 100 variantes alélicas han sido identificados, clasificándose en cuatro grupos principales (Tabla I)⁽⁴⁾.

- **Alelos normales.** Denominados M, de los que existen algunos subtipos (M1 a M4) y que conducen a niveles séricos normales de α_1 -antitripsina con función normal.
- **Alelos deficientes.** Se asocian a niveles bajos de α_1 -antitripsina. De ellos el más frecuente es el alelo Z (responsable del 95% de los casos de deficiencia de α_1 -antitripsina que presentan clínica) que también se asocia a deficiente función de la α_1 -antitripsina. La segunda variante alélica deficiente en frecuencia es la S en la que, a diferencia de la variante Z, la proteína producida tiene actividad antielastasa normal.

- **Alelos nulos (null).** La α_1 -antitripsina está ausente en el suero, debido a errores en la transcripción o en la traslación, con interrupción de la síntesis de la proteína. Son los menos frecuentes y los que producen clínica pulmonar más grave.
- **Alelos disfuncionales.** Codifican una proteína con función alterada con reducción de la capacidad de inhibición de la elastasa leucocitaria (variantes F y Z) o con actividad antitrombina en lugar de antielastolítica conduciendo a diátesis hemorrágica (variante Pittsburgh).

Fenotipos de α_1 -antitripsina

La combinación de los alelos da lugar a diversas variantes de α_1 -antitripsina que se clasifican en función de su movilidad electroforética en un gradiente de pH isoelectrico (fenotipos de α_1 -antitripsina), (Tabla II). Las variantes se denominan en función de la velocidad de migración electroforética como M (*medium*), S (*slow*), F (*fast*) o Z (*very slow*). Los fenotipos principales son:

- **Fenotipo MM.** Se asocia a concentraciones séricas normales y actividad funcional normal, estando presente en el 90% de los individuos.
- **Fenotipo ZZ.** Es el responsable del 95% de los casos de enfermedad hepática y pulmonar.
- **Fenotipo null-null.** Los individuos con fenotipo *null-null* presentan concentraciones nulas de α_1 -antitripsina y un alto riesgo de desarrollar enfisema antes de los 30 años con escasa esperanza de vida más allá de los 40 años.
- **Fenotipo SS.** Tiene menor trascendencia clínica que el ZZ porque se asocia a niveles de α_1 -antitripsina superiores al umbral de aparición de enfisema y no conduce a daño hepático por no existir acúmulo intrahepatocitario.

La aparición de enfisema se relaciona con la disminución de la actividad antielastolítica presente en los variantes nulas, deficientes y disfuncionales. Se ha sugerido, sobre la base de estudios poblacionales, un umbral sérico mínimo de 11 μ m/L por debajo del cual no hay suficiente α_1 -antitripsina para proteger el pulmón (Tabla II)⁽⁵⁾. El daño hepático se produce sólo en aquellas mutaciones con péptidos que conducen a polimerización anormal y acúmulo intracelular en hepatocitos, fundamentalmente homocigotos ZZ. Los individuos heterocigotos SZ presentan niveles más bajos de α_1 -antitripsina séricos por lo que presentan un mayor riesgo (aunque leve) de aparición de enfisema. Se han comunicado algunos casos de individuos con fenotipo heterocigoto

TABLA I. Características de los principales alelos del gen Pi.

Enfermedad	Tipo de mutación	Defecto celular	Enfermedad asociada
Alelos normales M*		Ninguno	Ninguna
Alelos deficientes			
S	Glu264Val	Degradación intracelular	Pulmonar
Z**	Glu342Lys	Acúmulo intracelular	Pulmonar, hepática
M _{malton} M _{duarte}	Phe52del o Phe51del	Acúmulo intracelular Acúmulo intracelular	Pulmonar, hepática Pulmonar, hepática
Alelos nulos Varios	Varios	Error en la transcripción o traslación con interrupción de la síntesis	Pulmonar
Alelos disfuncionales			
F	Arg223Cys	Deficiente inhibición de la elastasa de los neutrófilos	Pulmonar
Pittsburg	Met358Arg	Actividad antitrombina III	Diátesis hemorrágica
Z**	Glu342Lys	Deficiente inhibición de la elastasa de los neutrófilos	Pulmonar, hepática

*El alelo M es el más común y se asocia a niveles normales de α_1 -antitripsina con función normal.

** El alelo Z es el responsable del 95% de los casos de deficiencia de α_1 -antitripsina y se asocia a niveles bajos de una molécula disfuncional.

TABLA II. Fenotipos de α_1 -antitripsina, concentraciones séricas de α_1 -antitripsina y riesgo de enfisema.

Fenotipo	Nivel plasmático según test estándar comercial (mg/dl)	Nivel plasmático verdadero (μ M/L)**	Riesgo de enfisema
MM	150-350	20-53	Población general
MZ	90-120	12-35	Población general
SS	100-140	15-33	Población general
SZ*	75-120	8-19	Riesgo leve (20-50%)
ZZ	20-45	2,5-7	Alto riesgo (80-100%)
Null-Null	0	0	Alto riesgo (100% a la edad de 30 años)

*Los heterocigotos SZ raramente presentan enfermedad pulmonar.

** El umbral para el desarrollo de enfisema 11μ M/L corresponde aproximadamente a un nivel estándar de 80 mg/dl.

SZ con afectación hepática idéntica a la presente en el fenotipo ZZ⁽⁶⁾, aunque el riesgo parece ser menor.

Las personas heterocigotas MZ o MS no presentan enfermedad pulmonar significativa⁽⁷⁾. El desarrollo de enfermedad hepática en los individuos heterocigotos MZ es controvertido. Algunos estudios en adultos han encontrado mayor frecuencia del fenotipo MZ en pacientes con enfermedad hepática crónica criptogénica o asociada a hepatitis viral. Estos hallazgos no se han confirmado en niños, aunque se ha sugerido que la presencia de un fenotipo MZ puede agravar la enfermedad hepática debida a virus C de la hepatitis o hígado graso no alcohólico⁽⁸⁾. En general, los niños con fenotipo MZ no presentan enfermedad hepática e incluso en adultos dicho fenotipo no se acepta como la causa de una enfermedad hepática inexplicada sin una evaluación extensa. Algunas mutaciones raras del gen de Pi (M_{malton} y M_{duarte}) producen proteínas anormales con fenotipo M en la electroforesis, que cuando están presentes en estado heterocigoto

con el alelo Z pueden producir daño hepático. Estos pacientes pueden ser reconocidos por la presencia de niveles muy bajos de α_1 -antitripsina sin correlación con el fenotipo MZ.

PATOGENIA

Fisiología de la α_1 -antitripsina

En los últimos años se han dilucidado muchos aspectos moleculares de esta deficiencia. La α_1 -antitripsina es un miembro prototípico de la familia de proteínas inhibidoras de proteasas (también denominadas serpinas) que contribuyen a mantener el balance proteasa-antiproteasa. Es una glicoproteína de 55-kDa formada por una cadena simple de 394 aminoácidos. Su vida media es de 4 a 6 días y está presente en el plasma en una concentración variable de 150 a 350 mg/dl (20-48mM/L). Es sintetizada en el hígado y alcanza los pulmones por difusión desde el torrente sanguíneo y por producción local en los macrófagos y en las células epiteliales bronquiales⁽⁹⁾. A pesar de su nombre, la α_1 -antitrip-

sina reacciona mucho más intensamente con la elastasa de los neutrófilos que con la tripsina y representa la mayor defensa frente a la carga elastolítica de los neutrófilos en el tracto respiratorio inferior.

Síntesis y secreción de la α_1 -antitripsina

La molécula de α_1 -antitripsina, tras su síntesis en el ribosoma del hepatocito, entra en el retículo endoplásmico donde una serie de moléculas denominadas chaperones supervisa un proceso ordenado de glicosilación, formación de puentes disulfuro y plegamiento. Una vez que alcanza su estructura terciaria, la α_1 -antitripsina sale del retículo endoplásmico a través del aparato de Golgi y de vesículas secretoras hasta la membrana plasmática en la que es secretada a un ritmo de 34 mg/kg/día. La α_1 -antitripsina sintetizada sufre un proceso de “control de calidad” en el retículo endoplásmico, de modo que la proteína que no alcanza la estructura terciaria correcta es conducida a un proceso de degradación, permaneciendo inicialmente en el retículo endoplásmico unida a la calnexina, para ser posteriormente degradada en los proteosomas.

Daño hepático

El aspecto más relevante es la retención de la proteína mutante Z en el retículo endoplásmico del hepatocito. Durante la biosíntesis, la cadena polipeptídica Z es ensamblada de forma correcta en el ribosoma y se traslada a la luz del retículo endoplásmico. Sin embargo, dentro del mismo la molécula Z se pliega lenta e ineficazmente y adopta una variedad de conformaciones anormales que incluyen un estado en el que muchas moléculas se agregan formando grandes polímeros⁽¹⁰⁾. El conjunto de proteínas que componen el aparato de “control de calidad” reconoce como anormales las moléculas Z mutantes y las dirige hacia el sistema proteolítico, en lugar de permitir su progresión hacia la vía secretora. Como resultado de este proceso, el nivel sérico de α_1 -antitripsina es muy deficiente (< 15% de lo normal)⁽¹¹⁾.

Una pequeña proporción de dichas moléculas puede permanecer en su conformación polimerizada y acumularse como agregados en áreas dilatadas del retículo endoplásmico. Estos acúmulos pueden ser visibles mediante microscopía óptica como inclusiones hepatocelulares eosinofílicas en la tinción de hematoxilina eosina o como los glóbulos PAS-positivos diastasa resistentes descritos clásicamente en esta enfermedad (Fig. 1).

La retención de α_1 -antitripsina anormal produce la activación de varias vías intracelulares que incluyen la caspasa, respuestas autofágicas, daño mitocondrial y apoptosis celular en un ciclo crónico que conduce a daño hepatocelular y regeneración⁽¹²⁾.

La actuación de los sistemas proteolíticos podría explicar por qué solo una pequeña proporción de individuos ZZ desarrollan daño hepático significativo. La mayoría de los individuos ZZ están “protegidos” de la lesión hepática por la eficacia del aparato de “control de calidad” del retículo endoplásmico que consigue una degradación eficaz de la α_1 -antitripsina retenida. Sin embargo, en los pacientes susceptibles al daño hepático diversas alteraciones en el aparato de con-

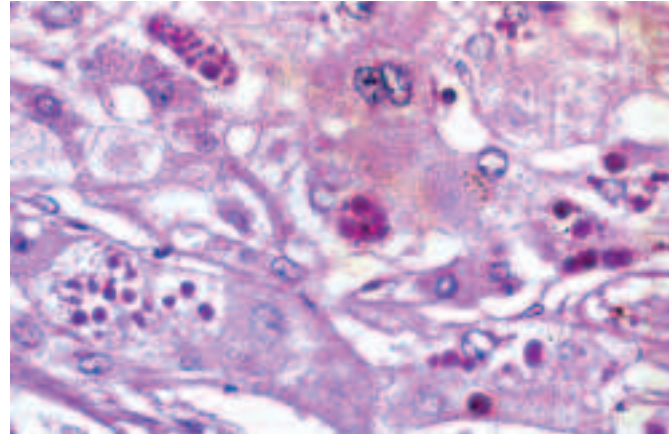


FIGURA 1. Tinción de hematoxilina eosina de tejido hepático que muestra inclusiones eosinofílicas en hepatocitos periportales, correspondientes a depósito de α_1 -antitripsina. (Cortesía del Dr. Manuel Atienzar).

trol conducirían a una degradación ineficaz. En el proceso de degradación de las glicoproteínas interviene la manosidasa I, capaz de modificar las proteínas polimerizadas acumuladas en el retículo endoplásmico⁽¹³⁾. Otros factores genéticos y ambientales (alcohol, toxinas, virus) podrían contribuir al daño hepático. En los individuos con fenotipo SZ se ha observado que la proteína mutante S sólo se polimeriza en el hepatocito cuando se expresa concomitantemente con la proteína Z, lo que puede explicar la existencia de daño hepático en pacientes SZ, pero no en los individuos SS.

Daño pulmonar

El daño pulmonar es consecuencia de la destrucción alveolar producida por la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos sobre el tejido conectivo, no inhibida por la presencia insuficiente de α_1 -antitripsina en suero y líquido pulmonar⁽⁴⁾. El tabaquismo incrementa la oxidación y la inactivación de la α_1 -antitripsina, acelerando el proceso de destrucción celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de α_1 -antitripsina es una entidad común y probablemente infradiagnosticada⁽¹⁴⁾. La prevalencia del fenotipo ZZ estimada en estudios de despistaje neonatal ha variado desde 1/1.700 neonatos en Suecia⁽¹⁵⁾ a 1/5.000 en Estados Unidos⁽¹⁶⁾. Constituye la causa del 2% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto⁽¹⁷⁾.

El alelo Z se encuentra primordialmente en la raza caucásica, siendo más frecuente en Escandinavia, Reino Unido, Norte de Francia e Italia y su prevalencia desciende hacia el sur de Europa. Por el contrario el alelo S es más frecuente en la Península Ibérica⁽¹⁸⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad hepática

Durante las dos primeras décadas la disfunción hepática es la mayor amenaza para la salud de las personas afectas. Se

produce fundamentalmente en individuos homocigotos para la variante Z, habiéndose descrito también en algunos individuos SZ y en portadores de las variantes M_{duarte} y M_{malton} . El riesgo de sufrir enfermedad hepática se inicia en el periodo fetal y abarca toda la vida.

La mayoría de los niños con fenotipo ZZ no presentan enfermedad hepática significativa. El seguimiento de los individuos ZZ identificados por despistaje neonatal en Suecia indica que el riesgo global de enfermedad hepática grave en los primeros 20 años de vida es del 3 al 5%, aunque el riesgo de grados variables de disfunción hepática puede variar desde el 15 al 60%^(15,19). Sin embargo, esta deficiencia constituye la causa metabólica más frecuente de hepatopatía grave e indicación de trasplante hepático en niños⁽²⁰⁾.

La enfermedad hepática en la deficiencia de α_1 -antitripsina puede presentarse de forma muy variable (Tabla III).

Colestasis del lactante o síndrome de hepatitis neonatal

La deficiencia de α_1 -antitripsina representa el 5 a 10 % de los diagnósticos en los pacientes evaluados por esta causa⁽²¹⁾. Es frecuente el antecedente de bajo peso al nacer, desarrollando al mes o 2 meses de edad ictericia con hipocolia e incluso acolia. Otros síntomas incluyen distensión abdominal, prurito, escasa ingesta, hepatoesplenomegalia y fallo de medro. En la analítica se aprecia hiperbilirrubinemia conjugada, elevación leve o moderada de transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa e hipercolesterolemia. El cuadro puede ser indistinguible clínicamente de la atresia biliar, incluso con ausencia de detección intestinal del radioisótopo en la gammagrafía hepática de excreción (DISIDA). El curso de la enfermedad hepática del lactante es muy variable. Los signos de colestasis pueden aparecer entre los 4 días y los 2 meses de edad y pueden persistir hasta los 8 meses. En estudios prospectivos hasta el 80% de los pacientes ZZ que presentan colestasis del lactante están libres de enfermedad hepática crónica a los 18 años de edad⁽¹⁹⁾. La ictericia puede desaparecer en 2-4 semanas, con resolución completa o evolución a cirrosis, insuficiencia hepática progresiva e hipertensión portal. No se dispone de datos clínicos o analíticos fiables que nos permitan predecir claramente el pronóstico. Aunque la presencia de ictericia de duración mayor a 6 semanas y los hallazgos histológicos más graves (puentes fibrosos, cirrosis, proliferación ductal marcada) se han asociado a peor pronóstico, algunos de estos niños pueden permanecer estables sin trasplante durante periodos prolongados de tiempo.

Enfermedad hemorrágica tardía del lactante

El déficit de α_1 -antitripsina (como otras formas de colestasis, fundamentalmente atresia biliar) se ha asociado a enfermedad hemorrágica tardía del neonato, especialmente en niños alimentados con lactancia materna y profilaxis con vitamina K oral⁽²²⁾. En estos casos, la primera manifestación puede ser hemorragia gastrointestinal, por muñón umbilical, púrpura equimótica y, más infrecuentemente hemorragia intracraneal. A pesar de la posible alteración hepática, la coagulopatía mejora rápidamente tras la administra-

TABLA III. Presentación clínica e indicaciones para determinar fenotipo de α_1 -antitripsina.

Lactante	Ictericia colestásica Hepatitis neonatal Enfermedad hemorrágica tardía
Niño	Fallo de medro inexplicado
Cualquier edad	Hepatomegalia asintomática Elevación de transaminasas Enfermedad hepática crónica Cirrosis Carcinoma Hepatoceleular
Adulto	Asma grave Enfisema < 45 años en fumadores Enfisema a cualquier edad en no fumadores Enfisema con afectación predominantemente en bases pulmonares Paniculitis necrotizante Granulomatosis de Wegener (vasculitis ANCA+)

ción de vitamina K parenteral. Los siguientes hermanos de un caso de déficit de α_1 -antitripsina deben recibir siempre profilaxis neonatal con vitamina K intramuscular.

Disfunción hepática

La enfermedad hepática puede presentarse como escaso apetito y/o hepatomegalia y esplenomegalia asintomáticas⁽⁷⁾. El riesgo de alteraciones leves en las pruebas de función hepática en individuos ZZ sin colestasis neonatal declina en el tiempo desde 60% a los 6 meses hasta 15% a los 18 años^(15,19). Estas alteraciones pueden ser transitorias.

Fallo hepático o hipertensión portal

Ocasionalmente, los niños con enfermedad hepática crónica no reconocida o cirrosis presentan ascitis, hemorragia digestiva o fallo hepático. En algunos casos hay antecedentes de ictericia prolongada en la lactancia, pero en otros no se encuentra ningún indicio de enfermedad hepática previa. Muchos niños ZZ con cirrosis pueden permanecer estables y crecer con normalidad durante una década o más antes de empezar un periodo de descompensación⁽²³⁾. El fallo hepático fulminante puede aparecer de modo excepcional.

No se conocen con exactitud los factores que conducen a un peor pronóstico de la hepatopatía en el niño. Debido a que la polimerización de la proteína Z anormal es mayor en situaciones de aumento de la temperatura, se sugiere que las enfermedades febriles podrían empeorar el daño hepático por lo que se recomienda el tratamiento temprano de las enfermedades infecciosas e inflamatorias. Se ha sugerido que la lactancia materna podría asociarse a mejor pronóstico de la afectación hepática⁽³³⁾.

Enfermedad hepática en el adulto

El déficit de α_1 -antitripsina debe ser también considerado en el diagnóstico diferencial del adulto con hepatitis crónica, cirrosis e hipertensión portal. La cirrosis es más frecuente en varones de edad avanzada no fumadores que han

sobrevivido sin desarrollar enfisema grave^(7,24). Existe un ligero incremento del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular también en varones, generalmente en asociación a cirrosis. La α -fetoproteína, usualmente incrementada en el hepatocarcinoma no suele encontrarse elevada en el asociado a deficiencia de α_1 -antitripsina.

Enfermedad pulmonar

La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva en sujetos con deficiencia grave de α_1 -antitripsina (PiZZ) se ha estimado en un 75 a 85%, apareciendo en la edad adulta. Los niños con fenotipo ZZ no desarrollan sintomatología clínica de enfisema ni presentan alteraciones significativas de la función pulmonar, aunque pueden tener un riesgo incrementado de asma⁽²⁵⁾. El hallazgo de dicha deficiencia en un niño estudiado por patología pulmonar crónica no indica que ésta sea la causa subyacente, aunque puede representar un factor de exacerbación de la enfermedad de base. Los niños con fenotipo ZZ que no han presentado ningún síntoma respiratorio deben ser referidos al neumólogo de adultos para estudio y seguimiento a los 18 años de edad.

La deficiencia grave de α_1 -antitripsina conlleva un alto riesgo de enfisema panacinar precoz, pero la presencia de otros factores de riesgo como tabaquismo, exposición a toxinas ambientales o historia familiar de enfisema agrava dicho riesgo. El tabaquismo, no sólo incrementa el riesgo de enfermedad pulmonar progresiva e irreversible sino que además adelanta su presentación. Generalmente los síntomas se desarrollan en la tercera a cuarta década de la vida en los fumadores y una década más tarde en los no fumadores⁽²⁶⁾. Tras los 30 a 35 años de edad, el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) desciende de forma progresiva y acelerada. Los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o alteraciones en la función pulmonar hasta los 60 a 70 años de edad. Los efectos del humo del tabaco son particularmente importantes en individuos con deficiencia de α_1 -antitripsina que comienzan a fumar en la adolescencia. El enfisema muestra un patrón radiológico característico con afectación predominante de las bases y es más frecuente en los varones (Tabla III).

Otras manifestaciones

La α_1 -antitripsina parece intervenir en la regulación del sistema inmune, probablemente a través de la producción de proteasas por los linfocitos T. Por ello, el estado de deficiencia puede contribuir a la aparición de enfermedades con componente inmune. La paniculitis necrotizante constituye la manifestación dermatológica más característica asociada a deficiencia de α_1 -antitripsina. Es una entidad infrecuente, con una prevalencia aproximada de 1/1.000 individuos con deficiencia de α_1 -antitripsina, pudiendo acompañar al fenotipo ZZ, SZ y SS. Se manifiesta como nódulos o placas rojas, induradas y calientes en muslos y región glútea que corresponden a lesiones inflamatorias en la piel y en el tejido subcutáneo⁽⁴⁾. El diagnóstico requiere biopsias profundas que muestran áreas de necrosis grasa junto con áreas sin lesiones. La paniculitis parece deberse a deficiente inhibición de

la proteólisis, ya que se resuelve con la infusión intravenosa de α_1 -antitripsina⁽²⁷⁾.

Se ha observado una mayor prevalencia de fenotipos deficientes de α_1 -antitripsina en adultos con granulomatosis de Wegener (vasculitis con positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo-ANCA), por lo que se recomienda determinar el fenotipo de α_1 -antitripsina en estos sujetos.

DIAGNÓSTICO

La determinación del fenotipo sérico de α_1 -antitripsina mediante electroforesis constituye la mejor herramienta para el diagnóstico de la deficiencia de α_1 -antitripsina y debe realizarse en todas las situaciones clínicas de sospecha (Tabla IV).

Fracción α_1 -globulina

Dado que la α_1 -antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1 -globulina circulante, se puede sospechar la deficiencia cuando existen niveles muy bajos de dicha fracción en el proteinograma obtenido en pacientes con enfermedad hepática.

Cuantificación de niveles séricos de α_1 -antitripsina

Puede realizarse mediante inmunodifusión radial, electroinmunodifusión, ELISA o nefelometría. Los niveles séricos de α_1 -antitripsina han sido expresados convencionalmente en mg/dl, considerándose un nivel de 80 mg/dl el umbral de protección pulmonar. Los valores normales dependen de cada laboratorio, aunque generalmente se sitúan entre 80 a 180 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad). En el fenotipo ZZ los niveles séricos son generalmente menores a 60 mg/dl. La cuantificación de la α_1 -antitripsina proporciona sólo un diagnóstico de sospecha por los siguientes motivos: 1) algunos de los estándares comerciales sobreestiman las concentraciones hasta en un 30 a 40%, recomendándose la utilización de patrones puros y la expresión de los niveles en micromoles (μ M); 2) los niveles pueden estar más bajos en lactantes pequeños o en situaciones de insuficiencia hepática por otra causa o enteropatía pierdepoteínas; 3) los niveles pueden elevarse en situaciones de inflamación hepática, infección o enfermedades inflamatorias incluso hasta niveles normales en individuos ZZ. Es útil como test complementario para comparar el resultado del fenotipo con la concentración sérica (Tabla II). Ello permite estimar el riesgo de enfermedad pulmonar y clarificar la presencia de alelos inusuales *M-like* (M_{malton} y M_{duarte} , entre otros) cuyos productos proteicos expresan fenotipo M pero en los que los niveles séricos de α_1 -antitripsina son desproporcionadamente bajos.

Determinación del fenotipo sérico de α_1 -antitripsina

Constituye el método diagnóstico más adecuado. Se realiza mediante separación electroforética de las proteínas, de acuerdo con su punto isoeléctrico, en un gel de acrilamida/bisacrilamida y en un gradiente de pH de 4,2-4,5. Si sólo se encuentra la banda de la proteína Z en el gel, se

TABLA IV. Diagnóstico de la deficiencia de α_1 -antitripsina.

Método	Observaciones	Limitaciones
Disminución de la fracción α_1 globulina en proteinograma	La α_1 -antitripsina constituye el 90% de la fracción α_1 -globulina	
Niveles séricos de α_1 -antitripsina	Valores normales: 80 a 180 mg/dl (p5 y p95 a los 6 meses de edad) Fenotipo ZZ: niveles séricos generalmente < 60 mg/dl	Diferencia de niveles entre distintas técnicas Inflamación hepática o infección puede elevar los niveles Niveles más bajos en lactantes pequeños Requiere siempre fenotipo
Fenotipo Pi (proteasa inhibidor)	Mediante electroforesis en gel de acrilamida/bisacrilamida Constituye la mejor herramienta para el diagnóstico	La infección por CMV puede crear una banda Z falsa En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ
Genotipo	Mediante PCR Primers para alelos M, Z y S.	Sólo en laboratorios especializados
Histología e inmunohistoquímica hepática	Gránulos PAS positivos, diastasa resistentes en el hepatocito	Sólo obvios a partir de los 3 meses de edad. Sensibilidad y especificidad para fenotipo ZZ < 100%

infiere que el paciente presenta dos copias del alelo mutante Z del gen de la α_1 -antitripsina. Un individuo heterocigoto presenta una combinación de la banda de la proteína M y la mutante Z. La infección por citomegalovirus puede crear una banda Z falsa. En niños con enfermedad hepática el fenotipo ZZ puede aparecer falsamente como SZ; en estos casos es útil la determinación del fenotipo a los padres o la realización de genotipo, lo que permite la diferenciación.

Determinación del genotipo de α_1 -antitripsina

Es útil como test complementario en aquellas situaciones en que se sospecha la presencia de alelos inusuales, al no existir relación entre el fenotipo y la concentración de α_1 -antitripsina. Recientemente se han desarrollado algunos test comerciales basados en la reacción en cadena de la polimerasa del ADN obtenido de los leucocitos o de la mucosa bucal, estando disponibles los primeros para los alelos S, Z y M.

Biopsia hepática

La biopsia hepática no es imprescindible para establecer el diagnóstico ya que se considera el fenotipo de α_1 -antitripsina como la prueba determinante. Sin embargo proporciona información acerca de la gravedad del daño hepático. El hallazgo histológico característico de la deficiencia de α_1 -antitripsina PiZZ es la presencia de glóbulos en los hepatocitos: eosinofílicos en la tinción de hematoxilina-eosina y PAS positivos (PAS+), diastasa resistentes en las tinciones específicas (Fig. 1). Son más frecuentes en los hepatocitos periportales, pudiendo también estar presentes en las células de Kupffer y ductales.

Por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica se puede comprobar que dichos glóbulos corresponden a α_1 -anti-

tripsina almacenada. En la microscopía electrónica se ven depósitos amorfos de glicoproteína en el retículo endoplásmico rugoso. Los glóbulos PAS+ pueden ser difíciles de detectar en las biopsias realizadas en lactantes menores de tres meses, no estando presentes en todos los hepatocitos. En otras ocasiones los acúmulos PAS+ pueden presentar aspecto difuso como polvo intrahepatocitario. Pueden estar presentes aunque de manera menos abundante en los individuos heterocigotos MZ y SZ y en los homocigotos MM con hepatopatía crónica de otro origen (alcohólica o vírica) cuando la actividad biosintética de α_1 -antitripsina es superior a la capacidad secretora del hepatocito⁽⁷⁾. También están presentes en las variantes infrecuentes M-like (M_{duarte} , M_{malton}).

En conclusión, las inclusiones PAS + diastasa resistentes no muestran una sensibilidad ni especificidad del 100% como marcadores del alelo Z y no pueden reemplazar a la determinación del fenotipo. Cuando se encuentran en la biopsia hepática alertan sobre la presencia de una variación genética del alelo Pi, sospechando en primer lugar el alelo PiZ y si este es excluido variantes infrecuentes M-like, PiS o PiMM en este orden. La cantidad o el tamaño de las inclusiones hepáticas no presenta correlación clara con la gravedad de la hepatopatía.

En los lactantes con hepatitis neonatal, los hallazgos anatómopatológicos incluyen colestasis intrahepática, varios grados de daño hepatocelular y fibrosis moderada con inflamación portal. Es frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. Las biopsias iniciales pueden mostrar ocasionalmente proliferación ductular marcada con tapones biliares sugerentes de atresia biliar. Puede existir también evidencia de destrucción de epitelio ductal con escasez de ductos biliares. Los hallazgos histológicos en la hepatopatía crónica inclu-

yen grados variables de necrosis hepatocelular, infiltración inflamatoria, fibrosis periportal y cirrosis.

TRATAMIENTO

Enfermedad hepática

El manejo de los individuos con hepatopatía por deficiencia de α_1 -antitripsina debe incluir la monitorización periódica clínica y de la función hepática (perfil hepático y ecografía hepática). Se recomienda la vacunación frente a los virus A y B de la hepatitis. Debe realizarse el tratamiento médico y nutricional de la colestasis, así como la monitorización y prevención de las complicaciones como sangrado, ascitis, prurito, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles, infección y retraso del crecimiento.

La mayoría de los niños con síntomas hepáticos precoces se recuperan espontáneamente y no desarrollan insuficiencia hepática. Algunos pacientes con daño hepático en grado significativo e incluso con cirrosis pueden permanecer estables por muchos años. La enfermedad hepática progresiva con fallo hepático es subsidiaria de trasplante, con las mismas indicaciones que para otras enfermedades hepáticas. Tras el trasplante el fenotipo de α_1 -antitripsina que se expresa es el del donante y el receptor no presenta mayor riesgo de enfisema⁽²⁸⁾. El pronóstico tras el trasplante hepático es bueno, no existiendo mayor riesgo de complicaciones pulmonares.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad hepática. Debido a que la hepatopatía no está producida por una falta de protección antielastasa, la infusión de α_1 -antitripsina exógena no mejora la enfermedad.

Enfermedad pulmonar

El principio más importante del manejo de la afectación pulmonar asociada a deficiencia de α_1 -antitripsina es desaconsejar el consumo de tabaco, puesto que acelera la progresión de la enfermedad destructiva pulmonar reduciendo la mediana de supervivencia en 20 años en las personas deficientes. También se debe desaconsejar el tabaquismo pasivo y la exposición a tóxicos pulmonares ambientales⁽²⁹⁾.

Existe un único ensayo controlado con placebo que concluye que el uso de esta terapia aumentativa atenúa el desarrollo de enfisema pulmonar⁽³⁰⁾. En los registros realizados tanto en Europa como en Estados Unidos se ha observado que la eficacia de este tratamiento es mayor en sujetos con obstrucción establecida del flujo en la vía aérea (FEV1 entre 35 a 60% del previsto), no recomendándose en individuos con afectación grave (FEV1 < 35% del predicho) o leve (FEV1 > 60% del predicho)⁽⁷⁾. La administración semanal de 60 mg/kg aumenta los niveles de α_1 -antitripsina y mejora la capacidad antielastasa en los lavados broncoalveolares de los individuos deficientes. No está indicada en pediatría, porque el niño con déficit de α_1 -antitripsina raramente va a desarrollar enfermedad pulmonar significativa en la infancia y no está demostrado un efecto preventivo.

Actualmente se está investigando la administración de α_1 -antitripsina recombinante producida por cepas de *Escherichia coli*. La administración de la misma por vía intraveno-

sa no ha sido eficaz, por presentar una vida media muy corta, debido al rápido aclaramiento renal por la pérdida de las cadenas hidrocarbonatadas laterales en la molécula. La administración en aerosol tanto de la α_1 -antitripsina recombinante como purificada está siendo también investigada.

En adultos, una vez que se ha establecido la enfermedad pulmonar, puede enlentecer la progresión del daño alveolar, el tratamiento de reemplazo de α_1 -antitripsina extraída de donantes y purificada (terapia aumentativa), administrada por vía intravenosa. Existe un único ensayo controlado con placebo que concluye que el uso de esta terapia aumentativa atenúa el desarrollo de enfisema pulmonar⁽³⁰⁾. En los registros realizados tanto en Europa como en Estados Unidos se ha observado que la eficacia de este tratamiento es mayor en sujetos con obstrucción establecida del flujo en la vía aérea (FEV1 entre 35 a 60% del previsto), no recomendándose en individuos con afectación grave (FEV1 < 35% del predicho) o leve (FEV1 > 60% del predicho)⁽⁷⁾. La administración semanal de 60 mg/kg aumenta los niveles de α_1 -antitripsina y mejora la capacidad antielastasa en los lavados broncoalveolares de los individuos deficientes. No está indicada en pediatría, porque el niño con déficit de α_1 -antitripsina raramente va a desarrollar enfermedad pulmonar significativa en la infancia y no está demostrado un efecto preventivo.

Actualmente se está investigando la administración de α_1 -antitripsina recombinante producida por cepas de *Escherichia coli*. La administración de la misma por vía intravenosa no ha sido eficaz, por presentar una vida media muy corta, debido al rápido aclaramiento renal por la pérdida de las cadenas hidrocarbonatadas laterales en la molécula. La administración en aerosol tanto de la α_1 -antitripsina recombinante como de la purificada está siendo también investigada.

En los adultos con insuficiencia pulmonar se ha realizado trasplante pulmonar con buenos resultados. La administración intravenosa de α_1 -antitripsina purificada en receptores de trasplante pulmonar no está indicada, aunque puede ser recomendable en situaciones de proliferación de la carga de neutrófilos en el pulmón como en la neumonía o en las situaciones de rechazo⁽⁷⁾.

Se conoce que la α_1 -antitripsina es inhibida por la oxidación, por lo que la administración de vitamina E en dosis que cubran las necesidades diarias puede ayudar a proteger del daño pulmonar.

Opciones terapéuticas futuras

El objetivo terapéutico más lógico sería encontrar una vía de liberar la α_1 -antitripsina del retículo endoplásmico del hepatocito (donde causa daño hepático) al plasma, donde podría ejercer su actividad antiproteasa (aunque en menor grado que la proteína M) y evitar el enfisema. En ese sentido se han usado moléculas que actúan como chaperones tales como el fenilbutirato sódico, que ha mostrado buenos resultados en modelos animales, consiguiéndose una elevación del 20 al 50% de los niveles séricos de α_1 -antitripsina⁽³¹⁾. La eficacia de la terapia génica y trasplante de hepatocitos⁽³²⁾ en esta entidad se encuentra en investigación sin haberse demostrado aún beneficios clínicos evidentes

ESTUDIO FAMILIAR Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se debe realizar estudio mediante determinación de fenotipo o genotipo en los hermanos de individuos con deficiencia de α_1 -antitripsina PiZZ. Ello permite ofrecerles educación sanitaria para evitar el daño pulmonar y descartar la afectación hepática.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante estudio de la mutación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en ADN fetal obtenido de biopsia corial o amniocitos. Sin embargo, no está claro qué consecuencias se derivan del mismo ni qué consejo o recomendaciones ofrecer a los padres. Los estudios avalan que el 85% de los homocigotos con deficiencia PiZZ no presentarán enfermedad hepática significativa al menos hasta los 20 años y los no fumadores pueden no desarrollar enfisema o no presentar síntomas hasta los 60 ó 70 años de edad. En parejas con fenotipo MZ y sin antecedentes de hijos previos afectados de hepatopatía, el riesgo de enfermedad hepática grave en hijos subsiguientes es similar al de la población general. En familias en las que un hijo PiZZ ha presentado enfermedad hepática, el riesgo de enfermedad hepática grave en hijos subsiguientes se relaciona con el curso presentado en los hijos previos: desde un 13% si la afección hepática se resolvió, hasta un 40% en casos de hepatopatía grave⁽³³⁾.

CRIBADO NEONATAL

Los beneficios potenciales del cribado neonatal de la deficiencia homocigota de α_1 -antitripsina (PiZZ) son controvertidos⁽³⁴⁾ aunque la experiencia en Suecia sugiere que permite reducir el tabaquismo y por tanto la enfermedad pulmonar en la edad adulta⁽³⁵⁻³⁷⁾. Sin embargo, determinados aspectos como los referentes al empleo, acceso al sistema sanitario y consecuencias psicosociales en pacientes asintomáticos han limitado su aceptación en muchos países. No se recomienda en el momento actual el despistaje neonatal universal.

Palabras clave

Deficiencia de α_1 -antitripsina; α_1 -antitripsina; Colestasis neonatal; Hepatitis crónica; Hipertensión portal; Insuficiencia hepática; Fenotipos de α_1 -antitripsina.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulgrew AT, Taggart CC, McElvaney NG. Alpha-1-antitrypsin deficiency: current concepts. *Lung*. 2007; 185: 191-201.
- Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1-antitrypsin deficiency. URL disponible en: http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=copd/9018&selectedTitle=2~63&source=search_result.
- Stoller JK. Extrapulmonary manifestations of alpha-1-antitrypsin deficiency. http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=copd/10562&selectedTitle=3~63&source=search_result.
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365:2225-36.
- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004; 59: 259-64.
- Chan CH, Steer CJ, Vergalla J, Jones EA. Alpha1-antitrypsin deficiency with cirrhosis associated with the protease inhibitor phenotype SZ. *Am J Med*. 1978; 65: 978-86.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 818-900.
- Regev A, Guaqueta C, Molina EG, Conrad A, Mishra V, Brantly ML et al. Does the heterozygous state of alpha-1 antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(Suppl 1): 30-35.
- Lomas DA, Mahadeva R. Alpha1-antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1585-90.
- Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis*. 2007; 27: 274-81.
- Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002; 346: 45-53.
- Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology*. 2007; 45: 1313-23.
- Wu Y, Swulius MT, Moremen KW, Sifers RN. Elucidation of the molecular logic by which misfolded alpha 1-antitrypsin is preferentially selected for degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 8229-34.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez MC. [PI*S and PI*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain]. *Med Clín (Barc)*. 2004; 123: 761-5.
- Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976; 294: 1316-21.
- O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1978; 92: 1006-10.
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986; 89: 370-3.
- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med*. 1998; 92: 367-77.
- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1995; 22: 514-7.
- Migliazza L, López SM, Murcia J, Gámez M, Clavijo J, Camarena C et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 2000; 35: 5-7.
- Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 2-5.
- Sipahi T, Kara C, Tavil B, Inci A, Oksal A. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an overlooked cause of late hemorrhagic disease of the newborn. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: 274-5.
- Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2004; 8: 839-59.
- Bowlus CL, Willner I, Zern MA, Reuben A, Chen P, Holladay B et al. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 390-6.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M, Jr. Lung function in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr*. 1994; 83: 1170-3.

26. Bernspang E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2007; 101: 1971-6.
27. O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation.* 1997; 63: 480-2.
28. Zhang KY, Tung BY, Kowdley KV. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(2): 265-81.
29. Rovner MS, Stoller JK. Treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency. http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=copd/11898&selectedTitle=1~63&source=search_result.
30. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1468-72.
31. Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000; 97: 1796-801.
32. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. *Respiration.* 2007; 74: 481-92.
33. Cox DW. a1-antitrypsin deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease.* 8^a ed. New York: Mac Graw-Hill Book Inc.; 2001. p. 274-81.
34. Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 315-8.
35. Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest.* 2005; 128: 2076-81.
36. Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Young adults with alpha 1-antitrypsin deficiency identified neonatally: their health, knowledge about and adaptation to the high-risk condition. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 37-40.
37. Sveger T, Thelin T. A future for neonatal alpha1-antitrypsin screening? *Acta Paediatr.* 2000; 89: 628-31.

3.4.8 Hepatitis autoinmune. Síndromes de solapamiento

P. Codoñer Franch

ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES. SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

Las enfermedades hepáticas autoinmunes comprenden un espectro de enfermedades con base autoinmune que presentan una forma principalmente inflamatoria o colestática⁽¹⁾. Hay tres enfermedades autoinmunes que afectan de forma primaria al hígado: 1) la hepatitis autoinmune (HAI), en la que los hepatocitos constituyen la diana del ataque autoinmune; 2) la cirrosis biliar primaria (CBP), en la que se destruyen los conductillos biliares; y 3) la colangitis esclerosante primaria (CEP), en la que la lesión se produce sobre todo a nivel de los conductos biliares medios y principales. Todas ellas son enfermedades complejas, en las que están involucrados factores genéticos y ambientales en su patogenia⁽²⁾. La cirrosis biliar primaria no afecta a niños, es una entidad exclusivamente de la edad adulta, por lo que no va a considerarse en este capítulo (Tabla I).

Las diferentes afecciones hepáticas autoinmunes se diagnostican en base a los datos bioquímicos, inmunológicos, radiológicos y anatomopatológicos característicos, ya que los síntomas pueden no constituir un hecho diferencial en las primeras etapas de la enfermedad. Estos criterios no poseen la misma sensibilidad ni especificidad en todos los casos, por lo que puede haber pacientes con hallazgos incompletos, o de solapamiento, de diferentes entidades.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Concepto

La HAI es una entidad clínica heterogénea, que conlleva una inflamación continua del hígado, de origen criptogénico, que conduce a una alteración de forma progresiva e irreversible en la arquitectura hepática.

El dato fundamental anatomopatológico de esta enfermedad es el hallazgo de la “hepatitis de la interfase”, en la que hay un infiltrado denso monocelular en el tracto portal, que se inmiscuye en el lobulillo, con grados variables de necrosis de los hepatocitos de la placa limitante (Fig. 1) y fibrosis progresiva. Analíticamente presenta hiper- γ -globulinemia y autoanticuerpos séricos característicos. La enfermedad sigue un curso crónico y fluctuante, conduciendo a la cirrosis y fallo hepático, aunque la rapidez de esta evolución es muy variable según los individuos. Normalmente responde bien a la terapia inmunosupresora⁽³⁾.

Ya que los criterios de cronicidad y de actividad están implicados en la autoinmunidad, se ha modificado la anterior terminología de “hepatitis crónica activa autoinmune”,

pasándose a denominar únicamente “hepatitis autoinmune”. Ello también implica que no es necesario para su diagnóstico la persistencia de las alteraciones clínicas y/o bioquímicas durante un periodo de 6 meses, pudiendo ser diagnosticada en un tiempo sensiblemente inferior, incluso en la fase aguda⁽⁴⁾.

Clasificación

La HAI se clasifica en dos subgrupos según el tipo de autoanticuerpos séricos detectados en el momento del diagnóstico (Tabla II).

Hepatitis autoinmune tipo 1

Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos anti-músculo liso (*smooth muscle antibody*, SMA), el cual puede detectarse solo o en compañía de los antinucleares (ANA). La especificidad de estos autoanticuerpos aumenta en gran manera si se comprueba que son anti-actina, por ello, a la HAI tipo 1 se le designa también como hepatitis anti-actina⁽⁵⁾. Este tipo representa la variante “clásica” de la enfermedad, siendo en general la más frecuente, aproximadamente el 80% de todas las HAI. Se puede diagnosticar a cualquier edad, pero generalmente hay dos picos, uno entre los 10 y 20 años, y otro entre los 45 a 70 años de edad. Existe una clara proporción de mujeres, en relación con los hombres de 4 a 1. Aproximadamente, el 40 % de los pacientes padecen otras enfermedades autoinmunes⁽³⁾.

Hepatitis autoinmune tipo 2

Se caracteriza por la presencia de los autoanticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón de rata (*liver kidney microsome antibody*, LKM-1). El suero de la mayoría de estos pacientes reacciona con una proteína microsomal de 50 kD, siendo el principal antígeno la citocromo mono-oxigenasa P450IID6 (CYP2D6)⁽⁶⁾. Algunos pacientes reconocen otra proteína de 66 kD que todavía no se ha identificado⁽⁷⁾.

En general es menos frecuente que el tipo anterior, representa el 3-4% de todos los casos de HAI, sin embargo casi todos los casos se producen en la edad pediátrica, entre los 2 y los 14 años de edad. Las enfermedades autoinmunes que la acompañan con frecuencia son: la tiroiditis autoinmune, el vitíligo y la diabetes mellitus insulino-dependiente. Es una enfermedad más agresiva que la anterior, ya que la progresión a cirrosis es más rápida y frecuente, a los tres años de evolución la presentan el 82%, frente al 43% en el tipo 1⁽⁸⁾. Los anticuerpos LKM-1 pueden detectarse junto a otro, el

TABLA I. Enfermedades hepáticas autoinmunes.

- Hepatitis autoinmune
 - Tipo 1: antiactina
 - Tipo 2: LKM-1
- Cirrosis biliar primaria (adultos)
- Colangitis esclerosante primaria
- Síndromes de solapamiento
 - Hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria (adultos)
 - Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria
- Síndromes atípicos
 - Colangitis autoinmune
 - Hepatitis crónica criptogénica

Abreviaturas: LKM-1 (liver-kidney microsome antibody type1) anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón tipo 1. Modificado de Durazzo et al⁽³⁷⁾.

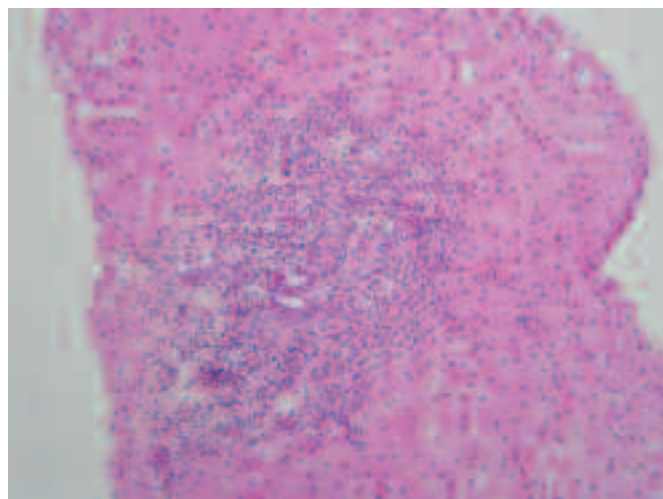


FIGURA 1. Hepatitis de la interfase. Se aprecia infiltrado mononuclear que rebasa la placa limitante. Hematoxilina-Eosina 20 X. Cedida por Dra E. Rosello. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital universitario Dr Peset. Valencia.

anticitosol hepático, (*liver cytosol*, LC-1), el cual puede, en ocasiones, constituir el único marcador de la enfermedad⁽⁹⁾.

Además, se ha propuesto también la HAI tipo 3, caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*soluble liver antigen*, SLA), también denominado antígeno hepatopancreático (*liver/pancreatic antigen*, L/P)⁽¹⁰⁾. Se describe sólo, o en asociación con otros autoanticuerpos, principalmente SMA, por lo que algunos autores prefieren considerarlo como una variante de la HAI tipo 1⁽¹¹⁾.

Las diferencias principales entre los tipos consisten en⁽¹²⁾:

- La distribución epidemiológica. Es diferente según la localización geográfica. Así, en Europa hay una proporción de la HAI tipo 1 al 2 de 2:1, mientras que en América (tanto en Norteamérica como en América del Sur) es de 7:1;
- Marcadores genéticos. Es más frecuente el HLA DR3 en el tipo 1 de HAI y el HLA DR7 en el tipo 2 de HAI.
- Presentación clínica. El inicio en forma de hepatitis aguda se da en mayor proporción en el tipo 2 de HAI, por

TABLA II. Diferencias entre los dos subtipos de Hepatitis Autoinmune en niños.

	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Edad predominante	Adolescencia	Escolares y preescolares
Forma de inicio más frecuente	Crónico e insidioso	Hepatitis aguda
Presencia de cirrosis al diagnóstico	Frecuente	Menos frecuente
Hiper γ -globulinemia	++++	+ / ++
Lesiones biliares	Posibles	Ausentes
Manifestaciones extrahepáticas	Artritis crónica juvenil Púrpura autoinmune	Tiroiditis autoinmune Vitiligo Alopecia Hipertiroidismo
Autoanticuerpos típicos	ANA SMA	LKM-1
Otros autoanticuerpos	SLA/LP p-ANCA ASGP-r	LC-1

Abreviaturas: HAI: Hepatitis autoinmune; ANA (anti nuclear antibodies): anticuerpos antinucleares; SMA (smooth muscle antibodies): anticuerpos antimúsculo liso; SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas): antígeno soluble hepato pancreático; p-ANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasm antibodies): anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; ASGP-r (asialoglycoprotein receptor): receptor de asialoglicoproteína; LKM-1 (Liver-kidney microsome antibody type1) anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón tipo 1; LC-1 (liver-cytosol type 1): anticuerpos frente al citosol hepático tipo 1. Tomado de Maggiore et al.⁽¹²⁾.

el contrario el comienzo de forma insidiosa, y en ocasiones con manifestaciones extrahepáticas, es más frecuente en el tipo 1 de la HAI.

Estas diferencias entre los subgrupos pueden obedecer a mecanismos patogénicos diferentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, a pesar de las diferencias existentes, ambos subgrupos presentan una respuesta similar al tratamiento.

La HAI es una enfermedad eminentemente pediátrica, de forma que el 40 % de los pacientes con el tipo 1 y el 80 % del tipo 2 diagnosticados los son en la infancia⁽¹³⁾. Aunque el pico de incidencia se sitúa en la edad prepuberal, siendo la media de edad de 10 y de 6,5 años, respectivamente, para el tipo 1 y el 2. También se ha diagnosticado en el primer año de vida, presentando en esta edad unas características algo diferenciadas⁽¹⁴⁾. La proporción entre ambos tipos en la edad pediátrica oscila entre 2 a 6:1 (tipo 1 a 2) según los diferentes países⁽¹²⁾.

Etiología

La etiología de la HAI es desconocida en el momento actual. Se han implicado a diversos factores ambientales como desencadenantes de la enfermedad. Algunos determinados tipos de virus, Epstein-Barr⁽¹⁵⁾ y virus de la hepatitis A⁽¹⁶⁾, se han demostrado en algunos casos de HAI tipo 1, también

el virus de la hepatitis C⁽¹⁷⁾, herpes simplex 1 o citomegalovirus, en los que se encuentra una homología considerable con la secuencia del CYP2D6, antígeno frente al cual van dirigidos los autoanticuerpos del tipo 2⁽¹⁸⁾; también se ha involucrado a determinados fármacos (interferón)⁽¹⁹⁾, pero la evidencia dista mucho de ser completamente concluyente.

Patogenia

Los mecanismos que producen la lesión autoinmune hepatocitaria siguen sin estar completamente dilucidados, pero diversas observaciones sugieren que la hepatitis autoinmune es una enfermedad multifactorial.

Los factores implicados en la patogenia de esta enfermedad son: la base genética, la respuesta inmune y factores ambientales.

1. Base genética

En primer lugar, se requiere una base genética que confiera la posibilidad de reaccionar contra los autoantígenos hepáticos. Esta afirmación está apoyada además en la coexistencia con otros procesos autoinmunes, tanto en el paciente, como en sus familiares de primer grado. Diversos estudios han relacionado esta base genética con moléculas específicas del complejo de histocompatibilidad HLA de clase II, que pueden determinar la posibilidad de que ciertos autoantígenos desencadenen la respuesta autoinmune, y de esta forma desempeñar un papel importante en la actividad de las células T helper, y también en la activación de las células B.

La asociación con determinados HLA varía según el tipo y la población considerada. Así, por ejemplo, el tipo 1 de HAI presenta con más frecuencia los haplotipos HLA A1-B8-DR3 y HLA A1-B8-DR3-DR52 en la población caucásica europea y norteamericana⁽²⁰⁾, siendo los principales alelos de susceptibilidad el DRB1 *0301, y el DRB1 *0401⁽²¹⁾. En cambio, en niños afectados de HAI tipo 1 en Argentina, se ha encontrado el haplotipo DRB1*1301-DQB1*0603⁽²²⁾.

Los pacientes con HAI tipo 2 tienen mayor frecuencia de HLA DR3, DR4 y DR7. En este tipo, el DRB1*0701 constituye un importante alelo de susceptibilidad, y recientemente se ha demostrado que el principal alelo que confiere la susceptibilidad es el DQB1*0201⁽²³⁾.

Otros genes externos al *locus* HLA también contribuyen a la susceptibilidad, o a la gravedad de la enfermedad. Así, la delección del gen C4A (C4AQ0) origina una deficiencia de la fracción C4 del complemento sérico en los pacientes⁽²⁴⁾, y se relaciona con una peor evolución de la enfermedad.

Estos datos ponen de manifiesto que hay diferencias inmunogenéticas en la patogenia de los tipos 1 y 2 de la HAI.

2. Respuesta inmune⁽²⁵⁾

- **Mediada por anticuerpos.** Los autoanticuerpos podrían tener un papel patogénico en la lisis hepatocitaria. Para ello, el antígeno hacia el cual se dirigen tiene que estar accesible en la superficie celular. Una vez se produce la

unión antígeno-anticuerpo, la necrosis de las células hepáticas podría estar ocasionada por lisis mediada por complemento, o por lisis mediada por células NK.

- **Mediada por linfocitos.** En los pacientes con HAI se encuentra un nivel elevado de activación de los linfocitos B, como se demuestra por la presencia de hiper- γ -globulinemia y aumento en los niveles de anticuerpos antivirales específicos. Este hecho podría ser consecuencia de anomalías en la regulación por parte de los linfocitos T.
- **Autoantígenos.** La respuesta inmune, independientemente del desencadenante, se desarrolla frente a uno o varios autoantígenos. Se han implicado como posibles autoantígenos, el receptor de la asialoglicoproteína (ASGP-R) para el tipo 1, y el citocromo P-450 para el tipo 2. La ASGP-R es una molécula órgano específica localizada en la membrana celular, y con una expresión prevalente en la zona periportal, habiéndose observado en estudios *in vitro* una respuesta de los linfocitos de los pacientes, con producción de anticuerpos frente a ella. Sin embargo, esta autorreactividad no es específica de la HAI, y su papel patogénico no está definido.

El autoantígeno de la HAI tipo 2 es el citocromo P-450 2D6 (CYP 2D6), que es una enzima intracelular que, por acción de ciertas citoquinas, puede expresarse en la superficie de los hepatocitos, y desencadenar la respuesta de las células T. Hay que destacar que la región 193-212 del CYP 2D6 se reconoce por el 93 % de los sueros de pacientes con HAI tipo 2 y por el 50 % de los paciente con hepatitis C LKM-1 positivos, presentando de esta forma reacción cruzada con péptidos del virus C, y también del citomegalovirus.

3. Factores ambientales

De todas formas, parece necesario que exista un factor desencadenante ambiental para originar la enfermedad clínica. El candidato ideal para ello debe ser capaz de producir lesión hepática y de poner de manifiesto diversos autoantígenos hepáticos, por ello los virus han sido los principales implicados; además, se pueden exhibir fragmentos de polipéptidos estructurales o enzimáticos que son similares a los del huésped y a su vez ser capaces de desencadenar una reacción cruzada con las células efectoras del sistema inmune (mimetismo molecular). Se ha propuesto a este mimetismo molecular como mecanismo de producción de HAI, a partir de la similitud de epítomos entre los virus, bacterias u otros patógenos con las proteínas homólogas, pudiendo continuar la enfermedad después de que el agente desencadenante haya sido eliminado. La respuesta autoinmune puede originarse o agravarse en las infecciones víricas por otros mecanismos, como son: a) modificación o liberación de proteínas celulares por la acción vírica; b) activación de las células T, al inducirse una liberación de citoquinas; y c) activación policlonal de linfocitos.

Epidemiología

La tasa de prevalencia de la HAI en niños es escasa en general. Entre los datos publicados se encuentra entre 1,2 %

y 2% de las hepatitis crónicas en la infancia⁽²⁶⁾. El pico de incidencia de la HAI se sitúa en las mujeres prepúberes, lo que indica una influencia indudable del factor hormonal en el desencadenamiento y perpetuación de la enfermedad.

Clínica

El cuadro clínico de la HAI se caracteriza por un amplio espectro de síntomas, que oscilan desde ligeros a graves, con o sin manifestaciones extrahepáticas. En más la mitad de los casos existe un inicio agudo de la enfermedad con ictericia, que se asemeja a una hepatitis vírica aguda, incluso en forma fulminante con insuficiencia hepatocelular. La persistencia de una ictericia o coluria, sin una etiología clara, en el contexto de una hepatitis aguda debe obligar a descartar este proceso. También puede manifestarse de forma inespecífica con astenia, anorexia, pérdida de peso, o fiebre de origen desconocido. En las chicas prepúberes o púberes puede haber un retraso en la aparición de la menarquia o amenorrea, junto a manifestaciones de hipercortisolismo, como hirsutismo o incremento en el acné. Raramente puede debutar con complicaciones, como una hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal. En un 10 a 15 % de los casos únicamente se aprecia, de forma fortuita, una hepatomegalia, que se acompaña de un aumento de transaminasas. En alguna ocasión, la existencia de sintomatología extrahepática, o la presencia de otra enfermedad autoinmune en el paciente o en familiares de primer grado, origina el descubrimiento de la enfermedad hepática.

Exploración clínica

Los hallazgos en la exploración reflejan la duración y gravedad de la enfermedad.

La hepatomegalia es el hallazgo más común. La esplenomegalia suele acompañar la existencia de cirrosis, pero puede reflejar el síndrome inflamatorio. La ictericia está presente en los casos con inicio agudo. Si ya hay una degeneración cirrótica pueden ser evidentes los estigmas hepáticos (arañas vasculares, eritema palmar, ascitis...). Una proporción de aproximadamente el 25 % de los pacientes presenta una exploración clínica normal.

Enfermedades autoinmunes asociadas⁽²⁷⁾

Un 40 % de los niños pueden tener otra enfermedad autoinmune, siendo esto más frecuente en el tipo 2 de HAI, teniendo en cuenta además, que muchos de estos procesos aparecen en el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son: la tiroiditis autoinmune, la enfermedad inflamatoria intestinal, o la artritis reumatoide. También pueden asociarse la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus insulino dependiente. El vitíligo y la deficiencia de IgA se asocian principalmente con el tipo 2.

Datos de laboratorio

Los hallazgos típicos de la HAI son la elevación de las transaminasas y la hiper- γ -globulinemia. Estos hallazgos no sólo sirven para el diagnóstico sino que son importantes índices pronósticos. Así, un valor muy elevado de transamina-

sas, que puede llegar a ser de hasta 50 veces el valor normal, y de γ -globulinas refleja una mayor actividad inflamatoria y una mayor lesión hepatocelular, implicando, por tanto, peor pronóstico. Si existe una disminución de la albúmina plasmática y de los factores de coagulación, esta situación indica un fallo en la función sintética hepatocelular, lo que implica una lesión más grave o más avanzada.

Autoanticuerpos

Su detección constituye una importante herramienta diagnóstica que permite la clasificación en los diversos tipos⁽²⁸⁾.

Anticuerpos antimúsculo liso, SMA: tipifican el tipo 1 de la HAI. Su principal reactividad va dirigida frente a los cables de actina, concretamente frente a la F-actina polimerizada⁽²⁹⁾. Una reactividad SMA dirigida frente a otras proteínas del citoesqueleto (tubulina o vimentina) puede detectarse también en las hepatitis virales.

- *Antinucleares (ANA):* típicamente coexisten con SMA, aunque pueden ser el único marcador en un 10 % de los casos.
- *Anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón, LKM-1:* estos anticuerpos se asocian a la HAI tipo 2⁽¹³⁾. Van dirigidos principalmente contra el citocromo P450 IID6 (CYP 2D6), una proteína del retículo endoplásmico⁽¹⁷⁾.
- *Anticuerpos anticitosol hepático, LC-1:* En el 15 % de los pacientes es el único marcador, aunque puede detectarse de forma conjunta con LKM-1. Reconocen una proteína específica hepática (formimino-transferasa ciclo-deaminasa)⁽³⁰⁾. El anti-LC-1 se asocia frecuentemente con enfermedades inmunológicas concurrentes, inflamación hepática marcada y rápida progresión hacia la cirrosis.
- *Anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático/ antígeno hepato-pancreático, SLA/LP:* los anticuerpos frente a SLA/LP presentan una elevada especificidad en la hepatitis autoinmune y se han propuesto como marcadores del tipo 3 de la HAI. Sin embargo, no distinguen un subgrupo clínicamente distinto y su principal valor lo presentan en cuanto ayuda al diagnóstico, ya que permite diagnosticar a pacientes previamente considerados como hepatitis criptogenética.

Otros autoanticuerpos

Anticuerpos frente al receptor de asialoglicoproteína, ASGP-r⁽³¹⁾: son un marcador genérico de HAI. Se encuentran en todos los tipos de hepatitis y su presencia se correlaciona con la actividad inflamatoria, estando su desaparición unida a la respuesta al tratamiento.

Anticuerpos perinucleares anticitoplasma de neutrófilos, p-ANCA: Son frecuentes en el tipo 1 y raros en el tipo 2 de la HAI. Pueden ser útiles para reclasificar a pacientes diagnosticados como hepatitis criptogenética.

Una vez el diagnóstico está realizado, la valoración de los autoanticuerpos no posee relevancia clínica debido a que éstos pueden fluctuar durante el tratamiento. Generalmente disminuyen cuando se inicia la terapia inmunosupresora y se produce la remisión, pero también de forma independiente a esta última. El nivel sérico de ellos no es predictivo

TABLA III. Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune.

HAI definitiva	HAI probable
ANA,SMA, LKM-1 >1/80 (adultos) ANA,SMA, LKM-1 >1/20 (niños) No AMA	ANA, SMA, LKM-1 > 1/40. Otros autoanticuerpos: p-ANCA, ASGP-r, SLA/LP, LC1
Relación de enzimas colestasis/citólisis < 1,5	Relación de enzimas colestasis/citólisis < 1,5
Hiper γ -globulinemia > 1,5 x N	Hiper γ -globulinemia < 1,5 x N
Hepatitis de la interfase: Sin lesiones biliares ni granulomas	Hepatitis de la interfase: Sin lesiones biliares ni granulomas
Marcadores virus A, B y C: negativos	Marcadores virus A, B y C: negativos
Valores normales de: Ceruloplasmina Hierro Ferritina	Anomalías no específicas de: Cupremia Ceruloplasmina Hierro/ferritina
Fenotipo α 1-antitripsina normal	Deficiencia parcial de α 1-antitripsina

Abreviaturas: HAI: Hepatitis autoinmune; ANA (anti nuclear antibodies): anticuerpos antinucleares; SMA (smooth muscle antibodies): anticuerpos antimúsculo liso; LKM-1 (Liver-kidney microsomal antibody type 1) anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón tipo 1; AMA (antimitochondrial antibodies): anticuerpos antimitocondriales; p-ANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies): anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; ASGP-r (asialoglycoprotein receptor): receptor de asialoglicoproteína; SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas): antígeno soluble hepato pancreático; LC-1 (liver-cytosol type 1): anticuerpos frente al citosol hepático tipo 1.

Modificado de Czaja et al.⁽³³⁾.

de mayor o menor agresividad histológica, y su desaparición tampoco implica menor riesgo de recaída en caso de cese del tratamiento.

Hallazgos histológicos

El estudio histológico hepático es importante para la gradación de la enfermedad en cuanto a su actividad necroinflamatoria y para determinar el estadio de la misma. Este estudio puede ser variable dependiendo de la fase de la enfermedad, encontrándose desde lesiones mínimas hasta grados máximos de alteración hepática. Un importante factor pronóstico en la HAI es la presencia de cirrosis. El curso subclínico y fluctuante de la HAI es el responsable de que pueda desarrollarse ésta antes de que se efectúe el diagnóstico.

La lesión típica consiste en un infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas que sobrepasa la placa limitante entre el espacio porta y el lobulillo (hepatitis de la interfase) (Fig. 1)⁽²⁷⁾. Esta lesión puede extenderse formando puentes de necrosis con actividad inflamatoria entre diferentes espacios porta, que son reemplazados posteriormente por tractos fibrosos. El infiltrado inflamatorio también puede estar presente de forma predominante en los sinusoides hepáticos (hepatitis acinar).

Diagnóstico

El diagnóstico de la HAI se basa principalmente en un alto índice de sospecha, ya que no hay síntomas específicos, ni ninguna exploración complementaria que sea patognomónica de la enfermedad. Sin embargo, la combinación de parámetros característicos, y la exclusión de otras entidades puede ayudar a establecer el diagnóstico. La hepatitis de la interfase es la lesión típica de esta enfermedad, y la infil-

tración portal de células plasmáticas es característica. Sin embargo dicha lesión no es específica de esta entidad, y la ausencia de células plasmáticas no impide el diagnóstico. Los criterios diagnósticos se han establecido y revisado por un panel de expertos⁽⁴⁾ (Tabla III), y han demostrado su utilidad en la práctica clínica⁽³²⁾.

Actualmente se considera que el diagnóstico debe basarse en:

- Síntomas y alteraciones bioquímicas.** No existe ningún síntoma ni alteración de las pruebas hepáticas que pueda considerarse específico de HAI. Sin embargo, algunas características clínicas apoyan el diagnóstico, como son:
 - Sexo femenino
 - Relación de las enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina-FA o γ -glutamyltranspeptidasa-GGT) con respecto a las enzimas de citólisis (GOT o GPT) <1,5.
 - Hiper- γ -globulinemia con elevación selectiva de la IgG.
 - Presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA, LKM-1, LC-1, SLA).
 - Presencia de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes o en parientes de primer grado
- Anatomía patológica hepática.** No hay ningún dato histológico patognomónico de HAI, pero el cuadro histopatológico característico incluye: hepatitis de la interfase con infiltrado necroinflamatorio de predominio linfoplasmocitario. Puede o no haber afectación lobulillar, puentes de necrosis porto-portales o porto-centrales.
- Autoanticuerpos.** Presencia a títulos >1:40 de SMA, ANA, LKM1, o LC1. Se considera HAI definitiva cuando los títulos son >1:80, y probable en títulos <1:80 pero >1:40. Sin embargo, en los niños puede ser significativo cual-

quier título. Se incluirían en la categoría de probable los pacientes que son negativos para los anteriores autoanticuerpos, pero positivos para otros (SLA/LP, p-ANCA).

4. **Exclusión** de infección por virus hepatotropos, drogas hepatotóxicas o alteraciones metabólicas (déficit α 1 AT, enfermedad de Wilson).
5. **Respuesta** a la terapia inmunosupresora.

Las diferencias entre el diagnóstico de HAI “definitiva”, o “probable”, se basan principalmente en el grado de elevación de las γ -globulinas, los niveles de autoanticuerpos (SMA, ANA, LKM-1), y la presencia de tóxicos, fármacos, o infecciones que pueden ocasionar daño hepático. No se requiere ningún periodo de tiempo determinado para poder establecer la cronicidad. Los datos, analíticos o histológicos, indicativos de colestasis van en contra del diagnóstico de HAI. Debido a que el diagnóstico se fundamenta en la presencia de los autoanticuerpos descritos, en caso de ausencia de los autoanticuerpos típicos, hay que investigar la posibilidad de otros, tales como el SLA, o anti LC-1 que, en caso de ser positivos, nos indican la presencia de una HAI tipo 1 o tipo 2, respectivamente.

El diagnóstico de los pacientes que no presentan ninguno de los autoanticuerpos reseñados previamente, que pueden llegar a ser de hasta el 20 % de los casos de HAI, se plantea en base a la combinación de: hipertransaminemia con hiper- γ -globulinemia, a expensas de la IgG, presencia de una alteración inflamatoria hepática documentada mediante biopsia, de origen criptogenético, y habiendo descartado otras posibles causas de lesión hepática, principalmente la enfermedad de Wilson. En estos casos se debe considerar un tratamiento inmunosupresor que se debe mantener durante al menos 6 semanas, para evaluar la respuesta de la enfermedad a la terapia. Si la respuesta es favorable apoya el diagnóstico de HAI.

Diagnóstico diferencial

Debido a la inespecificidad en la presentación clínica y en los hallazgos bioquímicos de la HAI, puede ser necesario el realizar un diagnóstico diferencial con diversas entidades.

En el caso de presentación aguda, incluso con forma fulminante, hay que descartar la presencia de hepatitis por virus A, puesto que algunos de estos niños pueden presentar niveles elevados de γ -globulinas (sobre todo de tipo IgG), así como autoanticuerpos ANA y SMA, si bien a títulos más bajos, y no de especificidad anti-actina.

La enfermedad de Wilson también puede presentar hiper- γ -globulinemia al inicio, así como títulos bajos de anticuerpos no órgano específicos. Estos pacientes tienen con frecuencia una anemia hemolítica, y el diagnóstico puede apoyarse en el aumento de la cupruria tras la provocación con penicilamina. La concentración de cobre a nivel hepático daría el diagnóstico definitivo.

La hepatitis crónica por virus B o C debe excluirse siempre. Generalmente estos niños no presentan manifestaciones clínicas o de laboratorio graves, y raramente tienen autoanticuerpos a títulos elevados.

El diagnóstico diferencial con colangitis esclerosante puede ser particularmente difícil, por cuanto, además, hay síndromes clínicos que se solapan. La colangiografía es imprescindible en estos casos.

También deben descartarse la investigación de tóxicos o fármacos con posibilidad de lesión hepática.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es inducir la remisión clínica y de la actividad bioquímica de la enfermedad, lo que implica una reducción de la actividad inflamatoria y de los mecanismos inmunitarios de lesión hepática.

El tratamiento de la hepatitis autoinmune se basa en la terapia inmunosupresora, combinando corticoides (prednisona) y azatioprina.

La prednisona se administra a dosis de 2 mg/kg/día, máximo 60 mg, y la azatioprina a 1,5-2 mg/kg/día, ajustando la dosis en función de la metabolización del fármaco. El uso conjunto de los dos fármacos desde el inicio permite una disminución más precoz y rápida de los corticoides, con menor aparición de efectos secundarios.

La respuesta suele ser excelente, la remisión generalmente se alcanza a las 6-10 semanas del inicio del tratamiento, con una normalización de las transaminasas en 75-90% de los pacientes a los 2 a 3 meses de iniciada la terapia. A partir de entonces, se comienzan a disminuir muy lentamente los corticoides, en el transcurso de otros dos meses, intentando pasarlos lo antes posible a días alternos, para minimizar los efectos secundarios, sobre todo para evitar la repercusión en la velocidad de crecimiento. Una vez se administran en días alternos se puede seguir disminuyendo hasta la dosis mínima eficaz, que suele estar situada en 0,3-0,4 mg/kg/día. La azatioprina se mantiene siempre a la misma dosis.

En caso de fallo del tratamiento convencional (corticoides y azatioprina) puede emplearse una terapéutica de “rescate” con ciclosporina, pudiendo utilizarse ésta también en caso de efectos secundarios graves de los corticoides. El mico-fenolato mofetil se ha utilizado también de forma reciente, junto a los corticoides, en pacientes que no responden a la terapéutica convencional o no toleran la ciclosporina⁽³³⁾.

Los pocos pacientes que no responden a ninguna de las terapias inmunosupresoras, principalmente los que debutan con fallo hepático, pueden ser candidatos a un trasplante hepático.

Retirada del tratamiento

El tratamiento se prolonga en la mayoría de los casos hasta la edad adulta, puesto que a pocos niños se les puede retirar sin presentar recaídas. La recaída después del cese de la terapéutica oscila entre el 40-87 % de los pacientes según las series. Por ello, la duración del tratamiento está todavía sin determinar, conociéndose sin embargo algunos datos como que la recaída es frecuente si el tratamiento se retira durante los dos primeros años. Por el contrario, esta posibilidad disminuye en gran manera si el tratamiento se mantiene durante más de cuatro años.

La opinión más admitida es que debe mantenerse, de forma combinada, corticoides a dosis mínimas, a días alternos,

y azatioprina a dosis máxima (según dosificación de la tiopurin metiltransferasa (TPMT) o de los metabolitos de la 6 mercaptopurina (6TGN o 6 tioguanin nucleótido), durante al menos cinco años. Pasado este plazo, se puede retirar la prednisona y mantener la azatioprina por lo menos un año más. Esta pauta se podría aplicar en caso de que no hubiera factores predictivos de recaída. Si existieran éstos, que se comentan a continuación, la duración de la terapéutica podría ser indefinida.

Factores predictivos de recaída

Los factores independientemente asociados con recaída son:

- Fallo de mantener las transaminasas normales durante la remisión. En este sentido es útil el valorar el índice ATI (abnormal transaminase index) que se calcula por el número de veces de elevación de transaminasas, determinando éstas de tres a cuatro veces al año, en relación con los años de tratamiento: por ejemplo, si un paciente lleva cuatro años de tratamiento, y en ellos se ha detectado dos veces una elevación de transaminasas ($> 2 \times N$), el ATI sería $2/4 = 0,5$. Los pacientes con un ATI > 2 tiene una probabilidad del 90 % de recaída.
- Tiempo en alcanzar la remisión. Los pacientes que recaen tardan más tiempo en alcanzar la normalidad de las pruebas bioquímicas hepáticas, generalmente más de dos meses, desde el inicio del tratamiento, siendo por lo tanto, la pronta respuesta a la terapia inmunosupresora (≤ 2 meses) un dato importante en la valoración de la retirada o no del tratamiento.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad en los pacientes que responden bien al tratamiento es bueno, pero para ello hay que asegurar el cumplimiento de la terapéutica inmunosupresora. Los pacientes deben conocer que se trata de una enfermedad crónica, y que posiblemente necesite llevar el tratamiento por periodos muy prolongados, o incluso de por vida, así como que la discontinuación brusca, o la no cumplimentación adecuada del mismo, entraña un grave riesgo de recaída.

Los efectos secundarios inherentes a este tipo de terapéutica son importantes, sobre todo al principio cuando las dosis son más elevadas. A medida que se disminuye la posología, van disminuyendo hasta desaparecer por completo, aunque se mantengan dosis mínimas de corticoides. El ajuste de la dosis de azatioprina, según su metabolización, es fundamental para evitar efectos secundarios y asegurar su efectividad. Si la respuesta al tratamiento es la adecuada, la repercusión de los corticoides sobre el crecimiento es mínima, ya que permite ir disminuyendo rápidamente las dosis, y pasar a días alternos, habiéndose comprobado que esta forma de administración minimiza sus efectos negativos.

SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO

Algunos pacientes presentan datos de enfermedad hepática autoinmune que no se limitan de forma exclusiva a los criterios establecidos para las entidades reconocidas: hepa-

TABLA IV. Principales características de los síndromes variantes de las enfermedades autoinmunes hepáticas.

- **Síndromes de solapamiento**
 - Hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria (adultos)
 - Presencia de AMA. Datos bioquímicos de colestasis y citólisis
 - Hallazgos anatomopatológicos: hepatitis de la interfase y lesión de los conductillos biliares
 - Buena respuesta a los corticoides y al ácido ursodesoxicólico
 - Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria
 - Presencia de pANCA. Datos bioquímicos de colestasis y citólisis
 - Hallazgos anatomopatológicos: colangitis y hepatitis de la interfase; alteraciones colangiográficas
 - Frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal (principalmente, colitis ulcerosa)
 - Respuesta a los corticoides
- **Síndromes atípicos**
 - Colangitis autoinmune
 - Presencia de ANA y/o SMA; ausencia de AMA. Datos bioquímicos de colestasis
 - Hallazgos anatomopatológicos de lesión biliar, pero ausencia de alteraciones colangiográficas
 - Hepatitis crónica criptogenética
 - Ausencia de ANA, SMA y LKM-1; posible presencia de anti SLA/LP
 - Datos clínicos y anatomopatológicos de HAI
 - Buena respuesta a los corticoides

Abreviaturas: HAI: hepatitis autoinmune; ANA(anti nuclear antibodies): anticuerpos antinucleares; SMA(smooth muscle antibodies): anticuerpos antimúsculo liso; LKM-1(Liver-kidney microsome antibody type1) anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón tipo 1; AMA (antimitochondrial antibodies): anticuerpos antimitocondriales; p-ANCA (perinuclear antineutrophil citoplasma antibodies): anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas): antígeno soluble hepato pancreático; LC-1 (liver-cytosol type 1): anticuerpos frente al citosol hepático tipo 1. Modificado de Durazzo et al.⁽³⁷⁾.

titis autoinmune, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante (CEP). El término “síndromes de solapamiento” se ha introducido para describir formas variantes de la HAI que presentan características mixtas de HAI y CBP, o de HAI y CEP. Todavía existe controversia acerca de si estos síndromes de solapamiento constituyen entidades diferenciadas o son solo variantes de las hepatopatías autoinmunes principales⁽³⁴⁾. En general son debidos a la presencia de características diagnósticas de más de una de estas enfermedades, lo que conlleva una dificultad para asignar un diagnóstico específico a un paciente determinado.

Además de los síndromes de solapamiento se han definido otras variantes de las enfermedades autoinmunes hepáticas, que se han denominado como “atípicas” (Tabla I y Tabla IV)⁽³⁾. De entre ellas, la que ha sido más origen de debate ha sido la colangitis autoinmune, puesto que algunos autores la consideran una variante de la CBP-AMA negativo, mientras que para otros, principalmente pediatras, se trataría de una variante de la CEP.

Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria (HAI-CEP)

Mientras que el síndrome de solapamiento HAI-CBP es frecuente en los adultos, el síndrome de solapamiento HAI-CEP es más común en los niños. Los sujetos afectados presentan estenosis o dilatación de los conductos biliares junto a lesiones típicas de hepatitis crónica (hepatitis de la interfase), y niveles elevados de autoanticuerpos (generalmente ANA o SMA) en suero. La etiología es igualmente que en el resto de las hepatopatías autoinmunes, desconocida, aunque se ha demostrado una susceptibilidad genética ligada al HLA B8, DRB3*0101,DR52a.

No hay diferencias a reseñar frente a la CEP con respecto a las manifestaciones clínicas, o a los parámetros séricos. Quizá el nivel de IgG tiende a ser más elevado en los síndromes de solapamiento.

Muchos niños con CEP se presentan con datos bioquímicos y anatomopatológicos de HAI, tales como niveles elevados de inmunoglobulinas, autoanticuerpos circulantes, o hepatitis de la interfase en la biopsia hepática. En algunas series, este síndrome de solapamiento llega a ser del 35 % de los niños diagnosticados de CEP⁽³⁴⁾, lo que es considerablemente mayor de lo encontrado en adultos (7-11 %)⁽³⁶⁾. En algunos pacientes este síndrome se produce de forma secuencial. Es decir, pacientes diagnosticados inicialmente de HAI, que en la evolución desarrollan síndrome de colestasis, demostrándose las alteraciones radiológicas características de la CEP a lo que ha llevado a algunos autores a propugnar la realización casi sistemática de colangio RNM en los niños afectados de HAI⁽³⁷⁾.

Colangitis esclerosante autoinmune (CEA)

Este término ha sido propuesto tras su descripción en el año 2001 en un grupo de niños, diagnosticados inicialmente de HAI, en los que se demostró en el seguimiento cambios colangiográficos característicos de CEP⁽³⁸⁾. En estos pacientes se aprecian alteraciones colangiopáticas del sistema intrahepático inicialmente y en la evolución aparecen las lesiones de los conductos biliares de mediano y gran tamaño, con un síndrome clínico superponible al de la CEP, por lo que se ha supuesto que estos cambios intrahepáticos pueden ser una manifestación inicial del proceso, que luego puede progresar e implicar a los conductos extrahepáticos. En este sentido se plantean dos cuestiones:

- La primera es si la HAI y la CEA son dos entidades diferentes o dos manifestaciones de un mismo proceso. La evidencia se decanta hacia el último supuesto, puesto que el modo de presentación clínica es similar, así como la respuesta al tratamiento. La única diferencia clara estriba en la implicación del árbol biliar en la CEA. En pacientes afectados de CEP y enfermedad inflamatoria intestinal ello podría ser debido a la bacteriemia portal o a la absorción de endotoxinas a consecuencia de la lesión intestinal.
- La segunda es dilucidar exactamente la relación existente entre la CEA y la CEP. En niños es más frecuente la alteración únicamente confinada al árbol intrahepático, mientras que en adultos es a la inversa, por ello la CEP

podría corresponder a un estadio más avanzado de la enfermedad. El hecho de que los niños con CEA responden mejor al tratamiento inmunosupresor que los adultos con CEP aboga también por esta hipótesis.

En conclusión, actualmente se puede considerar a las enfermedades hepáticas autoinmunes como un espectro continuo, estando en un extremo la forma inflamatoria hepática (HAI), y en el otro la forma colestásica (CEP). El paso intermedio lo constituiría la colangitis esclerosante autoinmune, que luego pasaría por los síndromes de solapamiento (CEP-HAI). Este concepto podría llevar a propugnar de entrada una terapéutica que abarcara todo el espectro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L, Lenzi M, Bianchi FB. Autoimmune liver disease 2007. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 96-102.
2. Kage M. Pathology of autoimmune liver diseases in children. *Hepato Res.* 2007; 37 Suppl 3: S502-S508.
3. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23: 255-62.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999; 31: 929-38.
5. Villalta D, Bizzaro N, Da RM, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity.* 2008; 41: 105-10.
6. Gueguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Álvarez F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450 IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun.* 1991; 4: 607-15.
7. Codoner-Franch P, Paradis K, Gueguen M, Bernard O, Coste AA, Álvarez F. A new antigen recognized by anti-liver-kidney-microsome antibody (LKMA). *Clin Exp Immunol.* 1989; 75: 354-8.
8. Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev.* 2000; 174: 250-9.
9. Codoñer Franch P, Ordiñana García V, Tío Guillamón MD, Fernández Delgado y Cerdá R. Hepatitis autoinmune anticitosol hepático (Anti-LC1). *An Esp Pediatr.* 1995; 42: 146-48.
10. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 413-9.
11. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapiere P, Álvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity.* 2002; 35: 485-92.
12. Maggiore G, Sciveres M. Autoimmune hepatitis: A childhood disease. *Current Pediatric Reviews.* 2005; 1:73-90.
13. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimm.* 2005; 24: 79-84.
14. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odievre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr.* 1981; 99: 704-711.

15. Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 387.
16. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, Zur B, Sikuler E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 1950-2.
17. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1370-8.
18. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev*. 2004; 3: 61-9.
19. Codoñer Franch P, Tortajada Girbés M, Rico Mari E, Borja M, Hernández Marco R. Fenómenos autoinmunitarios durante el tratamiento con Interferón. *An Ep Ped*. 2001; 54(supl3): 57.
20. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002; 6: 635-47.
21. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*. 2003; 2: 241-7.
22. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology*. 1999; 30: 1374-80.
23. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Álvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2006; 45: 844-50.
24. Djilali-Saiah I, Ouellette P, Caillat-Zucman S, Debray D, Kohn JI, Alvarez F. CTLA-4/CD 28 region polymorphisms in children from families with autoimmune hepatitis. *Hum Immunol* 2001; 62: 1356-62.
25. Moritoki Y, Lian ZX, Ohsugi Y, Ueno Y, Gershwin ME. B cells and autoimmune liver diseases. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: 449-57.
26. García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C, Piniillos Pisón S, Varea Calderón V. Autoimmune hepatitis in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99: 255-8.
27. Álvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2006; 10: 89-107.
28. Odievre M, Maggiore G, Homberg JC, Saadoun F, Courouce AM, Yvart J, et al. Seroimmunologic classification of chronic hepatitis in 57 children. *Hepatology*. 1983; 3: 407-9.
29. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1996; 24: 1068-73.
30. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1999; 116: 643-9.
31. Hajoui O, Debray D, Martín S, Álvarez F. Auto-antibodies to the asialoglycoprotein receptor in sera of children with autoimmune hepatitis. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 310-3.
32. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis*. 2007; 4: 3.
33. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002; 36: 479-97.
34. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol*. 2005; 42 Suppl: S93-S99.
35. Durazzo M, Premoli A, Fagoonee S, Pellicano R. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: what is known so far?. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 423-30.
36. Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2000; 33: 543-8.
37. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology*. 2002; 36: 1393-9.
38. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001; 33: 544-53.

3.4.9 Colangitis esclerosante primaria

P. Urruzuno Tellería

INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepatobiliar progresiva de etiología desconocida, si bien se atribuye un papel importante en su patogénesis a diversos y complejos factores genéticos y autoinmunes. Se caracteriza por la inflamación crónica y fibrosis periductal de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos que ocasionan la estenosis de los mismos. El proceso inflamatorio y fibrosante puede alcanzar tanto a los conductos pequeños como a los grandes, de forma que la afectación de los pequeños conductos intrahepáticos evoluciona a su destrucción y desaparición. La dilatación focal de los conductos biliares próxima a la zona de estenosis proporciona el característico aspecto arrosariado de la vía biliar en la colangiografía, imagen esencial en el diagnóstico de la enfermedad. Los hallazgos histológicos son muy variables y menos específicos que los radiológicos, siendo la presencia de fibrosis concéntrica periductal la de más valor diagnóstico. La progresiva obliteración de los conductos biliares conduce a la cirrosis biliar y a sus complicaciones como la hipertensión portal y la insuficiencia hepática y constituye una indicación de trasplante hepático en el niño⁽¹⁾.

PREVALENCIA

La colangitis esclerosante es una enfermedad poco frecuente, que afecta a pacientes de cualquier edad, pero su diagnóstico es más frecuente en adultos jóvenes entre los 18 y los 35 años de edad. La prevalencia de la CEP en la población general, salvando las diferencias geográficas, es de 2,4-5,5 pacientes/100.000 habitantes. La incidencia de la enfermedad varía también según las diferentes regiones del mundo. En Europa, la incidencia documentada es de 0,9 y de 1,3 casos/100.000 habitantes/año en el Reino Unido y en Noruega, respectivamente. El más reciente estudio poblacional realizado en Canadá⁽²⁾ refiere una incidencia de 0,92 casos/100.000/año, con una mayor frecuencia en hombres, 1,01/100.000/año, que en mujeres, 0,84/100.000/año, pero sin diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos. Las más importantes series pediátricas publicadas^(3,4,5) incluyen un número variable de niños, entre 30 y 50 aproximadamente en periodos de seguimiento de 15-20 años. La incidencia de la CEP en la población pediátrica en el citado estudio canadiense es de 0,23 casos/100.000/año. En los niños, la distribución por edades va desde el periodo neonatal hasta la edad juvenil pero se diagnostica más frecuentemente en la segunda década de la vida, con predominio en

varones. La verdadera incidencia de la enfermedad en la edad pediátrica está probablemente subestimada, pero su diagnóstico es cada vez más frecuente debido por un lado a una mayor concienciación respecto a la entidad y, por otro, por una mayor difusión de los medios diagnósticos, en particular la colangio-resonancia magnética, una técnica muy útil y no invasiva.

Como en los adultos, también en los niños, la asociación de la CEP con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es frecuente en un porcentaje variable que oscila entre el 30% y el 80% en las diferentes series pediátricas publicadas. El diagnóstico de la EII en los niños que padecen una CEP ha aumentado en los últimos años⁽²⁾ en relación probable con la realización rutinaria de colonoscopia en estos pacientes incluso en ausencia de síntomas. La asociación predominante es la de la colitis ulcerosa (CU) en aproximadamente el 80% de los casos en los que la EII está presente, y menos frecuentemente con una enfermedad de Crohn (EC) o una colitis indeterminada^(6,7).

Aunque la asociación con la EII es la más frecuente, la CEP puede ir asociada a una amplia variedad de trastornos como son: La histiocitosis de células de Langerhans, inmunodeficiencias, fibrosis quística, enfermedad celiaca, anemia de células falciformes, psoriasis, hepatitis autoinmunes, síndrome de Alagille, pseudotumor inflamatorio y sarcoma de células reticulares. La colangitis esclerosante primaria puede también presentarse en ausencia de otra enfermedad lo que constituye las formas idiopáticas, de las cuales la mitad corresponden a las de comienzo neonatal.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las colangitis esclerosantes sigue siendo un tanto confusa y poco consensuada. Las colangitis esclerosantes relacionadas con litiasis biliar, infecciones bacterianas ascendentes, cirugía del tracto biliar, isquemia, inmunodeficiencias adquiridas, neoplasias y anomalías congénitas como la fibrosis hepática congénita y la enfermedad de Caroli, son consideradas como formas secundarias. El término colangitis esclerosante primaria se reserva a las formas idiopáticas, y a las presentaciones, con o sin fenómenos autoinmunes, asociadas a EII o a las enfermedades mencionadas en el párrafo anterior. Sin embargo, hay autores que reservan este término para las formas de CEP no asociadas a ninguna enfermedad a excepción de la EII. Las presentaciones de colangitis esclerosante acompañadas de fenómenos autoinmunes y con criterios diagnósticos de una hepatitis autoin-

mune (HAI) son las que se consideran como síndromes de solapamiento (*overlap syndromes*) y constituyen la tercera parte de los niños diagnosticados en diversas series pediátricas⁵. La hipótesis es que la CEP y la HAI son parte de la misma enfermedad que se diferenciarían en la diana de la reacción autoinmune que en la HAI es el hepatocito mientras que en la CEP es el conducto biliar^(8,9). Algunos autores han denominado colangitis esclerosante autoinmune a las formas de colangitis esclerosante en las que los fenómenos inmunológicos están presentes y que responden satisfactoriamente a un tratamiento inmunosupresor, hecho que no sucede tan claramente en las formas clásicas de CEP. De la misma forma, estos autores descuelgan los cuadros clínicos de colangitis esclerosante de comienzo neonatal de las formas idiopáticas de CEP, pasando a denominarse colangitis esclerosante neonatal, ya que no está tan claro si se trata de una enfermedad autoinmune o metabólica^(10,11).

ETIOPATOGENIA

La causa de la CEP es desconocida, así como tampoco se conocen los mecanismos responsables de la lesión progresiva de los conductos biliares. Se han propuesto una serie de factores como la bacteriemia crónica portal, la acción de metabolitos tóxicos producidos por la flora intestinal o de metabolitos tóxicos biliares, infecciones virales crónicas, o un daño vascular isquémico. Sin embargo, la teoría más aceptada es la de la alteración de la inmunorregulación en individuos genéticamente predisuestos.

Los factores genéticos parecen tener un papel en la CEP dada la incidencia familiar aunque no haya un patrón de herencia definido. La susceptibilidad genética de la CEP procede de genes del complejo HLA localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Es frecuente la asociación de los haplotipos HLA B8 de la región HLA de clase I y de los haplotipos DR3 (DRB1* 0301-DQA1*0501-DQB1*0201), DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) y DR 6 (DRB1*1301-DQA1*0103-DQB1*0603) de la región HLA de clase II, con los pacientes diagnosticados de CEP. El haplotipo DR4 (DRB1*0401-DQA1*03-DQB1*0302) ha sido relacionado con la protección contra la CEP. Por otra parte, los haplotipos HLA B8 y DR3 son frecuentes en la colitis ulcerosa con CEP concomitante por lo que su presencia en pacientes de CU supone un mayor riesgo de desarrollar una colangitis esclerosante primaria^(12,13).

La asociación de la CEP con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) respalda la hipótesis de que un sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino delgado puede ser el desencadenante del proceso inflamatorio. Así, determinados péptidos o antígenos bacterianos podrían ser los causantes del daño celular tanto a nivel recto-cólico como del ducto biliar.

El hallazgo de niveles elevados de IgG, la positividad de diversos anticuerpos y la similitud de datos clínicos, bioquímicos e histológicos con la HAI, en niños afectados de CEP, parecen evidenciar que los mecanismos inmunes estarían implicados en la patogenia de la colangitis esclerosante primaria. Es frecuente encontrar en las series pediátricas de CEP

pacientes que tienen niveles altos de IgG, positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (AML), así como un porcentaje variable de anticuerpos frente al epitelio colónico y anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo con patrón perinuclear (p ANCA). Los anticuerpos anti-LKM están presentes en muy pocos casos de CEP. No se han identificado anticuerpos específicos frente al epitelio de los ductos biliares por lo que la positividad de los anticuerpos mencionados podría considerarse como un epifenómeno y no se les considera responsables directos de la lesión biliar. Se considera que la colangitis esclerosante primaria es una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T⁹. Se especula que el daño biliar de la CEP podría estar mediada por células T originalmente activadas en el intestino dada su frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, y la posibilidad de que la CEP sea una complicación extraintestinal de la EII.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en unas manifestaciones clínicas compatibles, que en la mayoría de los niños preceden en meses o en años a las de una enfermedad inflamatoria intestinal, unos datos de laboratorio que muestran sobre todo signos de colestasis y unos hallazgos radiológicos e histológicos propios de la enfermedad, todo ello apoyado por una susceptibilidad genética.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente el 30% de los niños que padecen una CEP están asintomáticos en el momento del diagnóstico y su descubrimiento es casual. La sintomatología puede iniciarse a cualquier edad y de forma insidiosa con síntomas inespecíficos como el dolor abdominal, malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso, así como con síntomas específicos de la edad pediátrica, como el retraso del crecimiento y de la pubertad. La enfermedad hepática se manifiesta con hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia y prurito. Cuando la hepatopatía está avanzada pueden añadirse síntomas asociados a la hipertensión portal, como la ascitis. Una de las complicaciones de la CEP es la colangitis que cursa con fiebre e incremento de los síntomas de colestasis.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, especialmente en aquellos pacientes que además presentan una EII, en los que se acompaña de otras manifestaciones digestivas, como la diarrea y la presencia de sangre en las heces. En estos casos asociados a una EII, es cuando la anorexia y la pérdida ponderal son más evidentes.

En el periodo neonatal el cuadro clínico es el de una colestasis que obliga a un diagnóstico diferencial con las colangiopatías idiopáticas de la infancia (atresia biliar, síndrome de Alagille, hepatitis neonatal...)

La asociación con otras enfermedades autoinmunes es infrecuente en la CEP y tiene lugar aproximadamente en menos del 5% de los casos. En el 10-20% de los pacientes, la enfermedad puede asociarse con una histiocitosis, en cuyo caso se pueden añadir manifestaciones como la diabetes insípida, linfadenopatía, infiltrado pulmonar y lesiones óseas.



FIGURA 1. Marcada dilatación y arrosariamiento de la vía biliar. Imagen de una CPRE.



FIGURA 2. Vía biliar intrahepática dilatada y arrosariada. Imagen de una colangiografía transperitono-hepática.

Una inmunodeficiencia puede añadirse a la CEP en el 10% de los pacientes.

Laboratorio

Los hallazgos del laboratorio son inespecíficos pero la elevación de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) es el parámetro más sensible como expresión del daño del conducto biliar. La elevación de la fosfatasa alcalina (FA), que es un dato importante en los adultos, no lo es tanto en los niños, que habitualmente, con algunas diferencias según las edades, tienen cifras elevadas de FA relacionadas con el crecimiento. En el 25%-50% de los pacientes pediátricos las cifras de FA están en rango normal. Las aminotransferasas y la bilirrubina pueden estar moderadamente incrementadas en la mayoría de los pacientes. Las aminotransferasas pueden ser normales en el 10% de los pacientes, mientras que la bilirrubina puede ser normal en cerca del 90 % de los mismos. La trombocitopenia y la leucopenia son secundarias a la hipertensión portal y al hiperesplenismo.

Todas las series pediátricas refieren hipergammaglobulinemia en un 60-70% de los pacientes. El 70% de los niños tienen niveles elevados de IgG, mientras que la elevación de los niveles de IgM tiene lugar en el 25% de los casos. La elevación de las inmunoglobulinas puede estar en el contexto de una cirrosis pero también dentro de una activación policlonal como tiene lugar en las hepatitis autoinmunes. La positividad de los anticuerpos es variable. Los que más frecuentes se encuentran son los ANCA con porcentajes que oscilan entre el 40% y el 70 %, seguidos de los ANA, entre un 40% y 50%, y de los AML, de 25% a 30%. Los ANCA tienen además un patrón especial en la inmunofluorescencia en los casos de CEP, más evidente en la periferia de los núcleos y que se relaciona con una autoantígeno, una proteína de 50 kD frecuente en el suero de los pacientes ANCA+ diagnosticados de colangitis esclerosante primaria^(4,5,9).

Radiología

Los hallazgos de la colangiografía son los más específicos de la colangitis esclerosante primaria, bien realizada por

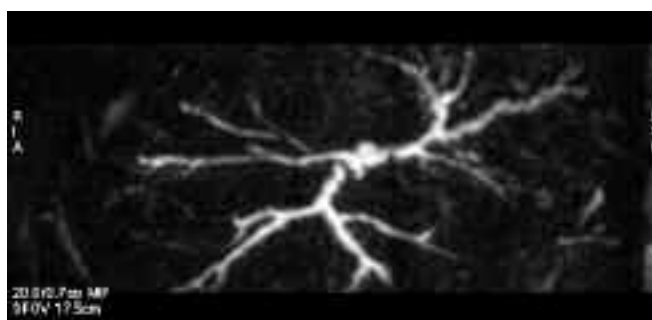


FIGURA 3. Imagen arrosariada de la vía biliar intrahepática. Colangiorresonancia magnética.

vía retrógrada mediante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)(Fig. 1), o bien por punción percutánea (transhepática o transvesicular)(Fig. 2). Actualmente las imágenes obtenidas por una colangiopancreato-resonancia magnética (CPRM) (Fig. 3) ofrecen unas altas sensibilidad y especificidad y, dado su carácter no invasivo, puede ser la primera prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la CEP en pediatría, sustituyendo las técnicas radiológicas invasivas tanto en niños mayores como en los más pequeños. La colangiorresonancia magnética nos permite también el diagnóstico de la fibrosis y el control de la evolución de la enfermedad a la cirrosis biliar. La ecografía realizada por manos expertas es muy útil para orientar el diagnóstico.

Las imágenes de la colangiografía son patognomónicas de la CEP, y muestran áreas de estenosis múltiples y dilataciones irregulares de los conductos biliares que pueden afectar tanto a la vía biliar intrahepática como a la extrahepática (aproximadamente en el 50% de los pacientes ambas están comprometidas). La afectación es difusa y las imágenes de la colangiografía muestran estenosis de los conductos biliares segmentarias, focales y de diverso grado (de 0,2cm. a 2cm), que delimitan zonas de ductos normales o dilatados, que dan a la vía biliar un aspecto arrosariado. Puede haber defectos en la

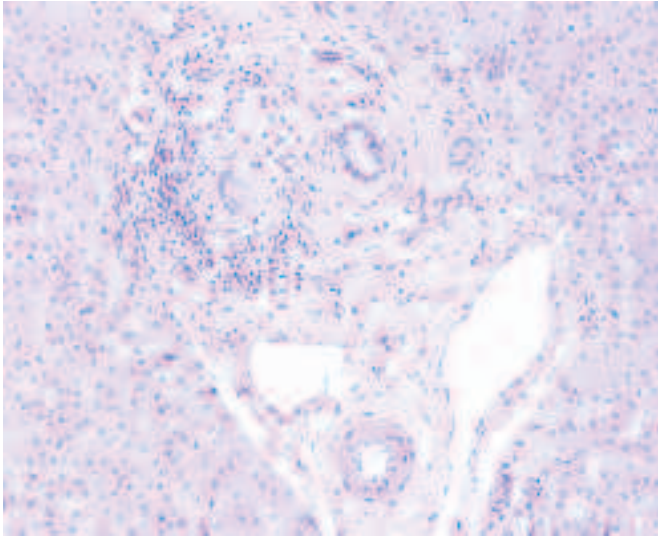


FIGURA 4. Fibrosis concéntrica obliterando la luz del conducto biliar interlobulillar e infiltrado inflamatorio linfocitario alrededor del ducto.

opacificación de alguna rama del árbol biliar, defectos de las paredes de los conductos biliares y defectos de repleción intraluminal. Es muy característica la estenosis a nivel de la confluencia de los conductos hepáticos. Las técnicas radiológicas, especialmente la CPRE, nos permiten también diversas actuaciones terapéuticas sobre la vía biliar estenosada⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Histología

La biopsia hepática puede ayudarnos para confirmar el diagnóstico, si bien los hallazgos histológicos son variables y menos específicos que los radiológicos. La lesión característica es la fibrosis periductal concéntrica “en hojas de cebolla” alrededor de los ductos biliares de mediano y gran tamaño, que va seguida de la degeneración y atrofia del epitelio hasta reemplazar el ducto segmentario por un cordón fibroso (Figs. 4 y 5) y de una gran pérdida de ductos biliares interlobulillares. Estas lesiones son prácticamente diagnósticas de la CEP aunque no están presentes más que en el 30%-40% de los pacientes reseñados en la casuística pediátrica y sólo en el 25% de las biopsias iniciales en niños⁽¹⁷⁾. Evolutivamente tiene lugar una pobreza de ductos biliares en los espacios porta mientras se produce una proliferación de los conductos no obliterados.

Las lesiones histológicas encontradas más frecuentemente son: el aumento del espacio porta con edema, infiltrado inflamatorio portal y periductular, y un grado variable de fibrosis. Puede objetivarse también una proliferación ductulillar, estasis biliar centrolobulillar y necrosis erosiva biliar. Asimismo, puede observarse una colangitis histológica de tipo mixto y fibrosis obliterante. Podemos encontrar también depósitos de cobre secundarios a la colestasis, necrosis hepatocitaria focal a nivel lobulillar y cuerpos de Mallory. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentran en estadios evolutivos precoces (portal y periportal) y la otra mitad en estadio septal y cirrosis biliar.

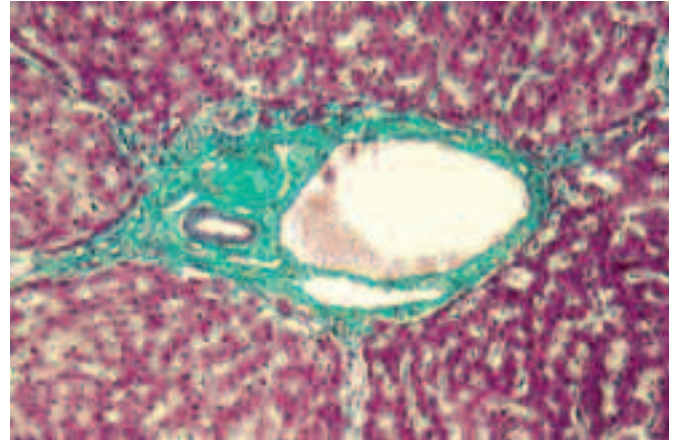


FIGURA 5. Cicatriz fibrosa en el área correspondiente al ducto biliar.

El 35-50% de las series publicadas de CEP en niños poseen criterios histológicos de diagnóstico de una hepatitis autoinmune, tales como la hepatitis periportal con infiltrado de predominio linfoplasmocitario junto con lesiones histológicas propias de la CEP. Estos pacientes tienen además una hipergammaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos en suero junto con criterios clínicos de HAI y de CEP, constituyendo un cuadro de solapamiento de ambas entidades.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades hepáticas asociadas a una EII, como puede ser una hepatitis tóxica secundaria a algunas terapias antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad. Otras hepatopatías relacionadas con inmunodeficiencias, pseudotumores, etc., exigen también el diagnóstico diferencial con la CEP. Sin duda lo más complicado, en algunas ocasiones, es diferenciar la CEP y la HAI en aquellos cuadros que se solapan. Aunque hay autores que consideran que ambas entidades son parte del mismo proceso, sin embargo, no se ha observado en la CEP una respuesta favorable al tratamiento con inmunosupresores. Por otro lado la colangiorresonancia magnética puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial entre ambos cuadros clínicos⁽¹⁸⁾.

TRATAMIENTO

Cuidados generales

Si el paciente está asintomático debe hacer una vida normal. Se recomienda una actividad física normal y un aporte nutritivo y calórico adecuado a la edad del niño. Son necesarios unos aportes suplementarios de calcio y vitaminas liposolubles (A, D, E, K) cuya absorción está comprometida en las colestasis.

Tratamiento médico

Puesto que se desconoce con claridad la etiopatogenia de la enfermedad, no existe un tratamiento específico de la CEP y el tratamiento médico va dirigido a evitar la progresión de

la destrucción de los ductos biliares y el acúmulo de ácidos biliares tóxicos. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) tiene un efecto citoprotector del hepatocito y una acción colerética que mejora el flujo biliar y desplaza los ácidos biliares endógenos más hidrofóbicos y tóxicos. El AUDC es utilizado en niños a las dosis habituales de 10-20 mg/kg/día repartidos en dos o tres dosis con buena tolerancia y con mejoría significativa de la función hepática. En las escasas series pediátricas publicadas se ha observado una reducción de los niveles de GGT, FA y aminotransferasas con dosis altas de AUDC, pero no hay estudios randomizados y se desconoce el efecto a largo plazo. Sin embargo, en algunos de estos estudios han comprobado que el tratamiento con AUDC no impide la progresión de la enfermedad^(5,19). Estudios randomizados, doble-ciego realizados en adultos con dosis altas (20 mg/kg/d) de AUDC han comprobado mejoría bioquímica y reducción de la progresión de las lesiones ductales así como una posible reducción del riesgo de desarrollo de un colangiocarcinoma⁽²⁰⁻²²⁾.

La terapia inmunosupresora, combinada o no con AUDC, se ha utilizado en niños con un cuadro solapado de HAI y CEP con resultados dispares. La respuesta al tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/d), con o sin azatioprina (1-2 mg/kg/d), es inicialmente satisfactoria, observándose mejoría clínica y bioquímica al mejorar la inflamación del parénquima pero es ineficaz en el control de la progresión de la enfermedad biliar.

El prurito es uno de los síntomas de la colestasis que más influyen en la calidad de vida de estos pacientes. Los fármacos habitualmente empleados para el tratamiento del prurito son las resinas, especialmente la colestiramina (0,5 mg/kg/d, en tres dosis). El colestipol es otra resina de la que se tiene menos experiencia en niños pero que supone una alternativa a la colestiramina. Clásicamente se ha utilizado el fenobarbital (3 mg/kg /d) como colerético e inductor enzimático y puede ayudarnos en el tratamiento del prurito. En pacientes que no responden al tratamiento convencional puede resultar útil la terapia con rifampicina (10 mg/kg/d). Otras alternativas terapéuticas son los antihistamínicos, naloxona, metiltesterona, plasmaféresis, y luz ultravioleta.

Tratamiento de las estenosis

Las estenosis de la vía biliar intrahepática y la extrahepática pueden agravar los síntomas de colestasis. Son frecuentes las estenosis del conducto hepático común a nivel de la bifurcación o las localizadas en las dos ramificaciones principales. La opción terapéutica es la dilatación con balón de las zonas estenosadas, con o sin colocación de prótesis autoexpandibles, ya sea por endoscopia (CPRE) o por abordaje percutáneo. El acceso endoscópico permite además la realización de una esfinterotomía para mejorar el flujo biliar y facilitar la salida de posibles concreciones biliares. El principal efecto no deseado de estos procedimientos es la infección y la sepsis de origen biliar. Estos procedimientos mejoran transitoriamente el cuadro colestatóico pero no hay evidencia de que impidan la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de las complicaciones

Incluye el tratamiento antibiótico de las colangitis agudas. Si los pacientes presentan colangitis recurrentes, se puede plantear la profilaxis continuada con antibióticos aunque su eficacia no está comprobada. Otra de las complicaciones derivadas de la obstrucción biliar es la litiasis, cuya resolución se aborda mediante CPRE.

Control de la enfermedad inflamatoria intestinal

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes de CEP que tiene una EII asociada, que además puede cursar de forma asintomática en un 10% de los mismos, es aconsejable una vigilancia colonoscópica, de la misma manera que debe pensarse en el estudio de la CEP en aquéllos niños diagnosticados de EII y que presentan una disfunción hepática, aun en ausencia de síntomas.

PRONÓSTICO Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Hay una gran variabilidad en el curso clínico de la CEP pero en general evoluciona a la cirrosis en un periodo de 5 a 10 años. Aunque no hay indicadores fiables de mal pronóstico, los análisis multivariantes señalan como variables de influencia negativa: la mayor edad, los valores elevados de bilirrubina, la trombocitopenia, el estadio histológico más avanzado y la esplenomegalia. Las estenosis difusas intrahepáticas son indicadoras de peor pronóstico. Los tratamientos médicos no parecen evitar la progresión de la enfermedad a largo plazo. No hay diferencias significativas en el pronóstico entre las formas aisladas de CEP y las formas solapadas de HAI y CEP.

El trasplante hepático es la única opción terapéutica cuando la evolución de la CEP es desfavorable. La supervivencia después del trasplante hepático tanto en niños como en adultos es elevada pero la recurrencia de la CEP post-trasplante ha sido referida en varias series publicadas. El desarrollo de la recurrencia de la CEP es una cuestión controvertida puesto que su diagnóstico es difícil ya que algunas complicaciones del trasplante hepático, como la isquemia por estenosis arterial o el rechazo crónico, pueden ocasionar estenosis de los conductos biliares con apariencia, tanto colangiográfica como histológica, similar a las de la colangitis esclerosante primaria^(5,17,23).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ericsson NI, Balistreri WF. Sclerosing Cholangitis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Disease in children. Cambridge University Press; 2007. p.459-77.
2. Kaplan G, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary Sclerosing Cholangitis in adults and children: A population-based analysis. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1042-9.
3. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. J Pediatr. 1994; 124: 48-56.
4. Wilchanski M, Chait P, Wade J A, Davis L, Corey M, St Louis P, Griffiths AM, Blendis LM, Moroz SP, Scully L, Roberts EA. Primary Sclerosing Cholangitis in 32 children: Clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. Hepatology. 1995; 22(5): 1415-22.

5. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary Sclerosing Cholangitis in children: A long-term follow-up study. *Hepatology*. 2003; 38(1): 210-7.
6. Faubion WA, Loften EV, Sandborn WS, Freese DK, Perrault J. Pediatric PSC-IBD: A descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 296-300.
7. Tischendorf JW, Hecker H, Krüger M, Manns M, Meier PN. Characterization, outcome and prognosis in 273 patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 107-14.
8. Alvarez F, Schwarz K. Inmune disease of the liver and biliary tract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 539-43.
9. Alvarez F. Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2006; 10: 89-97.
10. Gregorio GV, Portmann B, Harrison Ph, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. *Hepatology*. 2001; 33(3): 544-53.
11. Mieli-Vergani G. Sclerosing Cholangitis in the pediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 13(4): 581-90.
12. Wiencke K, Spurkland A, Schrupp E, Boberg KM. Primary Sclerosing Cholangitis is associated to an extended B8-DR3 haplotype including particular MICA and MICB alleles. *Hepatology*. 2001; 34(4): 625-9.
13. Wiencke K, Karlsen T H, Boberg K M, Thorsby E, Schrupp E, Lie B A, Spurkland A. Primary sclerosing cholangitis is associated with extended HLA-DR3 and HLA-DR6 haplotypes. *J Compil*. 2007; 69:161-9.
14. Ferrara C, Valeri G, Salvolini L, Giovagnoni A. Magnetic resonance cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis in children. *Pediatric Radiol*. 2002; 32: 413-7.
15. Bader TR, Beavers KL, Semelka RC. MR Imaging features of primary sclerosing cholangitis in relationship to clinical severity of disease. *Radiology*. 2003; 226: 675-85.
16. Chi-Liang Chen, Fogel EL, Sherman S, Mc Henry L, Watkins JL, Crofe JM, Gupta S-K, Fitzgerald JF, Lazzell-Pannell L, Schmidt S, Lehamn GA. Diagnosis and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: A large series report. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 445-53.
17. Batres A, Russo P, Mathews M, Piccoli DA, Chuang E, Ruchelli E. Primary sclerosing cholangitis in children: a histologic follow-up study. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; 8: 568-76.
18. Way Seah Lee, Chong Beng Saw, Sazilah Ahmaad Sarji. Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in a child: Diagnostic usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Pediatr Child Health*. 2005; 45: 225-7.
19. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, Wallace A, Gleason Jr. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31: 136-41.
20. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, von Bergman K, Fleming KA, Chapman WA preliminary trial of high dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001; 121: 900-7.
21. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002; 36: 151-6.
22. Rudolph G, Klöters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long -time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19 (6): 487-91.
23. Faust T.W. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Sem Liver Disease*. 2000; 20(4): 481-495.

3.4.10 Hepatitis aguda

M.C. Camarena Grande

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una infección sistémica que afecta sobre todo al hígado. La mayoría de las veces está causada por los conocidos como virus hepatotropos: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD) asociado al VHB, y virus de la hepatitis E (VHE). La incidencia varía en las distintas áreas geográficas, y la clínica y evolución a cronicidad está condicionada por la edad en la que se produce la infección^(1,2). Todos producen un cuadro clínico similar que va de una hepatitis aguda asintomática a una fulminante; el VHB y VHC pueden producir infección crónica con evolución a cirrosis y hepatocarcinoma.

Se han identificado otros agentes asociados a transfusiones: “virus de la hepatitis G” y virus “TT”, pero no causan hepatitis.

Otros virus pueden producir hepatitis como parte de una enfermedad generalizada y el diagnóstico puede sospecharse por manifestaciones típicas no hepáticas. Su curso puede ser atípico o más grave en pacientes inmunodeprimidos. Así, pueden producir hepatitis aguda los virus DNA: parvovirus B19, adenovirus, herpes (herpes simplex 1 y 2, herpes 6, virus varicelazoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) y los virus RNA: enterovirus (Echo y Coxsackie) paramyxovirus (sarampión) togavirus (rubéola) y fuera de nuestro medio flavivirus (fiebre amarilla y dengue), filovirus (virus de Marburg y ebola) arenavirus (fiebre de Lasa).

La hepatitis aguda viral en España está causada sobre todo por los virus de la hepatitis A, B y C. La infección por virus de la hepatitis A es normalmente asintomática en niños y la transmisión es oro-fecal. La mejoría de las condiciones higiénicas en nuestro país han contribuido al control de la infección en España. Con la disminución de casos en la infancia ha aumentado el número de adultos susceptibles a la infección, y en ellos el curso puede ser más grave por lo que podría estar indicada la vacunación universal. El número de casos sintomáticos aumenta con la edad en la hepatitis aguda por virus B, y el 90% de los lactantes infectados tienen un curso crónico. En España la vacunación universal de la hepatitis B ha contribuido a la reducción de la prevalencia y ha disminuido un 80% la incidencia de la infección. La prevalencia de infección por virus de la hepatitis C es baja en niños españoles y ocurre sobre todo en hijos de madres infectadas. La tasa de transmisión vertical del VHC es del 5%.

AGENTES VIRALES (Tabla I)

Virus de la hepatitis A

El VHA pertenece al grupo de los hepatovirus dentro de los picornavirus, es un virus pequeño y esférico de 27 a 32 nm sin cubierta. El virión contiene 4 polipéptidos de la cápside denominados VP1 a VP4 sintetizados a partir de una poliproteína producto de un genoma de 7.500 nucleótidos. Es bastante estable al tratamiento con calor, almacenamiento en frío y condiciones de acidez. Se inactiva con temperaturas superiores a 85°C y con hipoclorito sódico (lejía) al 1:100 y formaldehído. La nucleocápside contiene una molécula lineal de RNA. Hay pocas variaciones genéticas de VHA.

El VHA sólo infecta a humanos y algunos primates. No produce estado de portador, por lo que la infección se mantiene por transmisión de individuos infectados de forma aguda a otros susceptibles. La transmisión se produce persona a persona por vía oro-fecal. El virus ingerido se replica en el intestino delgado, migra al hígado a través de la vena porta y se une mediante un receptor de membrana a los hepatocitos. Luego replica y el virus maduro se excreta a la bilis, eliminándose por las heces al final de la fase de incubación y durante un corto periodo tras el inicio de los síntomas. Las partículas virales se pueden identificar en las heces por microscopía electrónica en la fase prodrómica de la enfermedad, que se correlaciona con el periodo de infectividad máxima (Fig. 1).

Virus de la hepatitis B

El VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus, es un virus DNA. El virión intacto (partícula de Dane) es esférico de 42 nm de diámetro. El VHB tiene una doble cubierta, el componente exterior es el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y el *core* inerte es el antígeno del *core* del VHB (HBcAg). Dentro del *core* está el genoma del VHB, que es una única molécula de DNA parcialmente de doble cadena, la DNA polimerasa, y el antígeno del VHB (HBeAg), derivado de la región precore del gen HBcAg. El genoma del VHB tiene 32 kb y ha sido clonado y secuenciado, codifica proteínas a partir de 4 genes superpuestos : S,C,P y X. El VHB replica en el hígado pero también se encuentra en lugares extrahepáticos, se asocia con hepatitis aguda y crónica y hepatocarcinoma.

En vez de replicar directamente de un molde de DNA, los hepadnavirus cuentan con una transcripción en reverso de una hebra negativa de DNA desde un RNA intermediario

TABLA I. Características de los virus hepatotropos.

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Virus	Picornavirus 27nm, RNA	Hepadnavirus 42nm, DNA	Hepacivirus (flavivirus) 40nm, RNA	Viroide 35nm, RNA	Calcivirus 32nm, RNA nnnnn
Incubación (días)	15-45 Media, 30	30-180 Media, 40-90	15-160 Media, 50	30-180 Media, 60-90	14-60 Media, 40
Transmisión fecal-oral	+++	-	-	-	+++
Percutánea	Poco frecuente	+++	+++	+++	-
Vertical	-	+++	5%	+	-
Sexual	+/-	++	+/-	++	-
Clínica fulminante	0,1%	0,1-1%	No	5-20%	1%
Cronicidad	No	90% neonat 50% lactant 25% < 5años 5-10% > 5a	70-90%	Ligado VHB	No
Profilaxis	IgG, vacuna	HBIG, vacuna	No	Vacuna VHB	No

pregenómico (efectuado por la DNA polimerasa). La hebra positiva de DNA se transcribe desde la hebra negativa de DNA por la DNA polimerasa dependiente de DNA y se convierte en el núcleo del hepatocito en un DNA circular covalentemente cerrado, que sirve como molde para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. Las proteínas virales se trasladan mediante el RNA mensajero, y las proteínas y el genoma se empaquetan en viriones que son secretados por el hepatocito.

El VHB ha sido identificado en los ganglios linfáticos, médula ósea, páncreas linfocitos circulantes y bazo, en estos lugares no produce lesión, pero su presencia en ellos explica la recurrencia de la infección después del trasplante hepático.

Proteínas y partículas virales

En el suero se evidencian tres tipos de partículas del VHB; dos tienen un tamaño de 22 nm y morfología esférica y filamentosa, representan el antígeno de superficie del virus sintetizado en exceso, se encuentran en número 100 a 1.000 veces superior a otras partículas de 42nm y doble cubierta que es el virión intacto de VHB. La concentración de partículas de HBsAg puede alcanzar en suero 500 µg/ml y la del virus, 10 trillones/ml. La proteína de envoltura HBsAg es el producto del gen S del VHB. Se han identificado un número de subdeterminantes del HBsAg; es común el antígeno *a*, además, el HBsAg puede contener uno o varios antígenos específicos de subtipo *d* o *y*, *w* o *r*. Los aislados de VHB se pueden clasificar en al menos 8 subtipos y 7 genotipos (A-G). El genotipo A (subtipo adw) y el D (ayw) predominan en EE.UU. y Europa, mientras que los genotipos B (adw) y C (adr) predominan en Asia. El genotipo B parece asociarse a enfermedad hepática, que progresa más lentamente y desarrollo más tardío de hepatocarcinoma que el C. En España predominan los genotipos D, 48%, A 39,5%, F 4,1% y los B,C y E <1%.

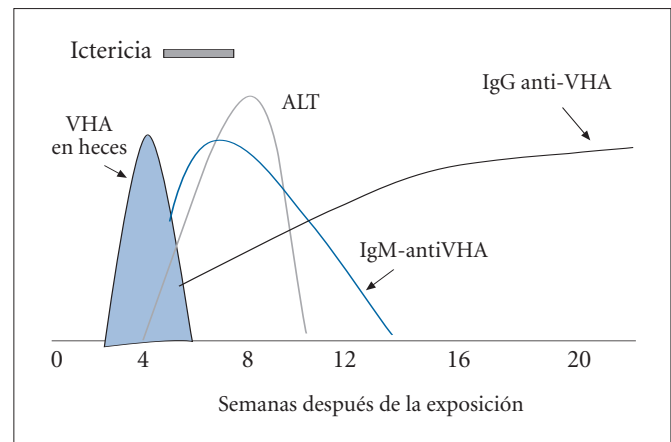


FIGURA 1. Hepatitis A. Curso típico de la infección.

Delante del gen S están los genes pre-S: preS1 y preS2, que incluyen receptores en la superficie del VHB para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de superficie del hepatocito. Dependiendo de donde se inicie la translación, se sintetizan tres productos potenciales de gen HBsAg. La proteína producto del gen S es el HBsAg (proteína principal), el producto de la región S más la preS2 es la proteína mediana, y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la proteína grande. Los viriones completos de 42nm están envueltos por la proteína grande. Las proteínas pre-S y sus respectivos anticuerpos pueden ser detectados en el suero durante la infección por VHB.

El virión intacto de 42nm contiene una partícula nucleocápside *core* de 27nm. Las proteínas de la nucleocápside se codifican por el gen C. El antígeno expresado en la superficie de la nucleocápside *core* se conoce como HBcAg y su correspondiente anticuerpo es el anti-HBc. Un tercer antígeno del VHB es el HBeAg, es una proteína soluble y no particulada de la nucleocápside que es inmunológicamente dis-

tinta del HBcAg, pero es un producto del mismo gen C. El gen C tiene dos codones de iniciación: una región *precore* y otra *core*. Si la translación se inicia en la región *precore* la proteína producto es HBeAg, que tiene un péptido señal que se liga al retículo endoplásmico rugoso y produce su secreción a la circulación. Si la translación comienza en la región *core* la preteína producto es el HBcAg, que no tiene péptido señal y no se secreta, sino que se junta en las partículas de la nucleocápside que se unen e incorporan RNA y contienen DNA del VHB. También se encuentra empaquetada dentro del *core* de la nucleocápside la DNA polimerasa que dirige la replicación y repara el DNA del VHB. Cuando se completa el empaquetado de las proteínas virales, se para la síntesis de la hebra de DNA positiva incompleta. Las partículas HBcAg permanecen en el hepatocito donde son fácilmente detectables por tinción con inmunohistoquímica y se exportan encapsulándose con una envoltura de HBsAg. La proteína de la nucleocápside HbeAg es un marcador fácilmente detectable de replicación del VHB e infectividad relativa.

Así, las madres HBeAg positivas transmiten su infección a los hijos en más del 90% de los casos frente al 10 al 15% de las madres antiHBe positivas.

Durante la hepatitis B aguda el HBeAg aparece transitoriamente, su desaparición indica mejoría clínica y resolución de la infección. La persistencia por más de tres meses en la infección aguda puede predecir el desarrollo de una infección crónica. La presencia de HBeAg durante la infección crónica se asocia a replicación viral, infectividad y daño hepático.

El gen más largo es el de la DNA polimerasa: gen P. Tiene actividad DNA polimerasa dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente de RNA.

El gen X codifica una pequeña proteína no particulada HBxAg que es capaz de transactivar la transcripción de genes virales y celulares, activa las rutas señal de transducción que producen estimulación de la transcripción en reverso del VHB y replicación de DNA del VHB. La actividad de transactivación puede aumentar la transcripción y replicación de otros virus como el HIV.

Marcadores serológicos y virológicos

Después de la infección por VHB el primer marcador virológico detectable en suero es el HBsAg, que precede a los síntomas clínicos y a la elevación de las transaminasas. Se hace indetectable después de 1-2 meses de la aparición de la ictericia y no persiste más de 6 meses, en la infección aguda. Después de su desaparición aparece el anticuerpo frente HBsAg: antiHBs, que permanece detectable indefinidamente. Debido a que el HBcAg está envuelto por el HBsAg, no se detecta en el suero. El antiHBc comienza a detectarse a la 1-2 semanas de la aparición del HBsAg y precede al antiHBs semanas o meses. Ocasionalmente pasan semanas entre la desaparición de HBsAg y la aparición del antiHBs, es el periodo de ventana, en esta situación el antiHBc puede indicar infección por VHB. En algunas personas el antiHBc puede persistir años después de la infección más que el antiHBs. En los primeros 6 meses de infección pre-

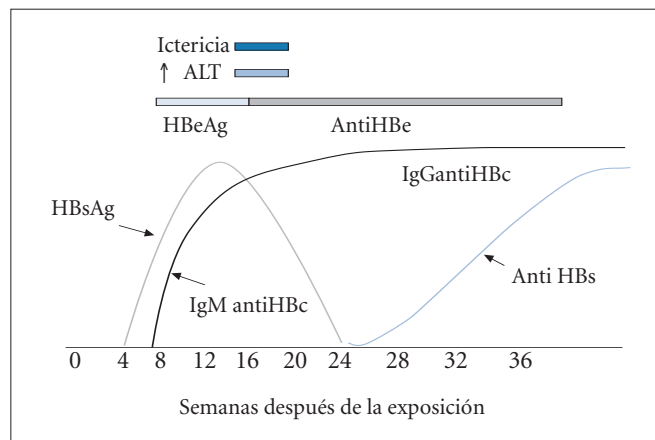


FIGURA 2. Hepatitis B aguda. Curso de la infección.

domina el antiHBc de clase IgM y posteriormente de clase IgG. Infrecuentemente, 1-5% de pacientes con infección aguda por VHB, tienen niveles indetectables de HBsAg y la presencia de IgM antiHBc establece el diagnóstico de infección aguda. Generalmente el antiHBs y antiHBc persiste indefinidamente en las personas que se han recuperado de una infección por VHB.

El antiHBs marca la resolución de la infección y protege de la reinfección por lo que es un anticuerpo protector.

El HBeAg aparece a la vez o poco después que el HBsAg, coincide con altos niveles de replicación viral y refleja la presencia de viriones intactos circulantes y DNA del VHB detectable. Las proteínas preS1 y 2 también se expresan durante los periodos de alta replicación, pero no se determinan de forma rutinaria. En la infección autolimitada el HBeAg desaparece poco después del pico de las transaminasas y se hace detectable el antiHBe coincidiendo con menor infectividad antes de la desaparición del HBsAg (Fig. 2).

Virus de la hepatitis D

El agente delta VHD es un virus RNA defectivo que coinfecta con el VHB y requiere su ayuda para su replicación y expresión. Mide 35-37nm, la nucleocápside expresa el antígeno delta y contiene el genoma viral. El *core* delta se encuentra encapsulado por una envoltura de HBsAg. El genoma es pequeño de 1.700 bases de RNA circular, de cadena simple negativa. El RNA del VHD precisa de la RNA polimerasa II del huésped para su replicación.

El VHD puede infectar a una persona a la vez que el VHB (coinfección) o sobreinfectar a una persona ya infectada con el VHB (sobreinfección). La duración de la infección por VHD está determinada por la de VHB. El antígeno del VHD se expresa primariamente en el núcleo de los hepatocitos y ocasionalmente es detectable en suero. Durante la infección aguda predomina el anti VHD de clase IgM y pueden pasar 30-40 días desde la aparición de los síntomas hasta la detección de antiVHD. Si la infección es autolimitada el antiVHD se detecta a título bajo y de forma transitoria, detectándose raramente tras la eliminación del HBsAg y el antígeno del VHD. En la infección crónica se detecta antiVHD a título

alto de naturaleza IgM e IgG. Durante la replicación del VHD se detecta el antígeno del VHD en el hígado y el RNA del VHD en suero e hígado.

Virus de la hepatitis C

Antes de su identificación fue llamado virus de la hepatitis noA noB. Es un virus RNA con una hebra lineal, simple de RNA de 9.600 nucleótidos es de la familia de los *flaviviridae* y del género *hepacivirus*. El genoma contiene un gran gen de lectura abierta que codifica una poliproteína de 3.000 aminoácidos. El extremo 5' contiene una región no trasladada adyacente a los genes de las proteínas estructurales: la proteína *core* de la nucleocápside y dos glicoproteínas de envoltura: E1 y E2/NS1. La región no trasladada y el gen del *core* están altamente conservadas en los distintos genotipos, pero las proteínas de envoltura están codificadas por la región hipervariable y permiten al virus evadir la respuesta inmune del huésped frente a proteínas accesibles de envoltura. El extremo 3' contiene los genes para las proteínas no estructurales NS. La región NS5 contiene la RNA polimerasa dependiente de RNA a través de la que se replica el virus. El VHC no se integra en el genoma del huésped debido a que no replica mediante un DNA intermediario. Las partículas virales miden 40-60nm. La tasa de replicación es muy elevada y su vida media es 2,7 h.

Se han identificado mediante secuenciación 6 genotipos y subtipos. Los genotipos difieren en su secuencia más del 30%. Existen diferencias en pequeño porcentaje dentro de un mismo genotipo llamadas cuasiespecies. La gran diversidad del VHC por su alta tasa de mutación interfiere con una inmunidad humoral efectiva. La infección por VHC no produce inmunidad permanente frente a la reinfección por el mismo u otro genotipo. Algunos genotipos tienen distribución geográfica diferente y hay diferencias entre el genotipo y la respuesta al tratamiento aunque no entre genotipo y patogenicidad.

El primer ensayo diagnóstico detectaba anticuerpos frente a C100-3, un polipéptido recombinante derivado de la región NS-4 del genoma. En la mayoría de los pacientes aparece 1-3 meses, a veces un año, después del inicio de la hepatitis aguda. Los métodos diagnósticos de segunda generación incorporaron proteínas de la región *core* de la nucleocápside: C22-3, y de la región NS3: C33c, estos ensayos son 20% más sensibles y detectan anti-VHC 30-90 días antes, durante la hepatitis aguda. Un inmunoensayo de 3ª generación que incorpora proteínas de la región NS5 puede detectar antiVHC incluso antes. Posteriormente se desarrollaron test de inmunoblot para aclarar falsos positivos, como en el caso de los pacientes con factor reumatoide, pero estas técnicas han sido suplantadas por la detección del RNA del VHC. El RNA se puede detectar mediante amplificación molecular (PCR) o por amplificación mediada por transcripción (TMA). El RNA de VHC se puede detectar a los pocos días de la exposición ante de la aparición de antiVHC y persiste durante la duración de la infección. El VHC se puede detectar en linfocitos de personas infectadas.

Virus de la hepatitis E

Fue llamado virus de la hepatitis epidémica o de transmisión entérica noA noB. Se localiza sobre todo en India, Asia, África y Centroamérica. Es un virus RNA de 32-34nm no encapsulado con una hebra positiva de 7.600 nucleótidos. Tiene 3 genes, el mayor codifica las proteínas no estructurales que intervienen en la replicación viral. El gen medio codifica la proteína de la nucleocápside y el más pequeño, de función no conocida, codifica proteínas frente a las que aparecen los anticuerpos en el suero humano. Perteneció a los alfavirus. El virus se detecta en la bilis, el hígado y en las heces al final del periodo de incubación; la respuesta inmune frente a antígenos virales es muy precoz en la infección aguda. Se detecta antiVHE de naturaleza IgG e IgM que caen rápidamente después de la infección aguda hasta niveles bajos en 9-12 meses.

PATOGÉNESIS

En circunstancias normales, ninguno de los virus de la hepatitis tiene efecto citopático directo en los hepatocitos. Parece que las manifestaciones clínicas y evolución después del daño agudo están determinadas por la respuesta inmune del huésped.

Hepatitis B

La existencia de personas con infección crónica con histología y función hepática normales, junto a la mayor tendencia a cronicidad en inmunosuprimidos, apoyan el papel de la respuesta inmune celular en la patogénesis del daño hepático. Parece que el HBcAg y probablemente el HBeAg presentados en la membrana del hepatocito junto a antígenos del huésped producen la destrucción de los hepatocitos infectados por las células T citolíticas. La intensidad de la respuesta T y la elaboración de citoquinas antivirales por las células T justificarían la evolución a recuperación o cronicidad de la infección así como del curso de leve a fulminante. Parece que las citoquinas inflamatorias independientes de mecanismos antivirales citopáticos participan en la eliminación precoz del virus, este efecto representa la eliminación de intermediarios de la replicación del VHB en el citoplasma y el DNA viral circular covalentemente cerrado en el núcleo. Sin embargo existen algunos factores dependientes del virus, cuando existe infección por mutante precore y sobreinfección por VHD, con mayor incidencia de fallo hepático. También los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B, con una inmunosupresión potente, pueden desarrollar daño hepático rápidamente progresivo con hepatitis fibrosante colestática que parece debido a un gran acúmulo celular de HBsAg.

Un caso especial de tolerancia inmunológica a las nucleoproteínas de la cápside del VHB lo presentan los hijos infectados de madre HBeAg+ expuestos durante la vida fetal al HBeAg, ya que su pequeño tamaño le permite pasar la placenta, produciendo tolerancia de los linfocitos T a las proteínas de la nucleocápside. Así, cuando se infectan al nacer no se produce la eliminación del virus y la infección puede durar años⁽³⁾.

Hepatitis C

En su patogénesis intervienen el sistema inmune y las citoquinas producidas por las células T. La respuesta inmune al virus puede verse modulada por la infección de las células linfoides por el VHC. Parece que las células T helper CD4 activadas por el virus producen citoquinas que estimulan las células T CD8 citotóxicas; esta respuesta sería mayor en los pacientes que eliminan la infección que en aquellos que desarrollan una infección crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones típicas comunes a todas las hepatitis virales son: infiltración panlobular de células mononucleadas, necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Küpffer y grados variables de colestasis. Se observa regeneración celular con abundantes figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de rosetas o pseudoacini. Las células mononucleares suelen ser linfocitos pequeños, pero puede haber también eosinófilos y ocasionalmente células plasmáticas. El daño celular se presenta como degeneración de hepatocitos y necrosis, balonización celular, degeneración acidófila de hepatocitos formando los llamados cuerpos de Councilman o apoptóticos. En la hepatitis no complicada no se pierde la trama de reticulina.

En la hepatitis C a veces hay poca inflamación, pero existe marcada activación del revestimiento de los sinusoides, agregados linfoides, presencia de esteatosis (más en el genotipo 3) y ocasionalmente lesión biliar. En la hepatitis D ocurre ocasionalmente esteatosis microvacuolar. En la hepatitis E es frecuente la colestasis marcada.

En la hepatitis aguda a veces se evidencia necrosis en puente o confluyente, que no tiene valor pronóstico por lo que no se realiza biopsia hepática de forma rutinaria.

En la hepatitis fulminante y grave se puede realizar biopsia hepática transyugular. En la necrosis hepática masiva (atrofia amarilla) el hígado es pequeño y blando. Hay necrosis masiva de hepatocitos en la mayoría de los lóbulos con colapso de la trama de reticulina.

Mediante inmunohistoquímica y microscopia electrónica se puede evidenciar HBsAg en el citoplasma y membrana de los hepatocitos, el HBcAg predomina en el núcleo pero ocasionalmente se puede ver el citoplasma y la membrana. El antígeno VHD se localiza en el núcleo de los hepatocitos mientras que los antígenos del VHA, VHE y VHC se localizan en el citoplasma.

EPIDEMIOLOGÍA

Hepatitis A

La hepatitis A es una enfermedad común en áreas subdesarrolladas con higiene pobre. En el mundo se producen 10 millones de casos anuales. Existe una correlación directa entre prevalencia de anti-VHA, marcador de exposición a VHA, y *estatus* socioeconómico bajo. Los trópicos son áreas endémicas. Los brotes epidémicos en estas áreas aparecen cada 5-20 años conforme aparece un nuevo segmento de población no inmune. Aparece más frecuentemente al final del otoño e inicio del invierno. Sólo un tercio de los casos de

hepatitis A se refieren en niños, pero probablemente constituyen una proporción mucho mayor debido al curso asintomático en el 80% de los casos en la niñez⁽²⁾.

La hepatitis A es muy contagiosa. En la mayoría de los casos la transmisión se produce por vía orofecal. La transmisión se asocia al hacinamiento, mala higiene personal y sanitaria con contaminación de comida y agua; son factores de riesgo importantes en contacto estrecho con pacientes con hepatitis A (incluyendo el sexual).

En países desarrollados pueden ocurrir brotes epidémicos por contaminación de alimentos (mariscos) y en centros escolares, sobre todo guarderías en que los niños sin control de esfínteres actúan como vectores silentes de la infección. También es común la transmisión intrafamiliar y durante los viajes a países en desarrollo.

La transmisión parenteral del VHA es también posible, aunque poco frecuente, ya que durante el período de incubación hay una breve fase virémica de la 2ª a la 3ª semanas.

España es un país de endemicidad media, la mejoría del nivel socio-sanitario ha producido un cambio epidemiológico: por una parte, ha descendido la incidencia de la infección a 15 casos/100.000 habitantes año y, por otra, aumenta el número de adultos susceptibles, 75% de menores de 35 años, con sólo una prevalencia de infección del 5-10% en menores de 20 años. Actualmente, con el aumento de la inmigración, se producen pequeños brotes escolares al inicio del otoño cuando contagian a sus compañeros los niños que adquieren la hepatitis en verano en los países de sus padres con alta endemicidad (Marruecos, Suramérica) y la desarrollan al volver.

Hepatitis B

Se estima que en el mundo hay más de 450 millones de portadores del VHB. Las áreas de mayor prevalencia de la enfermedad son Asia y África (8%), los países mediterráneos son áreas de endemicidad intermedia con una prevalencia entre el 1 y el 8%. Se considera baja en Norteamérica, países occidentales y Australia, con prevalencia inferior al 1%.

La transmisión percutánea es una fuente importante de transmisión por lo que se la llamó hepatitis sérica. Actualmente, debido al *screening* de donantes, la mayoría de las hepatitis transmitidas por productos sanguíneos no son producidas por VHB. El virus se ha identificado prácticamente en todos los fluidos corporales. Las dos vías no percutáneas con mayor impacto para transmitir la infección son el contacto sexual y la transmisión perinatal. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o de madres que tienen una hepatitis B aguda en el último trimestre de la gestación. La incidencia es superior al 90% en madres HBeAg (+), con evolución a la cronicidad en el 90%, y del 15-20% en situación antiHBe con evolución habitualmente aguda con casos de curso fulminante. Durante el parto se deben evitar exploraciones que comprometan la integridad de la barrera placentaria y evitar puertitas de entrada en el niño como gasometrías o monitorizaciones en la calota. La transmisión se produce en el momento del par-

to por micro roturas en la placenta y contacto del niño con secreciones y sangre. La transmisión no se relaciona con la lactancia materna. La transmisión perinatal es poco frecuente en Norteamérica y Europa Occidental, salvo en el área mediterránea; pero es muy frecuente y es el modo fundamental de transmisión en el Sureste Asiático y en los países en desarrollo. La mayoría de las veces la infección aguda es asintomática en el lactante y en el 90% de los casos se desarrolla infección crónica⁽⁴⁾.

En el África subsahariana, el contacto íntimo entre niños pequeños se considera la clave de la alta frecuencia de la hepatitis B en la población.

En los países occidentales la hepatitis B es una enfermedad de adolescentes y adultos jóvenes cuando se inicia la transmisión sexual, ocupacional o percutánea.

A principios de los años 1980 la prevalencia de portadores crónicos de VHB en España era del 1,5-2%, un patrón epidemiológico de tipo intermedio semejante a otros países del área mediterránea. En esa época un 0,2% de los recién nacidos se convertían en portadores crónicos de VHB por transmisión perinatal (1% de gestantes y de ellas un 6% HBe-Ag+), habiendo otro pico importante de nuevos casos en el grupo etario de 5 a 14 años (34% de los casos) y de 25 a 34 años (25% de los casos).

En España se comenzó la vacunación en recién nacidos y adolescentes en los años 1991-1992, con lo que la prevalencia ha bajado en jóvenes de 15 a 24 años del 9,3% en 1986 a 0,9% en 2001. Y se ha logrado una disminución en la incidencia en el grupo de edad de 12 a 23 años del 80% (de 5/100.000/casos año en 1992 a 1/100.000 en 2000)⁽⁵⁾.

Hepatitis D

En los países mediterráneos se transmite fundamentalmente por contacto estrecho entre personas y es endémica entre infectados por VHB. En áreas no endémicas como EE.UU. y el Norte de Europa, la infección está confinada a personas con transfusiones frecuentes, hemofílicos o adictos a droga parenterales. A escala global la infección por VHD está disminuyendo. En Italia, un área endémica para VHD, el control de la infección por VHB ha producido, a partir de los años 1990, una disminución anual del 1,5%.

Hepatitis C

La infección por VHC afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo y constituye la causa más importante de enfermedad hepática crónica y de carcinoma hepatocelular.

La introducción de los test de 2ª generación para antiVHC ha reducido la frecuencia de hepatitis C transfusional al 1/100.000, y actualmente está disminuyendo con la aplicación de PCR automática en donantes para RNA de VHC.

Además de por transfusión, la hepatitis C se transmite de forma percutánea por inyección de drogas, por exposición ocupacional a sangre contaminada y la incidencia es mayor en unidades de hemodiálisis. El 1,8% de la población general de los países desarrollados tiene anti VHC+. La transmisión sexual y vertical es poco eficaz y se produce sólo en 5%

de los casos. La infección no se transmite por lactancia materna. La transmisión por pinchazo accidental en el trabajador sanitario está en torno al 3%.

Otras formas de adquisición las constituyen los enfermos transfundidos por enfermedades oncológicas y los receptores de trasplantes. Debido a la inmunosupresión en estos pacientes los niveles de antiVHC pueden ser indetectables y se pueden requerir test de RNA para el diagnóstico.

En España la prevalencia es del 1,74% en personas de 25 a 40 años. En la población infantil la prevalencia es baja, del 0,1-0,4%. La vía fundamental de infección es la vertical, excepcionalmente puede atribuirse a transmisión por otro familiar. Se estima que se producen 78-117 casos por año, basados en un modelo teórico de 400.000 nacimientos/año, 0,8-1,2% de mujeres anti-VHC, el 65% virémicas con transmisión al hijo en 3,5%. Favorece la transmisión si se produce distocia de parto y rotura prematura de membranas, pero no la modifica la modalidad de parto vaginal o mediante cesárea. La lactancia materna no aumenta el riesgo de transmisión. Cuando hay asociada infección materna por HIV la transmisión llega al 20% de los casos, si se realiza tratamiento antiretroviral y cesárea el riesgo es similar a madres infectadas sólo por VHC⁽⁶⁾.

Hepatitis E

Este tipo de hepatitis, identificado en India, Asia, África y Centroamérica, se parece a la hepatitis A en su modo de transmisión entérica. Los casos más comúnmente reconocidos ocurren tras contaminación de los aportes de agua como tras las inundaciones del monzón, aunque también ocurren casos esporádicos. A diferencia de otros agentes entéricos el contacto se produce rara vez persona a persona. En países industrializados se origina en aguas contaminadas y se propaga como zoonosis a través de los cerdos. Se han descrito casos esporádicos en países desarrollados importados de áreas endémicas⁽⁷⁾.

CLÍNICA

La hepatitis aguda en niños pequeños suele ser asintomática; en niños mayores tiene un curso clínico similar independientemente de su etiología.

La hepatitis aguda ocurre después de un periodo de incubación variable según el agente causal. La hepatitis A, 15-45 días (media, 4 semanas), las hepatitis B y D, 30 a 180 días (media, 4 a 12 semanas), la hepatitis C, 15 a 160 días (media, 7 semanas) y la hepatitis E 14 a 60 días (media, 5 a 6 semanas).

Se cree que la hepatitis A en niños sólo es sintomática en el 15% de casos.

La hepatitis C vertical cursa de forma asintomática. No habiéndose comunicado casos de hepatitis icterica, el 20% de los niños negativizan el RNA del VHC en los tres primeros años de vida aunque persiste el antiVHC, esto es más frecuente en el genotipo 3 y cifra de ALT>5 veces el valor normal. Por eso el diagnóstico de hepatitis C crónica en niños sólo se debe realizar en aquellos con RNA-VHC+ durante más de 3 años desde el inóculo o con más de 3 años de edad, en el caso de hijos de madre anti-VHC+.

La hepatitis aguda B presenta síntomas en un porcentaje creciente de niños según la edad. En menores de un año ocurren en menos de un 5%, en niños de 1-5 años, en un 5-15%, en mayores de 5 años y en adultos es sintomática en un 33-50%. La aparición de síntomas en la hepatitis B es un factor asociado a mayor posibilidad de curación que el curso asintomático.

Cuando la hepatitis aguda cursa con síntomas, los síntomas prodrómicos son sistémicos y variables. La aparición de la ictericia puede estar precedida 1 ó 2 semanas de anorexia, náuseas y vómitos, astenia, malestar artalgias, mialgias, dolor de cabeza, fotofobia, faringitis. Las náuseas, vómitos y anorexia están frecuentemente asociados a alteraciones del gusto y olfato. En las hepatitis A y E se asocia fiebre (38-39°C) con mayor frecuencia que en la C y la B, excepto cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero mediado por anticuerpos circulantes HBsAg-antiHBs, que producen activación del complemento. Se puede apreciar coluria e hipocolia de uno a cinco días antes que la aparición de la ictericia clínica.

Con la aparición de la ictericia generalmente disminuyen los síntomas prodrómicos, en algunos pacientes es común la pérdida de peso que continúa durante la fase ictericia. El hígado aumenta de tamaño y puede haber dolor en hipocóndrio derecho; 10-20% de los pacientes tienen esplenomegalia y adenopatías cervicales. Raramente aparecen *spiders* durante la fase ictericia que desaparecen durante la convalecencia. Durante la fase de recuperación desaparecen los síntomas aunque puede persistir hepatomegalia. La duración de la fase post ictericia es de 2 a 12 semanas y es más prolongada en la hepatitis C y B. La recuperación completa clínica y bioquímica sucede en 1-2 meses en todos los casos de hepatitis A y E y en 3-4 meses tras la aparición de la ictericia en tres cuartos de pacientes con hepatitis B y C no complicadas. En el resto se puede retrasar la recuperación bioquímica.

En los casos de hepatitis A, en un pequeño grupo de pacientes se puede producir colestasis prolongada con fiebre prurito e ictericia o un curso bifásico con recaída, en ellos la IgM de VHA persiste a título bajo 12-14 meses.

Los niños con hepatitis B pueden presentar infrecuentemente una hepatitis anictérica con un *rash* papular no pruriginoso en la cara, nalgas y miembros con linfadenopatía que se conoce como acrodermatitis popular infantil síndrome de Gianotti-Crosti.

La duración de la infección por VHD esta condicionada a la de VHB. Cuando ocurre coinfección aguda la clínica y bioquímica pueden ser indistinguibles del virus B solo, aunque ocasionalmente es más grave. Si ocurre superinfección por VHD en un paciente con hepatitis crónica por VHB, se comporta como una exacerbación clínica o un episodio que semeja una hepatitis aguda viral en un paciente con hepatitis crónica B y a menudo lleva a deterioro clínico.

De forma excepcional, en las hepatitis agudas se puede presentar pancreatitis, miocarditis, anemia aplásica, mielitis transversa y neuropatía periférica.

LABORATORIO

El diagnóstico de hepatitis A, B, D y E se realiza por serología, en la hepatitis C son necesarias las técnicas de PCR.

La elevación de aminotransferasas se inicia en la fase prodrómica de la hepatitis antes del aumento de la bilirrubina, con un pico de 400-4.000 IU, o incluso mayor, que se alcanza cuando aparece la ictericia y disminuye progresivamente durante la fase de recuperación. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en los datos clínicos y en la elevación de aminotransferasas. Cuando aparece la ictericia la bilirrubina sérica alcanza niveles de 5-20 mg/dl. La bilirrubina puede continuar subiendo a pesar del descenso de transaminasas. Niveles persistentes de bilirrubina superiores a 20 mg/dl suelen asociarse con enfermedad grave. De forma transitoria se observan neutropenia y linfopenia seguidas de linfocitosis relativa. Son frecuentes los linfocitos atípicos durante la fase aguda. Es muy importante determinar el tiempo de protrombina. La prolongación del mismo puede reflejar un defecto grave de síntesis hepática, expresivo de necrosis hepatocitaria extensa e indicar peor pronóstico. Los vómitos prolongados, inadecuada ingesta de carbohidratos y reservas deficientes de glucógeno hepático pueden producir hipoglucemia observada a veces en pacientes con hepatitis grave. La fosfatasa alcalina está normal o ligeramente elevada. Es común una ligera elevación de gammaglobulinas. La IgG e IgM se encuentran elevadas en un tercio de pacientes con hepatitis aguda viral, pero la elevación de IgM es más característica de hepatitis A. Durante la fase aguda de la hepatitis viral se pueden detectar anticuerpos antimúsculo liso, anti nucleares y factor reumatoide y anticuerpos heterófilos a título bajo.

El diagnóstico de hepatitis A se basa en la detección de IgM antiVHA. El factor reumatoide puede originar falsos positivos de este test. El RNA del virus se puede detectar en suero y heces durante la infección aguda mediante amplificación, sin embargo estos métodos sofisticados no se usan en la clínica práctica. La IgM frente a VHA se presenta en suero en la primera semana y desaparece en 3-6 meses por lo que su presencia sugiere una infección reciente. La IgG frente a VHA aparece una semana después, aumenta a los 2-3 meses y persiste indefinidamente. La presencia de IgG anti-VHA en suero confiere inmunidad e indica infección previa.

El diagnóstico de hepatitis VHB se hace por determinación de HBsAg en suero, infrecuentemente los niveles de éste son bajos y el diagnóstico se realiza mediante IgM antiHBc. El HBeAg es un indicador de infectividad relativa y está invariablemente presente en la fase precoz de la hepatitis B aguda, la negativización un mes después del comienzo de los síntomas se relaciona con curación. En pacientes HBsAg positivos de duración desconocida la determinación de IgM antiHBc puede distinguir entre infección aguda y reciente o crónica. La IgM antiHBc puede ser positiva en pacientes con factor reumatoide. La curación se establece cuando se negativiza el HBsAg. La determinación de DNA de VHB no muestra utilidad en el control de la hepatitis B aguda. El DNA de VHB en suero indica replicación del virus al igual que el HBeAg, pero es más sensible y cuantitativo que este últi-

mo. Las técnicas de hibridación tienen una sensibilidad de 10^5 - 10^6 viriones/ml, un umbral por debajo del que la infectividad y daño hepático son limitados y el HBeAg es generalmente indetectable. Las técnicas de amplificación, PCR, pueden detectar 100-1.000 viriones/ml.

En el diagnóstico de la hepatitis C, cuando se emplean técnicas de detección de antiC de inmunoensayo de 2ª y 3ª generaciones, que detectan anticuerpos no estructurales y de la nucleocápside, pueden ser positivas en la fase inicial de elevación de transaminasas. Este anticuerpo puede no ser detectable en el 5-10% de los pacientes con hepatitis aguda. Puede ser positivo en pacientes con factor reumatoide. Se puede realizar un ensayo de inmunoblot recombinante (RIBA) de confirmación, para establecer las proteínas específicas a que se dirige el antiC. Las determinaciones de RNA de VHC han suplantado a los test confirmatorios de RIBA. La determinación de RNA de virus C es el método más sensible para el diagnóstico de infección por VHC; aparece antes que el antiC y antes de la elevación de transaminasas, su sensibilidad es de 100 UI/ml. La carga viral no es un marcador fiable de la gravedad de la enfermedad o el pronóstico pero, al igual que el genotipo, es predictor de respuesta al tratamiento.

La presencia de infección por VHD se confirma por la detección de VHDag intrahepático o, de forma más práctica, por seroconversión antiVHD. El VHDag circulante indica infección aguda pero se detecta brevemente. La aparición de antiVHD puede retrasarse 30-40 días desde la aparición de la hepatitis aguda. El RNA de VHD determina la replicación del virus pero no está disponible de forma rutinaria.

El diagnóstico de infección por VHE se realiza mediante serología. Existen 4 genotipos principales y un serotipo.

PRONÓSTICO

La complicación más temida de la hepatitis aguda viral es la hepatitis fulminante necrosis hepática masiva, con mortalidad superior al 80%, pero los pacientes que sobreviven pueden tener una recuperación completa. En estos casos puede estar indicado el trasplante hepático. Sugiere una mala evolución la presencia de encefalopatía, tiempo de protrombina alargado, hipoglucemia, hipoalbuminemia y cifras de bilirrubina muy elevadas por lo que deben ser ingresados los pacientes, que presenten estos criterios.

En la hepatitis A se produce fallo hepático en el 0,1% de casos (1% en los casos que cursan de forma sintomática), sucede con mayor frecuencia en personas mayores y con hepatopatía previa.

La hepatitis E produce fallo hepático en 1-2% y aumenta hasta el 20% en mujeres embarazadas.

En la hepatitis C es excepcional la evolución a fallo hepático.

La hepatitis B produce fallo hepático en el 0,1% (1% de las que cursan con ictericia). El riesgo es más elevado cuando existe hepatopatía previa o coinfección delta, pudiendo alcanzar el 5% en este caso.

Las hepatitis A y E agudas no evolucionan a cronicidad.

La hepatitis C evoluciona a infección crónica en el 85-90% de casos. La ictericia en la fase aguda y una baja carga viral se correlacionan con el aclaramiento del VHC.

La infección por VHB en el niño mayor es aguda en el 95% de ocasiones, siendo más frecuente la evolución a cronicidad en los casos de presentación anictérica. Sin embargo en los casos de transmisión vertical evoluciona a cronicidad en el 90%, 50% si se adquiere en el periodo de lactante y 30% en menores de 3 años.

TRATAMIENTO (Fig. 3)

En la mayoría de los casos de hepatitis aguda viral no es necesario el tratamiento general. No es preciso el reposo en cama para la recuperación, pero algunos niños con astenia importante se encuentran mejor restringiendo su actividad física. Es aconsejable una dieta elevada en calorías y no muy grasa para evitar la sensación de plenitud. El ingreso para administración de líquidos intravenosos puede estar indicado si existe un cuadro de vómitos importante. Se debe evitar medicación que precise ser metabolizada en el hígado o sea hepatotóxica. Si es muy llamativo el prurito se puede utilizar resinoesteramina.

En niños sanos la hepatitis B aguda cura en el 99,9% de casos por lo que no está indicado el tratamiento. En un estudio reciente en adultos se ha estudiado la eficacia del tratamiento con lamivudina durante tres meses (100 mg/día) en pacientes con hepatitis aguda B comparada con placebo. El estudio se realizó en pacientes que tenían bilirrubina sérica mayor de 5 mg/dL; se consideró que la hepatitis aguda B era grave cuando cumplía 2 de los 3 criterios: encefalopatía hepática, bilirrubina sérica mayor de 10mg/dL y *ratio* internacional normalizada (INR) mayor o igual de 1,6. Aunque se obtuvo una mayor disminución de los niveles de DNA viral en la semana cuarta en los pacientes tratados con lamivudina, los niveles posteriores de DNA fueron similares. La mejoría de bilirrubina, transaminasas y coagulación fue similar en los dos grupos. La pérdida de HBsAg al año fue de 93,5% en los pacientes que recibieron lamivudina y del 96,7% de los que recibieron placebo. Al año habían desarrollado antiHBs 67,7% de los tratados con lamivudina frente al 85% de los tratados con placebo. El estudio concluye que la lamivudina no causa mejoría clínica ni bioquímica en los pacientes con hepatitis aguda por VHB⁽⁸⁾.

En la hepatitis C la progresión a cronicidad es la regla por lo que se han realizado pequeños ensayos clínicos de tratamiento en la fase aguda en adultos. El tratamiento se debe iniciar entre la 8ª y 12ª semana del diagnóstico, si no se ha resuelto espontáneamente la infección, con interferón pegilado semanal a dosis de 1,5 µg/kg durante 12 semanas en los casos de genotipo 2 y 3 y 24 semanas en los genotipos 1º y 4º, la respuesta es del 91%. En los pacientes con genotipo 1º y alta carga viral mejora la tasa de respuesta sostenida, cuando se inicia el tratamiento en la semana 8ª frente a la 12ª^(9,10). Este tipo de tratamiento estaría indicado en el niño mayor tras adquisición parenteral de la hepatitis C. Cuando la transmisión es vertical en el recién nacido no está justificado un tratamiento agresivo ya que un 20% de niños eliminarán la infec-

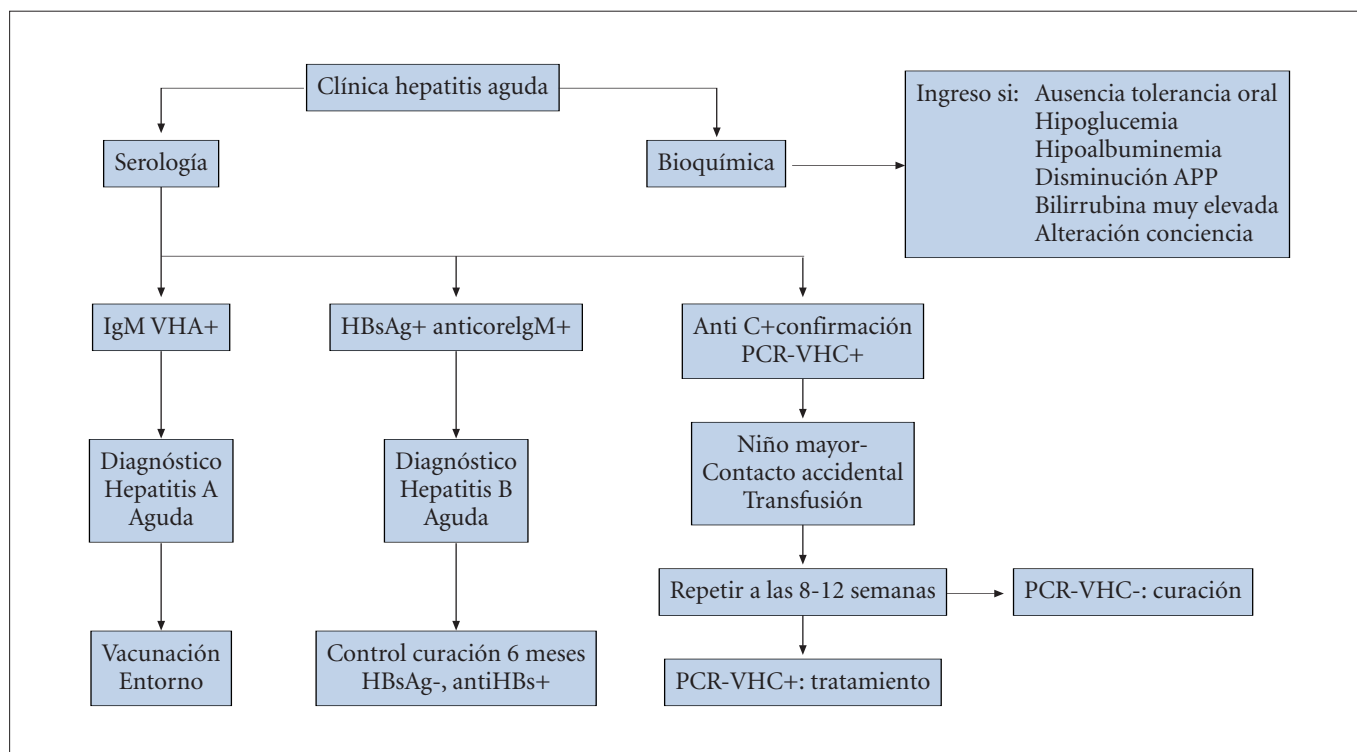


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico-tratamiento de la hepatitis aguda.

ción espontáneamente en los 3 primeros años de vida, por lo que hay que esperar para ver si la infección se hace crónica⁽⁶⁾.

PROFILAXIS Hepatitis A

Todos los preparados de IgG tienen concentraciones suficientes de antiVHA para ser protectores. Se debe hacer profilaxis post exposición a los miembros de la familia, contactos sexuales y en instituciones de las personas con hepatitis A. La dosis es la dosis es 0,02 ml/kg de peso. La vacunación precoz se ha mostrado igualmente eficaz tras la exposición.

Se han obtenido vacunas seguras y eficaces mediante inactivación con formalina de cepas de VHA atenuadas en cultivo celular. Se pueden administrar a partir de los 2 años y son eficaces a las 4 semanas de su inoculación. Es la profilaxis más eficaz. Producen protección duradera por tiempo superior a 25 años. La pauta de vacunación son dos dosis de 720 UI (de 2 a 18 años) y 1.440 UI en mayores de 18 años, separadas por 6-12 meses.

La vacuna no estaría indicada en países con alta endemicidad de la infección ya que en ellos la infección ocurre precozmente en la infancia, de forma habitualmente asintomática y leve. En países desarrollados, con baja prevalencia de la infección, ésta se adquiere en una edad posterior y cursa con más síntomas.

En España el Ministerio de Sanidad aconseja la vacunación de los siguientes grupos de riesgo: viajeros a zonas de riesgo, varones homosexuales promiscuos, adictos a drogas parenterales, hemofílicos, familiares o cuidadores en contacto directo con pacientes con hepatitis A, trabajadores en con-

tacto con aguas residuales y personal de guarderías infantiles. Esta política sólo ha disminuido un 16% la prevalencia de la infección.

En España, debido al aumento de adultos susceptibles, que pueden tener un curso más grave, sería aconsejable la vacunación universal en la infancia. Esta medida se está realizando desde 1998 en preadolescentes en Cataluña, produciendo una disminución de incidencia del 80%⁽¹¹⁾.

Hepatitis B

La primera vacuna se introdujo en 1982 preparada de partículas esféricas de 22nm de HBsAg obtenido del plasma de portadores "sanos" del VHB. En 1987 se obtuvo una vacuna por ingeniería genética compuesta por partículas no glicosiladas de HBsAg. Su eficacia es del 95%. La pauta son tres dosis intramusculares en deltoides 0, 1 y 6 meses, de 10 µg en < 15 años y 20 µg en > 15 años para la vacuna Engerix B de GlaxoSmithKline, y 5 µg en < 15 años y 10 µg en > 15 años para la vacuna Vaxpro de Aventis Pasteur MSD. La estrategia inicial de vacunar sólo al personal de riesgo no fue efectiva, por lo que se recomendó la vacunación universal en el primer año de vida y a los 14 años para aquellos no vacunados al nacimiento⁽⁵⁾. En lugares hiperendémicos, como Asia, se ha visto, con la vacunación universal en niños, una marcada disminución a 10-15 años en la incidencia de hepatitis B y sus complicaciones.

En los niños nacidos de madre HBsAg(+) se debe administrar una dosis de 0,5 ml (equivalente a 100 U) de gammaglobulina hiperinmune frente a VHB e iniciar la vacunación en las primeras 12 horas de vida, (deben administrarse en

lugares separados). En niños no vacunados con exposición de riesgo (pinchazo con agujas) se debe administrar gammaglobulina hiperinmune (0,06 ml/kg) seguido de vacunación. La protección es del 70-92% en madres HBeAg+ y 99-100% en madres antiHBe+.

La revacunación no está indicada salvo en inmunodeprimidos que han perdido el anti HBs, o en personas inmunocompetentes con contacto reiterado con HBsAg que han perdido anticuerpos detectables.

La infección por VHD se previene con la vacunación de VHB.

Hepatitis C

Los anticuerpos antiC no son bloqueantes del virus por lo que la IgG no es eficaz. El desarrollo de vacunas está limitado por la heterogenicidad del virus (genotipos, cuasiespecies) y la rápida evasión del virus a anticuerpos neutralizantes por su rapidez para mutar.

La prevención de la hepatitis C incluye cambios de comportamiento para limitar la exposición al virus.

Los niños nacidos de madres con hepatitis C deben ser controlados para descartar transmisión vertical de la infección. No está indicada la retirada de la lactancia materna.

Hepatitis E

Se ha terminado con éxito un ensayo clínico en fase 2 con una vacuna frente al virus de la hepatitis E⁽¹²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yagzigi NA, Balistreri W. Acute and chronic viral hepatitis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.365-428.
2. Quak SH, Sibal A, Chang MH. Liver disease in developing world. En: Kelly DA editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2004. p.421-438.
3. Hierro L. Hepatitis B en niños y gestantes. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(Supl 2): 72-75.
4. Jara P. Hepatitis B. Desarrollo y evolución desde la infancia hasta la edad adulta. Madrid: Momento Médico Iberoamericana SL, 2005.
5. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after 12 years of a mass hepatitis B vaccination programme of pre-adolescents in the schools of Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005; 23: 2181-4.
6. Jara P. Hepatitis C: tratamiento en niños y gestantes. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29 (Supl 2): 150-3.
7. Purcell RH, Emerson SV. Hepatitis E: An emergin awareness of and old disease. *J Hepatol*. 2008; 48(3): 494-503.
8. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 47: 97-101.
9. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology*. 2006; 43: 923-31.
10. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Tawil A, Califa KE et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006; 130: 632-8.
11. Navas E, Salleras L, Gisbert R et al. Efficiency of the incorporation of the hepatitis A vaccine as a combined A+B vaccine to the hepatitis B vaccination programme of preadolescents in schools. *Vaccine*. 2005; 23: 2185-9.
12. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: Molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol*. 2008; 80(4): 646-58.

3.4.11 Hepatitis crónica por VHB

P. Jara, L. Hierro

CONCEPTO

La hepatitis crónica B es una inflamación hepática continuada asociada a la infección crónica por el VHB. La inflamación es evidente por la elevación de la cifra de aminotransferasas, o por la observación en la biopsia hepática de un infiltrado linfocitario portal-periportal y necrosis hepatocitaria focal. El proceso de inflamación crónica puede determinar cirrosis y hepatocarcinoma.

ETIOLOGÍA

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *hepadnaviridae*. Está compuesto por un genoma de DNA de doble cadena circular de 3,2 kb, una enzima necesario para su ciclo replicativo (DNA-polimerasa), una cápside o *core* (compuesta por HBcAg) y una envoltura externa con glicoproteínas “de superficie” HBsAg, Pre-S1 y Pre-S2. Los genes en el DNA viral son P (codifica DNA-polimerasa), S (codifica las proteínas de envoltura), C (codifica HBcAg y HBeAg), y X (transactivador de la replicación).

La entrada del VHB por erosiones de la piel y mucosas es seguida de un proceso de replicación viral en el hígado. En el citoplasma hepatocitario el virus se libera de la envoltura, y la cápside con DNA-VHB pasa al núcleo. En el núcleo hay transcripción del DNA-VHB a 4 RNA mensajeros, que pasan al citoplasma hepatocitario. Uno de ellos resulta de la transcripción de toda la longitud de la hebra de DNA-VHB, es “pregenómico”; en el citoplasma será rodeado por una nueva cápside, junto con la DNA polimerasa viral. La DNA-polimerasa actúa como una DNA polimerasa-RNA dependiente o retrotranscriptasa y permite la transcripción del RNA pregenómico a DNA-VHB. Los otros 3 RNA mensajeros son traducidos a las proteínas estructurales del virus (S, PreS, *core*) y DNApolimerasa. Hay una producción en exceso de proteínas de envoltura (HBsAg) y de una proteína no estructural (HBeAg), que pasan a la circulación. Las partículas de HBsAg en suero superan en 1.000 a 10.000 veces las de viriones.

Fisiopatología

La infección ocasiona la expresión de proteínas virales modificadas, en la membrana hepatocitaria y en las células presentadoras de antígeno. Esos péptidos asociados a moléculas de HLA son reconocidos por el sistema inmune, desencadenando unas respuestas celular y humoral. El virus no causa daño directo al hepatocito. El control de la infección necesita de una apropiada respuesta inmunológica, que origina destrucción de los hepatocitos que albergan el virus e

impide la infección de nuevas células. Además, la producción de interferón y factor de necrosis tumoral pueden reducir la replicación viral por mecanismos que no producen lisis hepatocitaria⁽¹⁾.

El proceso de infección crónica por el VHB indica una respuesta inmunológica inadecuada, que impide la resolución de la infección. La respuesta es insuficiente, con modificaciones a lo largo del tiempo, y causa una inflamación hepática continuada.

Los mecanismos que subyacen en el sujeto y que impiden una correcta respuesta de eliminación de la infección no se conocen. Se invocan la inmadurez inmunológica (en la infección neonatal o del lactante pequeño), una falta de producción de interferón en la fase inmediata a la infección, un efecto debido a la exposición intraútero a HBeAg (que pasa la placenta) que induciría la tolerancia por su parecido al HBcAg, y un mecanismo viral, a través de la alta concentración de partículas HBsAg y HBeAg que se liberan a la circulación.

El principal factor asociado a la evolución crónica de la infección por VHB es la edad en el momento de la infección. La tasa de cronicidad es de 1-5% en adultos y adolescentes, 25-30% en niños de 1-5 años, y mayor del 90% en neonatos (nacidos de madre HBeAg+). Otros factores son: el sexo (la proporción de varones es 60-80% en las series de pacientes con hepatitis crónica B), los estados de inmunodepresión (tratamiento con esteroides), el síndrome de Down y la coexistencia de manifestaciones extrahepáticas de la infección VHB (síndrome nefrótico, acrodermatitis papulosa).

La evolución a cronicidad es excepcional o nula en los pacientes que presentan síntomas clásicos de hepatitis con ictericia. Con la excepción de los neonatos que se infectaron en el momento perinatal, los sujetos vacunados de hepatitis B que se exponen a la infección no desarrollan hepatitis crónica.

DIAGNÓSTICO

Serológico

El diagnóstico de infección por VHB se basa en la detección de HBsAg en suero (por técnicas de ELISA o RIA). Es un método muy sensible y específico que indica infección VHB presente en ese momento. Define la infección crónica por VHB, la demostración de HBsAg + en suero por un período superior a 6 meses. Una vez detectado el HBsAg+, otros parámetros ayudan a conocer la fase de la enfermedad, como son HBeAg (su positividad se asocia a alta replicación viral),

y los anticuerpos antiHBc y antiHBe. Todos los infectados desarrollan antiHBc. El anticuerpo antiHBe aparece en la evolución de la infección poco tiempo después de la negativización de HBeAg.

La cuantificación de DNA-VHB en suero se realiza por técnicas de hibridación (límite inferior de detección de 10^5 copias/ml) o PCR (sensibilidad de 10^2 copias/ml). Esas técnicas comprueban la presencia de viriones completos en la circulación y permiten monitorizar la evolución de la actividad de la replicación viral en el tiempo.

Genotipo viral

Hay 8 genotipos de VHB, denominados por letras (A - H), distintos entre sí en más del 8% de la secuencia del genoma. La distribución depende del área geográfica. En China son B y C, en Europa central, A, en países mediterráneos e India, D, en África subsahariana, E, en Brasil, F. En España se observan A y D. Se han descrito diferencias pronósticas en China, existe mejor evolución en la hepatitis crónica genotipo B que la causada por genotipo C: los pacientes genotipo B tienen una fase HBeAg+ menos duradera y menor incidencia de cirrosis. La infección por genotipo A tiene una tasa menor de evolución a hepatitis crónica progresiva tras la seroconversión antiHBe, que el resto de los genotipos.

Histología

Los componentes de lesión valorados en la biopsia son: 1) la inflamación o grado; y 2) la fibrosis o evolución. Para la comparación de biopsias sucesivas, o en estudios de poblaciones de pacientes, suelen aplicarse *scores* (Knodell, Ishak, Scheuer), que miden la intensidad de los siguientes aspectos: 1) la inflamación dentro del espacio porta; 2) la necrosis en el lobulillo hepatocitario; 3) la inflamación periportal; y 4) la fibrosis⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo hay 350 millones de individuos con infección crónica por VHB. Las áreas de máxima prevalencia (superior a 8% de la población general) son China, India, Sudeste asiático y África subsahariana. La transmisión del virus sucede por vía vertical, lactancia materna, convivencia, relación sexual, ocupacional, exposición parenteral y transfusional. La elevada tasa de portadores en algunos países se explica por un predominio de la infección en recién nacidos y niños pequeños, por transmisión vertical y convivencia con portadores. La edad precoz de la infección determina una evolución crónica y el mantenimiento de una tasa alta de portadores en la población general. El 40-50% de los adultos portadores en esas áreas corresponden a infecciones en la infancia. En países de prevalencia intermedia (2-8% son portadores), como el área mediterránea, la transmisión sexual es predominante, la frecuencia de la enfermedad es baja en niños (adquirida por convivencia con portadores) y aumenta a partir de la adolescencia.

La prevalencia de hepatitis B en niños ha cambiado profundamente desde la implantación de la vacuna universal en la infancia^(3,4). Es excepcional que padezcan hepatitis B los

niños nacidos en países de prevalencia baja o intermedia en los que hay buena implementación de la vacuna. En algunos países de alta prevalencia, como Taiwan, se ha logrado mediante la vacuna que la tasa de portadores HBsAg disminuya desde el 10% original al 1%. Sin embargo, la hepatitis B sigue siendo prevalente en niños en áreas amplias de África, Asia y Europa del Este, por las dificultades económicas para implantar la profilaxis o una insuficiente red sanitaria que permita aplicarla a toda la población.

El fracaso vacunal en niños nacidos de madres portadoras, la emigración de familias y la adopción de niños que proceden de países con alta o moderada prevalencia de portadores, hacen que en países con buena cobertura vacunal sigan presentando casos de niños con hepatitis crónica B.

Recomendaciones para la erradicación de la hepatitis B: vacuna universal y profilaxis específica en hijos de portadoras

En 1995 la OMS recomendó que la vacuna de hepatitis B fuera integrada en los programas de inmunización infantil de todos los países. En 2006, según datos de la OMS, se aplicaba en 164 países, pero la cobertura global era del 60% de los niños oscilando entre un 89% en América, 49% en África y 28% en el Sudeste asiático. La vacunación universal a niños españoles comenzó a principios de los 1990.

Además de los programas de vacunación universal, es necesario realizar una profilaxis especial en los recién nacidos de madre portadora. El parto es el momento principal de transmisión del virus, puesto que solamente un 2,4% de niños (en el caso de madre HBeAg+) tienen infección intraútero. Los programas de cribado de HBsAg en el embarazo permiten detectar a los niños con riesgo, que precisan complementar la vacunación con una profilaxis postexposición empleando globulina antiHBs. Si no se efectúa profilaxis hay transmisión vertical en el 90% de los niños cuya madre tiene HBeAg+ y en el 20% de los nacidos de madres portadoras HBeAg (-). La administración de globulina antiHBs (0,5 ml) y la primera vacuna, en las primeras 24 horas de vida, reducen la tasa de infección a 8-30% (madre HBeAg+) y 0-1% (madre HBeAg). La alta carga viral de la madre es el principal factor asociado al fracaso de la profilaxis⁽⁵⁾. El tratamiento de las madres, con el fin de reducir la carga viral en el momento del parto, no ha sido estudiado de manera suficiente como para ser recomendado. En madres HBeAg+ con DNA-VHB elevado se ha probado el empleo de lamivudina⁽⁶⁾. Administrada (100 mg diariamente) a partir de la semana 34ª de gestación, la tasa de transmisión a los hijos (a los que se les aplicó globulina y vacuna) fue del 18%, frente al 39% en un grupo tratado con placebo⁽⁷⁾.

FASES DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

Los infectados crónicos por VHB muestran a lo largo de su vida diferentes estados o fases.

1. **Fase de alta replicación.** Se define por la presencia de HBeAg y una alta carga viral manifiesta por un DNA-VHB detectable por hibridación, o por PCR en concentración 10^5 copias/ml, habitualmente en cifras superiores a 10^8

copias/ml. En esta fase el paciente puede mostrar transaminasas normales durante años, un patrón típico de la infección vertical y atribuible a una falta de respuesta inmunológica frente al virus o “inmunotolerancia”. Desde la primera observación del paciente, o tras una fase previa de inmunotolerancia, hay elevación de transaminasas de diferente grado (1,5 a 5 veces el valor normal) que será mantenida hasta el cambio de fase.

2. **Fase de inmunoeliminación** definida por el descenso de la carga viral, que precede a la negativización de HBeAg (“*aclaramiento de HBeAg*”) y aparición de antiHBe (“*seroconversión*”). La cifra de aminotransferasas aumenta en relación a las previas en el paciente, ocasionalmente son semejantes a un proceso agudo (ALT 500-1.000 U/L).
3. **Fase de baja replicación**, definida por la negatividad de HBeAg, positividad de antiHBe y detección de DNA-VHB en sangre solamente por técnicas de PCR y con cifras inferiores a 10^5 copias/ml, siendo el DNA-VHB indetectable en las técnicas de hibridación. La cifra de aminotransferasas se normaliza simultáneamente a la aparición de antiHBe o en un plazo rara vez superior a 12 meses.

Evolución tras la seroconversión antiHBe

Pueden suceder diferentes modalidades evolutivas:

- **Portador asintomático:** es un sujeto que mantiene HBsAg+, un bajo nivel de DNA-VHB, con ALT normal continuada y menos de 4 puntos en el índice de inflamación total de la biopsia (si se realiza). No es una fase definitiva en todos los sujetos.
- **Eliminación de HBsAg:** ocurre en un 0,5-1% anual de portadores asintomáticos e indica la resolución de la infección crónica, aunque el individuo puede tener lesiones del hígado leves o graves como consecuencia del proceso de infección crónica que antecedió a la eliminación del virus.
- **Seroconversión a HBeAg+:** reaparición del marcador HBeAg+ y de la inflamación funcional e histológica, puede ser espontánea en un portador previo, o desencadenada por enfermedades o fármacos que inducen inmunodepresión.
- **Hepatitis crónica HBeAg negativa:** es un estado de disfunción hepática crónica asociado a DNA-VHB elevado ($>10^{4-5}$ copias/ml continuo o intermitente) en pacientes que tienen antiHBe positivo y HBeAg negativo⁽⁸⁾. Puede ocurrir desde que el paciente tiene la seroconversión, o aparecer tras una fase previa como “portador inactivo”. El virus VHB tiene mutación en la región pre-C del gen C, la más común es A1896G. Ese cambio causa un codón *stop* que no permite la transcripción completa del gen C, necesaria para la síntesis de HBeAg. El virus puede adquirir en los pacientes con “hepatitis crónica HBeAg negativa” un nivel replicativo mayor porque es indemne a la presión inmunológica dirigida contra el HBeAg.
- **Hepatocarcinoma.** Existe la posibilidad de hepatocarcinoma debido a la regeneración continuada en el contexto de inflamación, o por la integración de parte del genoma del virus B en el genoma hepatocitario, a lo largo de la vida.

CARACTERÍSTICAS DE LA HEPATITIS CRÓNICA B EN NIÑOS

Detección

El inicio de la infección por VHB es subclínico o con síntomas inespecíficos transitorios en los pacientes que tienen evolución a hepatitis crónica B. Los pacientes que tienen ictericia o síntomas sugerentes de hepatitis aguda en el inicio de la infección excepcionalmente desarrollan infección crónica.

La hepatitis crónica B generalmente no produce síntomas. El contexto de la detección es su búsqueda específica en niños con elevación de aminotransferasas o por factores de riesgo como la convivencia con un portador crónica o procedencia de un país con endemidad alta. Excepcionalmente la infección crónica por VHB puede detectarse por manifestaciones extrahepáticas como síndrome nefrótico o acrodermatitis papulosa.

Influencia de la vía de infección en el curso natural

La historia natural de la hepatitis crónica B adquirida en la infancia se ha valorado a partir de datos limitados que provienen de diferentes áreas geográficas. Las diferencias entre áreas implican diferentes genotipos del VHB pero, sobre todo, diferentes mecanismos predominantes de transmisión del virus que probablemente son más determinantes de las características clínicas.

En Taiwan, y en cohortes de niños de origen chino que viven en otros países, se describe un patrón peculiar propio de la adquisición perinatal del VHB a partir de madres en fase HBeAg+. Durante el embarazo la placenta permite el paso de HBeAg y su similitud antigénica con la proteína del *core* puede ser la explicación de una respuesta inmune “tolerante” si el niño adquiere la infección en el momento del parto. Típicamente el niño infectado muestra transaminasas normales durante años o décadas, la tasa de seroconversión antiHBe es inferior al 2% anual, la duración media estimada de la fase HBeAg+ es de 25 años⁽⁹⁾. La repercusión de la infección crónica se manifestará en la vida adulta, cuando ocurre el reconocimiento inmune y la lesión hepática. En este modelo de infección, el hepatocarcinoma puede observarse en pacientes sin cirrosis, pero es rara la aparición en la edad pediátrica (0,01%).

Otras series de niños con infección perinatal tienen un comportamiento diferente, debido a que presentan disfunción hepática en la fase HBeAg infantil. En Japón, la seroconversión acumulada hasta la edad de 15 a 27 años fue del 50%, y hubo HCC en el 4%⁽¹⁰⁾.

En los países mediterráneos, incluyendo España, la transmisión horizontal es la vía de infección más frecuente en los niños. Los niños tienen elevación de transaminasas y están en fase HBeAg+ en el momento de la detección, a pesar de que el diagnóstico es incidental, sin síntomas, en la mayoría. La tasa de seroconversión antiHBe anual es del 7%, la duración media de la fase HBeAg+ es de 7 años, el 85% llegan a la edad adulta en fase antiHBe+ con función hepática normal. En una serie de niños españoles e italianos un 3% tuvieron en el proceso de enfermedad una histología de cirrosis que no se descompensó durante el periodo de observación

(prolongado hasta la edad adulta joven) y un 6% aclararon el HBsAg de forma persistente. La tasa global de HCC fué del 1,1%. El 40% de los niños que padecían cirrosis histológica desarrollaron hepatocarcinoma en la edad de adulto joven, sin embargo, éste no se observó en ninguno de los caso sin cirrosis⁽¹¹⁾.

La diversidad de origen geográfico, vía de transmisión y del genotipo viral, es típica de las series de países con baja endemia (Inglaterra, Suecia, Alemania) o con diversas etnias⁽¹²⁻¹⁶⁾. La experiencia reciente en España comparte esas características⁽¹⁷⁾. Los pacientes son niños adoptados o inmigrantes, con patrones de enfermedad variable, semejantes a los propios de transmisión vertical o a los tradicionales del área mediterránea. La cirrosis o el hepatocarcinoma se reportan de forma excepcional en esos niños.

COMPLICACIONES DE LA HEPATITIS CRÓNICA

De la información disponible la conclusión principal que se deriva es que la hepatitis crónica B durante el periodo de observación pediátrico (hasta 14-18 años de edad) presenta en un porcentaje muy bajo de pacientes, hepatopatía descompensada ó HCC.

La trascendencia de la infección radica en su persistencia y posibilidad de cambio a lo largo de toda la vida del sujeto. En China se estima que un 25% de los casos de hepatitis B crónica iniciada en la infancia tendrán hepatopatía grave o cáncer hepático en la edad adulta. Una lesión histológica grave puede ser el resultado de un proceso intenso de inflamación de relativamente breve duración, o ser la consecuencia de largos periodos de inflamación asociados a un alto nivel replicativo del virus, en la fase HBeAg+ o en la hepatitis crónica HBeAg negativa. El hepatocarcinoma en pacientes con infección crónica por VHB puede ocurrir en ausencia de cirrosis, pero la mayoría de HCC se desarrollan sobre un hígado cirrótico.

Cirrosis durante la edad pediátrica

En el modelo de hepatitis crónica de niños mediterráneos la inflamación con elevación de transaminasas acompaña a la fase HBeAg+. La biopsia hepática permite detectar cirrosis en un 3,4% y hepatitis crónica en los demás. Al practicar repetidas biopsias a lo largo de la fase HBeAg+ no se ha observado evolución de hepatitis crónica a cirrosis. Los niños con cirrosis que la presentan desde la primera evaluación son en su mayoría niños pequeños (edad <5 años), varones, con una seroconversión antiHBe rápida o que padecen además infección por virus de hepatitis delta⁽¹⁸⁾. Por tanto, la cirrosis en niños parece más frecuentemente la consecuencia de una manera especial de interrelación virus-hospedador con un proceso de seroconversión corto y especialmente intenso, que el resultado de un proceso de inflamación prolongada en la fase HBeAg positiva.

La seroconversión antiHBe marca en niños el paso a una fase con transaminasas normales o casi normales de forma sostenida a lo largo de la infancia. En el seguimiento hasta la edad adulta, con 29 años de evolución de la enfermedad, la tasa de hepatitis antiHBe+ (disfunción hepática crónica con

niveles elevados de DNA-VHB) se observó en el 6% de una población de pacientes italianos con genotipo viral D⁽¹⁹⁾.

En una vigilancia prolongada tras la seroconversión antiHBe, en pacientes españoles, inicialmente pediátricos, evaluados hasta una edad media de 20 años, una elevación de la cifra de transaminasas, por encima del valor riguroso de normalidad, de forma ocasional o continuada apareció en un 23% de casos. Solamente en el 30% de ellos se acompañó de niveles altos de DNA-VHB ($\geq 10^5$ copias/ml), por lo que la tasa de hepatitis HBeAg negativa según la definición actual afectó al 6,9%⁽²⁰⁾. La explicación de la disfunción en los pacientes que no cumplieron criterios de hepatitis crónica HBeAg negativa es probablemente la propia infección crónica, sobre la que en la edad adulta inciden factores lesivos, como alcohol y sobrepeso, que son menos importantes en la edad infantil.

PRONÓSTICO DE PACIENTES ADULTOS CON HEPATITIS CRÓNICA B

Para estimar el riesgo global de complicaciones (cirrosis y hepatocarcinoma) de la hepatitis crónica B iniciada en la edad infantil, se precisa de un seguimiento longitudinal desde la infancia, lo que no está actualmente disponible. Por ello, los datos procedentes de pacientes identificados en la edad adulta tienen que ser considerados, aunque es posible que existan diferencias evolutivas entre los que adquirieron la infección en la infancia respecto a los que la iniciaron siendo ya adultos.

Otro problema para estimar el pronóstico global de la enfermedad es que las series de adultos proceden generalmente de casuísticas de hospitales, que ofrecen un sesgo en la apreciación por incorporar a los pacientes más gravemente afectados y no incorporar a los pacientes que siguen un curso de portador inactivo sin complicaciones.

El análisis de las mejores series ha sido revisado recientemente, separando la información derivada de pacientes asiáticos de la obtenida en Europa, área mediterránea y América⁽²¹⁾. Los portadores inactivos asiáticos o caucásicos tienen un riesgo muy bajo de desarrollar cirrosis, inferior a 0,1 por 100 personas año^(17,30). Los pacientes con hepatitis crónica HBeAg + muestran una tasa de cirrosis acumulada en 5 años del 8% (asiáticos) y 17% (europeos). En pacientes con una hepatitis crónica HBeAg negativa, la incidencia de cirrosis acumulada en 5 años es del 13% (asiáticos) y 38% (europeos). El riesgo acumulado en 5 años de padecer hepatocarcinoma en un paciente asiático es del 1% para portadores inactivos, 3% para los pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis y 17% en los pacientes con cirrosis compensada.

En Europa la incidencia acumulada de hepatocarcinoma en 5 años es del 0,1% en portadores inactivos, 1% en hepatitis crónica y 10% en cirrosis compensada.

SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Clínico y analítico

Las pautas de seguimiento de los niños son de chequeo clínico y analítico cada 3 meses mientras dura la fase HBeAg+,

y cada 6 meses tras la seroconversión antiHBe. A partir de la seroconversión es recomendado practicar ecografía anual. Está indicada la inmunización frente a hepatitis A.

Realización de biopsia hepática

La decisión de practicar biopsia hepática es controvertida debido a la variación de la intensidad de la inflamación histológica a lo largo de la evolución durante la fase HBeAg. La inflamación guarda relación directa con el nivel de ALT e inversa con el nivel de DNA-VHB, pero el conjunto de lesiones no puede predecirse de forma fiable en base a datos bioquímicos y virológicos. Una vez en fase antiHBe+, la mayoría de estudios describen únicamente lesiones de inflamación leve, en niños con función hepática normal. En consecuencia, la biopsia hepática se recomienda como parte del estudio de un paciente susceptible de terapia, antes del comienzo de ésta. La detección de cirrosis permite un seguimiento más estrecho por el riesgo de HCC.

Predicción de la seroconversión antiHBe

En los niños en fase HBeAg+ no es posible predecir de forma fiable cuándo ocurrirá la seroconversión pero es más probable que sea a corto plazo con cifras de ALT más elevadas.

En un grupo de niños, con diversas edades y vías de infección que constituía el grupo control en un ensayo terapéutico internacional, se observó que la seroconversión se relacionaba con la cifra basal de ALT: con ALT normal 2% anual, con valores 1 a 2 veces el límite superior de normalidad del 7% anual, si ALT era de 2 a 5 veces el valor normal 12% anual y en valores de ALT superiores a 5 veces x VN, 24% anual⁽²²⁾.

CUIDADOS GENERALES

Profilaxis en el entorno

En cada caso diagnosticado es necesario investigar la infección en los miembros de la familia y cuidadores, y vacunar a los susceptibles (HBsAg negativo y antiHBs negativo). La transmisión de niños a adultos es alta en la convivencia familiar. El 64% de adultos susceptibles se infectaron a partir de un niño portador adoptado, tras una media de 4 meses⁽²³⁾.

Prevención de otros motivos de daño hepático

Se recomienda a los mayores de 2 años la vacuna de hepatitis A. Los adolescentes deben ser instruidos sobre el efecto dañino para el hígado del alcohol y drogas ilícitas, y del riesgo de sobreinfección por otros virus hepatotropos (VHC, delta) por tatuajes, *piercing* o relaciones sexuales sin protección.

TRATAMIENTO

Objetivos

El objetivo general del tratamiento es reducir el riesgo de hepatopatía grave en el curso natural de la hepatitis crónica, y mejorar funcionalmente a los pacientes ya afectados de hepatopatía grave.

Las acciones beneficiosas de los fármacos ocurren en un porcentaje variable de pacientes y pueden consistir en:

- En pocos casos, la eliminación definitiva de la infección.
- Una aceleración del proceso de seroconversión antiHBe respecto al natural, reduciendo así el tiempo de inflamación de la fase HBeAg+.
- La normalización bioquímica y mejoría de la histología en hepatitis HBeAg+ o HBeAg(-), a través de la supresión farmacológica de la transcripción de DNA-VHB, para lo cual es preciso el mantenimiento del fármaco.

Las características de la infección durante la edad pediátrica, con una tasa de cirrosis global baja (3%) cambian el planteamiento terapéutico con respecto al que se indica en pacientes adultos. En los niños la terapia se dirige a ser aplicada por un tiempo definido y pretende obtener la seroconversión antiHBe, a partir de la cual el paciente permanecerá como portador asintomático.

Mientras que en los adultos con una tasa superior de cirrosis en el curso de la hepatitis HBeAg+ y especialmente en la hepatitis crónica HBeAg(-), está justificado el tratamiento prolongado dirigido a reducir la carga viral.

Pacientes susceptibles de tratamiento

Los tratamientos disponibles son aplicables a estados de infección con alta replicación (DNA-VHB $\geq 10^5$ copias/ml) en los niños generalmente asociados a HBeAg positivo. Para tomar la decisión de tratar es conveniente conocer el patrón de la evolución de las cifras de transaminasas, los niveles de DNA-VHB a lo largo de 6-12 meses y realizar biopsia hepática. El tratamiento está indicado en: 1) los que presentan una lesión histológica o funcional grave; 2) niños con elevación de transaminasas notable, persistente; y 3) niños con elevación de ALT mantenida, entre 2-5 veces el límite superior normal. Los niños con elevación de ALT 1-2 veces el límite normal pueden ser considerados para tratar, según nivel de DNA-VHB e histología, pero opcionalmente pueden ser observados. El tratamiento no se indica en niños con ALT normal⁽²⁴⁾.

Fármacos

El tratamiento disponible consiste en: a) alfa-interferón; b) lamivudina; c) combinación de interferón y lamivudina; d) interferón pegilado; y e) adefovir dipivoxil. Existen otros fármacos, como entecavir y tenofovir, que aún no han sido ensayados en niños.

1. Interferón-alfa

Los interferones se producen en leucocitos muy rápidamente tras la infección por múltiples virus diferentes. Disponen de receptores de membrana, la señal llega al núcleo e inducen genes específicos, que inician y regulan una variedad de acciones que combaten la entrada, liberación de envoltura, transcripción, traducción, maduración, ensamblaje o liberación de los virus. Los mecanismos antivirales mejor identificados consisten en la activación de proteína quinasa R y de 2-5A oligosintetasa/RNAsa L.

Tienen propiedades inmunomoduladoras, aumentan la proliferación de células B y favorecen los linfocitos CD8+ porque aumentan la expresión de moléculas MHC clase I,

en unión a las cuales son presentados los antígenos virales a los linfocitos T. Los interferones tienen también otros efectos: impiden el crecimiento celular y aumentan la apoptosis.

Los interferones-alfa comerciales se obtienen por recombinación. La administración es parenteral, subcutánea o intramuscular. Hay una absorción mayor del 80% de la dosis parenteral, la eliminación es por catabolismo renal. La pauta de administración es 5-6 millones de UI (MU) por m², cada dosis, 3 veces por semana, durante 6 meses. La eficacia se define por la obtención de HBeAg negativo en los 12 meses siguientes al comienzo del tratamiento.

En los respondedores es habitual observar un incremento de ALT precediendo a la seroconversión, como sucede en el proceso natural de inmunoeeliminación. La respuesta es estable y va seguida de mejoría histológica y normalidad funcional, con el mismo patrón que en la seroconversión espontánea.

El meta-análisis de los estudios en niños muestra que la seroconversión antiHBe se logra en un 33%, frente a 10% en niños control, en el plazo de 1 año. El aclaramiento de HBsAg sucede en el 14-36% de los respondedores a interferón, que es significativamente más alto que en los que seroconvierten espontáneamente⁽²⁵⁾.

En los estudios principales realizados en niños europeos, Gregorio et al.⁽²⁶⁾ aplicaron IFNalfa linfoblastoide 5 MU/m² 3 veces por semana durante 12 semanas a 30 niños, a los 6-12 meses de finalizar un 33% habían aclarado HBeAg comparado con 10% en 31 niños de control. Sokal et al.⁽²⁷⁾ analizaron a 70 pacientes HBeAg+ tratados con IFNalfa2b 6 MU/m² 3 veces por semana durante 24 semanas y 74 niños de control. A la semana 24ª desde el final del tratamiento en el 26% de los tratados se obtuvieron aclaramiento de HBeAg y DNA-VHB negativo (por hibridación) frente al 11% de control (p<0,05). Hubo aclaramiento de HBsAg en 10% de los tratados y 1% de los de controles. El 24% de los tratados requirieron descenso de dosis por efectos adversos. El seguimiento a largo plazo no pudo demostrar una ventaja pronóstica puesto que no hubo casos con hepatopatía descompensada^(28,29). En pacientes adultos el tratamiento incide y mejora el pronóstico a largo plazo⁽³⁰⁾.

El principal beneficio del interferón es su administración durante un tiempo predefinido y relativamente corto y el hecho de que no origina mutaciones virales. La desventaja principal es que siempre asocia efectos adversos. Éstos son más frecuentes en el primer mes de tratamiento y la mayoría susceptibles de tratamiento sintomático. Un 80% presentan reacción febril durante unas horas, con dolores musculares, articulares o cefalea asociados. Es común el descenso de leucocitos y neutrófilos, reversible con disminución de la dosis de IFN o con suspensión transitoria del tratamiento (indicada si neutrófilos <750/mm³). En la mayoría hay pérdida de peso en el primer mes y lento crecimiento a lo largo del tratamiento. Efectos adversos infrecuentes en niños son la trombopenia, los trastornos psiquiátricos depresivos, alopecia, diarrea, arritmias, o hipertrigliceridemia. En casos aislados el interferón induce procesos autoinmunes (anemia hemolítica, tiroiditis, hepatitis autoinmune).

Durante la terapia con interferón es necesario el control clínico y analítico (hemograma, bioquímica hepática) cada 1-2 semanas en el primer mes y cada mes hasta el final. Es aconsejable determinar TSH/T4 y marcadores de autoinmunidad a la mitad y al final del tratamiento, aunque no haya síntomas.

El tratamiento con interferón está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada y debe ser muy vigilado si se emplea en cirrosis compensada porque pueden desarrollar infecciones bacterianas graves y un tercio de los tratados presentan brotes de mayor disfunción que, en caso de hepatopatía grave subyacente, pueden causar descompensación.

Otras contraindicaciones son los niños menores de 2 años, trasplantados renales o hepáticos (puede inducir rechazo del órgano), citopenia, enfermedad autoinmune (puede exacerbarla), insuficiencia cardíaca, arritmias significativas, insuficiencia renal, epilepsia, trastorno neurológico, o trastorno psiquiátrico.

2. Interferón pegilado

El proceso de pegilación consiste en la unión de polietilenglicol (PEG) en una o varias localizaciones de la molécula de interferón. La pegilación cambia la farmacocinética y farmacodinamia, lo que permite mayor duración de los niveles y espaciar las dosis durante 7 días. Los efectos adversos y vigilancia del tratamiento son iguales a los detallados para interferón alfa. En adultos se ha empleado a dosis de PEG-IFN alfa2a 180 µg/semana x 6 meses ó PEGIFNalfa2b 1,5 µg/kg/semana x 6 meses. No hay estudios en niños con hepatitis B pero probablemente si la decisión de tratar implica realizarlo con interferón, sea mejor la elección de IFN pegilado, porque es más cómodo en su administración.

3. Lamivudina

Es el enantiómero (-) de 2'3'-dideoxi-3'-tiacitidina. Es un análogo de nucleósido, e inhibe la retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB. Una vez fosforilado a trifosfato compite con dCTP, la incorporación del análogo impide proseguir la formación de la cadena de DNA.

Se administra una vez al día 3 mg/kg (dosis máxima, 100 mg) por vía oral; en pacientes con filtrado glomerular < 50 ml/min es necesario reducir la dosis.

La duración del tratamiento puede ser: a) hasta 6 meses después de obtener seroconversión antiHBe, o b) un tiempo fijo (12 meses), o c) indefinido mientras el paciente tenga beneficio bioquímico y virológico, si la hepatopatía subyacente es grave. La retirada del tratamiento está indicada si existe recaída por mutación viral resistente que determine niveles de DNA-VHB o una disfunción hepática semejantes a las presentes antes de iniciar lamivudina.

La respuesta se define por: 1) la obtención de seroconversión durante el tratamiento, estable tras la retirada; el mantener la terapia durante 6 meses más, después de obtener seroconversión, favorece la estabilidad de la respuesta; y 2) respuesta bioquímica y virológica: si hay obtención de normalidad de ALT, negatividad de DNA-VHB por hibrida-

ción (por PCR DNA-VHB $<10^5$ copias/ml) y mejoría histológica. En los pacientes HBeAg+ que mantienen la positividad de HBeAg, o en los pacientes tratados por hepatitis crónica HBeAg (-), esta respuesta no será mantenida tras la retirada del fármaco y si el tratamiento prosigue no se mantendrá si aparecen mutantes resistentes al fármaco. La respuesta bioquímica y descenso de DNA-VHB es ventajosa especialmente en los afectos de hepatopatía grave.

La eficacia en niños HBeAg+ ha sido analizada en un estudio internacional⁽²²⁾. Los niños fueron asignados en una proporción 2:1 para recibir lamivudina (dosis 3 mg/kg/día, máximo, 100 mg/día) o placebo, una vez al día, durante 52 semanas. Hubo 191 niños que recibieron lamivudina, y 97 a los que se administró placebo. A la semana 52ª la tasa de respuesta (definida por la ausencia en suero de DNA-VHB y HBeAg) fue mayor en los que recibieron lamivudina (23% frente a 13%, $p=0,04$). La respuesta virológica fue mayor en niños con ALT y puntuación Knodell más elevados. Con ALT basal 1-2xVN la tasa de seroconversión fue del 12% (vs 7% en controles), con ALT basal 2-5xVN: 31% (vs 12% en controles), con ALT basal $>5xVN$: 50% (vs 24% en controles). El 10% de los respondedores eliminaron HBsAg. El tratamiento con lamivudina fue bien tolerado. No hubo diferente naturaleza, incidencia o gravedad de acontecimientos clínicos adversos comparados con los del grupo placebo.

En muchos pacientes que seroconvierten bajo lamivudina no se observa el empeoramiento funcional característico de la fase de inmunoeeliminación natural. En niños HBeAg+, a partir del 4º mes y hasta el 12º mes, la mayoría de los pacientes tratados tienen ALT normal o más baja que antes de tratar, y desde el 1º mes de tratamiento se reduce notablemente la carga viral. Como mediana los niños tratados tienen ALT normal y VHB-DNA indetectable por hibridación desde el 4º al 12º meses de tratamiento. Esos resultados en niños son semejantes a los obtenidos en adultos HBeAg+.

En niños HBeAg+ que son tratados durante más de un año es habitual la evidencia de resistencia viral, por lo que no se recomienda mantener el tratamiento si al 12º mes no ha desaparecido HBeAg⁽³¹⁾.

La vigilancia del tratamiento se realiza con controles trimestrales para comprobar el cumplimiento, controlar la eficacia y vigilar la aparición de resistencia al fármaco.

La retirada del fármaco sin haber logrado seroconversión puede ser seguida de disfunción brusca coincidiendo con el aumento de DNA-VHB, por lo que se recomienda el control mensual durante tres meses. Los pacientes tratados por hepatitis crónica HBeAg+ no suelen mostrar complicaciones. El riesgo es mayor en pacientes tratados con hepatitis HBeAg negativa, en los que se ha descrito empeoramiento funcional significativo o grave en 6%-22%-56% según la enfermedad pre-tratamiento fuera, respectivamente, hepatitis crónica, cirrosis compensada o descompensada.

A lo largo del tratamiento puede desarrollarse resistencia viral, a través de mutaciones en el gen de la DNAPolimerasa. Las más comunes son rtM204V y rtL180M. El virus replica sin ser afectado por lamivudina, y acaba siendo detectado por hibridación a niveles progresivamente más altos,

acompañado por una recaída en la disfunción e inflamación. A los 12 meses de terapia un 22% de niños tienen mutaciones resistentes, a los 2 años, un 55%, a los 3 años, un 64%⁽³¹⁾. Tras la retirada de lamivudina el virus VHB salvaje vuelve a ser predominante. El virus resistente no es citopático, y es sensible a interferón o adefovir.

En la práctica clínica se detecta resistencia viral por reaparición de DNA-VHB en hibridación o PCR $>10^5$ copias/ml. La retirada del tratamiento está indicada entonces, cuando ocasione niveles de DNA-VHB y/o elevación de ALT semejantes a los existentes antes del tratamiento. En situaciones en las que es conveniente el tratamiento continuado por la gravedad basal o porque se trate de una hepatitis HBeAg negativa, se recomienda un seguimiento específico de la aparición de mutantes resistentes, para que se puedan detectar antes de que ocurra aumento de la carga viral, y de esta forma se pueda asociar otro fármaco antiviral (por ejemplo, adefovir) que impida la recaída bioquímica y virológica.

4. Tratamiento combinado interferón+ lamivudina

Los estudios metodológicos correctos realizados en adultos no han demostrado ventajas en la obtención de seroconversión frente al empleo en monoterapia de interferón o de lamivudina, y no se recomienda la combinación. En niños se ha descrito una experiencia favorable⁽³²⁾, no confirmada en otros centros.

5. Adefovir dipivoxil

Es un análogo del nucleótido adenosín monofosfato. Inhibe la actividad de retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB al ser incorporado en la cadena en crecimiento. La capacidad de supresión de la replicación de VHB es inferior a la de lamivudina, sin embargo ofrece la ventaja de una tasa de resistencias baja en los 3 primeros años de administración. La dosificación en adultos es 10 mg oral diario, en niños depende de la edad, 0,3 mg/kg/día (2 a 6 años), 0,25 mg/kg/día (6-11 años) o 10 mg/día (a partir de 12 años). Es necesario reducir la dosis si existe alteración del filtrado glomerular.

Los resultados preliminares de un ensayo internacional en 173 niños de 2 a 18 años randomizados en proporción 2:1 (115, ADV, 58, placebo) indican que a las 48 semanas hay 16% de seroconversión antiHBe comparado con 5% en el grupo control. El efecto antiviral óptimo, con un DNA-VHB indetectable por PCR (<1.000 copias/ml) junto con normalidad de ALT, se obtuvo en 23% de los niños mayores de 12 años (comparado con 0% en controles)⁽³³⁾. Los niños menores de 12 años no obtuvieron resultados significativamente distintos a los de niños controles. Con adefovir no hubo efectos adversos, y no se detectó ningún caso de mutaciones rtN236T o rtA181V, asociadas a la resistencia viral, en 48 semanas de tratamiento.

6. Otros análogos de nucleósidos y nucleótidos

La investigación en los últimos años persigue obtener la máxima acción antiviral y su sostenimiento en el tiempo, con la mínima aparición de resistencias. La sucesión de estudios

en adultos ha ido cambiando la indicación del fármaco más útil en primera elección, desde lamivudina a adefovir y, en la actualidad, entecavir. El tenofovir es objeto de investigación clínica, con buenos resultados. No hay estudios de farmacocinética en niños ni experiencia clínica con entecavir, un fármaco más potente que los anteriores en conseguir la supresión de la replicación viral, con baja resistencia en los primeros dos años de empleo.

La experiencia en pacientes adultos indica que el uso previo de análogos de nucleósidos, como la lamivudina, facilita la resistencia a otros análogos de nucleósidos (como entecavir), y lo mismo es observado entre análogos de nucleótidos (adefovir, tenofovir). Esas experiencias, aun valorando la ausencia de toxicidad de los antivirales y su efecto beneficioso sobre la histología y bioquímica de muchos pacientes tratados, han hecho que el interferón sea actualmente (a pesar de los efectos adversos que causa), el más apreciado como primera indicación en el tratamiento de pacientes jóvenes, al permitir un tiempo corto de tratamiento, con una tasa de seroconversión comparable o superior a los antivirales, sin resistencias en los no respondedores.

La complejidad del tratamiento de la hepatitis crónica B y la incorporación de nuevos fármacos hacen necesaria la publicación periódica de recomendaciones de diversas sociedades especializadas en pacientes adultos o niños⁽³⁴⁻³⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Reviews*. 2005; 5: 215-29.
- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell Histology Activity Index and beyond. *Hepatology*. 2000; 31: 241-246.
- Da Villa G, Romano L, Sepe A, Iorio R, Paribello N, Zappa A, Zanetti AR. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine* 2007; 25: 3133-6.
- Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1287-93.
- Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr*. 2007; 166:813-8.
- Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003; 10: 294-7.
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2004; 40: 272A.
- Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBe-Ag) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *J Hepatol*. 2003; 39 Suppl 1: S160-3.
- Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007; 12: 160-7.
- Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Miyagawa Y, Fujitsuka S, Sekine I, Kosugi T, Inui M. Long term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30:201-6.
- Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol*. 1998; 29:184-90.
- Marx G, Martin SR, Chicoine JF, Álvarez F. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis*. 2002; 186: 295-301.
- Boxall EH, Sira J, Standish RA, Davies P, Sleight E, Dhillon AP, et al. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F456-F460.
- Soderstrom A, Norkrans G, Conradi N, Krantz M, Horal P, Lindh M. Histologic activity of childhood chronic hepatitis B related to viremia levels, genotypes, mutations, and epidemiologic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 487-94.
- Oommen PT, Wirth S, Wintermeyer P, Gerner P. Relationship between viral load and genotypes of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 342-7.
- Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Pouliou E, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Maltezos E, Archimandritis A, Papoutselis K. Natural history of Chronic Hepatitis B Virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in Northern Greece. *JPGN*. 2007; 44: 84-91.
- Hierro L, Camarena C, de la Vega A, Díaz MC, Frauca E, Muñoz-Bartolo G, Lledín MD, Larrauri J, Ladrón de Guevara C, Jara P. Hepatitis B in children moving from other countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(suppl 1): S170.
- Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi R, Giacchini R, Ciravegna B, Armigliato M, Piscopo R, Realdi G. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B infection in childhood. *J Pediatr*. 1986; 108: 224-7.
- Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic Hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology*. 2006; 43: 556-62.
- Hierro L, Frauca E, Díaz MC, Díez R, De la Vega A, Camarena C, et al. Disfunción hepática en la fase antiHBe+ en hepatitis crónica B de inicio infantil: la mayoría no se explican por alta replicación viral. *Gastroenterología y Hepatología*. 2006; 29 (Supl 1): 152.
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008; 48(2): 335-52.
- Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al, for the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1706-13.
- Sciveres M, Maggiore G. Hepatitis B "By Proxy": An emerging presentation of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 268-9.
- Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol*. 2003; 39: S200-S205.
- Jara P, Bortolotti F. Interferon- α treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 163-70.
- Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Díaz C, de la Vega A, Vegnente A, Iorio R, Bortolotti F, Crivellaro C, Zancan L, Daniels H, Portmann

- B, Mieli-Vergani G. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology*. 1996; 23: 700-7.
27. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Álvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1998; 114: 988-995.
 28. Bortolotti F, Jara P, Barberá C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut*. 2000; 46: 715-8.
 29. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, Goyens P, Buts JP, Nackers F et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 141-5.
 30. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007; 46: 45-52.
 31. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term Lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006; 43: 225-32.
 32. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr*. 2006; 148: 228-33.

3.4.12 Hepatitis crónica C

L. Hierro, P. Jara

CONCEPTO

La hepatitis crónica C es una inflamación hepática continuada originada por la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Tiene una prevalencia del 1-2% en la población general. Actualmente constituye la principal causa de cirrosis y hepatocarcinoma en adultos en Europa y Estados Unidos. La evolución es subclínica hasta estadios avanzados de enfermedad, por lo que la detección se obtiene en chequeos analíticos. El diagnóstico permite aplicar tratamiento eficaz que será curativo en la mitad de los pacientes. El virus causal tiene una baja transmisión entre personas que no están expuestas a inóculos parenterales. En los niños ocurre con muy baja incidencia: en los hijos de madres con hepatitis C que se infectan en el periodo perinatal.

ETIOLOGÍA

El virus de la hepatitis C es un virus de 30-60 nm perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. El genoma es una molécula RNA de polaridad positiva. Contiene solamente un marco de lectura (ORF) que codifica una poliproteína de alrededor de 3.000 aminoácidos. En los extremos del RNA hay regiones que no son traducidas (UTR-*untranslated region*). El 5'UTR contiene el lugar de entrada a la subunidad 40S del ribosoma e inicia la traducción del marco de lectura.

La poliproteína que se forma es procesada luego por proteasas celulares y virales, en la membrana del retículo endoplásmico hepatocitario, y da lugar a 10 proteínas que se clasifican como "estructurales" y "no estructurales". Las proteínas estructurales son *core* (C), que forma la nucleocápside viral, y las glicoproteínas E1 y E2, que forman la envoltura. Estas proteínas son liberadas por peptidasas de la célula hospedadora. Las proteínas no estructurales NS2 a NS5B están involucradas en el procesamiento de la proteína y en la replicación viral. La región C-terminal de la proteína NS3 incluye actividades helicasa RNA y NTPasa. NS4B es una proteína integral de membrana de función desconocida. NS5A es una proteína de función desconocida, y NS5B es la RNA polimerasa RNA dependiente⁽¹⁾.

La infección ocurre por transmisión perinatal, sexual o parenteral. El virus tiene tropismo por las células hepáticas, donde ocurre la replicación. Tras la entrada en la célula, probablemente mediada por un receptor, el virus se libera de la envoltura. El genoma RNA del virus actúa como RNA mensajero codificando la poliproteína de la que derivan las proteínas estructurales y no estructurales. La hebra de RNA viral (+) se transcribe a una hebra complementaria (-) y ésta,

a su vez, se transcribe en una hebra (+) que constituirá el genoma de una nueva progenie de virus. Tras el ensamblaje de RNA, *core* y envoltura, en una zona cercana al núcleo hepatocitario y contenido en vesículas cuya pared son membranas subcelulares hepatocitarias, el virus de la hepatitis C sale hacia la circulación. Todo el ciclo replicativo del VHC ocurre en el citoplasma del hepatocito⁽²⁾.

El VHC circula en el suero de los sujetos infectados en varias formas, como viriones unidos a lipoproteínas de muy baja densidad, como viriones unidos a inmunoglobulinas y como viriones libres. Además hay partículas semejantes a nucleocápsides de VHC sin envoltura⁽¹⁾.

Genotipos de VHC

El VHC es un RNA virus, la enzima NS5B RNA polimerasa carece de actividad correctora de errores en la copia de RNA, por tanto las mutaciones espontáneas son frecuentes. Los lugares donde se seleccionan más mutaciones, por ofrecer ventajas adaptativas al virus, son las regiones que codifican la envoltura viral. Hay pocas mutaciones en las regiones cuya modificación impide la biología viral, como el 5'UTR. A lo largo de siglos, la mutación espontánea ha dado lugar a aislados de VHC con una diferencia en el genoma importante (genotipos).

Hay 6 genotipos principales (1-6) y subtipos dentro de cada genotipo (a,b,c...)⁽³⁾. Entre genotipos la diferencia del genoma viral es de un 20-35%, entre subtipos la diferencia es de 10-25%. Además (dentro del genotipo y subtipo que se identifique), el VHC existe en cada sujeto infectado como un grupo de variantes genéticamente distintas que se denominan "quasiespecies". La diversidad genética del VHC en cada individuo explica en parte la resistencia al tratamiento y es un obstáculo para el progreso en el diseño de una vacuna protectora⁽²⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Solamente una semana después de la infección aparece viremia detectable. La respuesta inmune celular del hospedador comienza alrededor de un mes después y la humoral, un mes más tarde.

Al comienzo de la infección hay una respuesta de inmunidad innata con producción aumentada de interferón en los hepatocitos. Un mes después se inicia la respuesta inmune celular con células CD4+ y CD8+ y al segundo mes aparecen anticuerpos anti-VHC⁽²⁾. La lesión hepática comienza coincidiendo con la respuesta inmunológica. Por motivos no bien conocidos, la mayoría de los infectados, adultos o niños,

no son capaces de eliminar la infección. A la evasión viral contribuye su capacidad de generar variantes, sobre todo en las regiones E1 y E2 que codifican la envoltura, escapando de la acción de anticuerpos neutralizantes.

DIAGNÓSTICO

La detección de anti-VHC se realiza por técnicas de ELISA. Las técnicas de PCR de RNA-VHC permiten evidenciar la presencia de virus circulante.

En la infección autolimitada, generalmente subclínica, deja de ser detectable en suero el RNA-VHC de forma permanente; el individuo mantiene anticuerpos anti-VHC positivos de manera indefinida o bien desaparecen 10-20 años después. En algunos casos la infección aguda evoluciona sin que sea detectable anti-VHC inicial ni en la evolución. Esos pacientes solamente pueden ser detectados mediante estudios de reactividad de linfocitos frente a antígenos de VHC, un método no aplicable en la práctica clínica habitual⁽⁴⁾.

La infección crónica se caracteriza por la persistencia de viremia, a niveles que oscilan durante el seguimiento, sin correlación con la elevación de aminotransferasas. Hay anti-VHC permanentemente positivo. La definición de hepatitis C crónica en pacientes adultos requiere de elevación de aminotransferasas y detectabilidad de RNA-VHC en suero durante más de 6 meses.

En los niños no hay una definición aceptada, pero el seguimiento prospectivo de niños infectados indica que la curación de la infección, con normalidad funcional hepática y RNA-VHC indetectable, ocurre entre 1 y 3 años después del inicio. Parece pues razonable definir la infección crónica cuando el RNA-VHC es detectable tres años después del comienzo de la infección.

La determinación del genotipo viral es útil para estimar el pronóstico de respuesta al tratamiento. La cuantificación de la viremia permite observar cambios en el tiempo. La carga viral oscila entre 10^3 y 10^6 UI/ml, pero no guarda correlación con la disfunción ni el pronóstico; su mejor aplicación es el seguimiento del paciente durante la administración de tratamiento. Los métodos de cuantificación tienen un límite de sensibilidad en torno a 10^2 UI/ml; los métodos cualitativos detectan viremia positiva a partir de 50 UI/ml⁽⁵⁾. La negativación de la viremia indica la resolución de la infección, si han transcurrido más de 6 meses desde la finalización de la terapia. No hay negativización espontánea de RNA-VHC en el curso natural de la infección crónica C no tratada.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC solamente afecta a humanos y se difunde poco por vías naturales. La expansión de la enfermedad por VHC tuvo lugar en el siglo XX, por vía parenteral, mediada por actividades médicas, como transfusiones de hemoderivados, cirugía y administración de medicación por vía parenteral, junto a otras actividades, como el uso de drogas ilegales, acupuntura y tatuajes. La transmisión horizontal por convivencia es poco eficaz. Es excepcional la atribución de una infección a la convivencia, con relación estrecha con un portador del VHC. La transmisión por relación hetero u homose-

xual ocurre en el 4% entre parejas expuestas durante años. La transmisión madre a hijo perinatal afecta al 4-10% de los hijos.

Los estudios de prevalencia de anticuerpos anti-VHC en la población general adulta proporcionan una estimación de 170 millones de personas afectas en todo el mundo. Las tasas de anti-VHC+ son 0-0,9% en Europa del Norte, 1-2,4% en Europa Mediterránea y Estados Unidos. En algunos países (Egipto) se describen tasas superiores al 10%, relacionadas con antiguas campañas de control de esquistosomiasis que incluyeron un tratamiento por vía parenteral en la población general.

Dentro de un país, a mayor edad se asocia una tasa de anti-VHC superior, debido a que en el pasado eran más frecuentes las exposiciones parenterales de riesgo (inyecciones con agujas no desechables, manipulaciones dentales, transfusiones, etc).

Los estudios en poblaciones generales de niños son escasos. En el área mediterránea un 0,1-0,3% de niños de 2 a 16 años tienen anti-VHC+⁽⁶⁾. En Estados Unidos se detectaron 0,1%⁽⁷⁾. Sin embargo, en algunos países la tasa de niños seropositivos ha sido superior, como en Arabia (0,9%) o Taiwan (0-1,9% en edades crecientes).

El descubrimiento del VHC y la disponibilidad de anti-VHC como marcador de la infección permitieron desde principios de los 1990 la exclusión de donantes de sangre y de órganos infectados por el virus. Desde entonces las medidas generalizadas de esterilización de materiales y el uso de materiales desechables han contribuido a la rareza de la transmisión parenteral en los países desarrollados. Persisten casos aislados atribuidos a transmisión por instrumentos de endoscopia con pinza de biopsia inadecuadamente esterilizados, por contaminación accidental de viales multiuso (quimioterapia, heparina, contraste radiológico), en unidades de hemodiálisis, o por hospitalización prolongada en estrecho contacto con pacientes con VHC. Las recomendaciones para reducir la transmisión nosocomial están bien establecidas⁽⁸⁾. Existe un bajo riesgo residual de hepatitis transfusional, por hemoderivados procedentes de sujetos que se encuentran en la fase de incubación de hepatitis C que aún no han desarrollado anti-VHC. Actualmente las medidas de cribado de donantes, en los bancos de sangre, incluyen la determinación de RNA-VHC, con lo que el riesgo se reduce a 0,7 por millón de donaciones⁽⁹⁾.

Las series publicadas de niños con hepatitis C recogen un importante número de infecciones de origen parenteral. Cuando aparecieron las técnicas de determinación de anti-VHC se observó que un número muy importante de niños estaban infectados en grupos de riesgo por padecer enfermedades que hacían necesario aportar hemoderivados, como hemofilia, talasemia, enfermedades oncológicas, cirugía cardíaca, diálisis o trasplante de órganos. Los niños que habían recibido transfusión aislada, como el contexto de manejo de problemas neonatales, tenían una tasa de anti-VHC alrededor de 1%.

En los niños se ha podido comprobar el efecto de las medidas de prevención de la transmisión transfusional con

TABLA I. Epidemiología de la hepatitis C en niños.

Fuente	Casos detectados entre 1990 y 1999		Casos entre 2000-2004
	España	Italia (n=606)	Italia (n=56)
Transfusión	233 (46%)	206 (33,9%)	0
Cirugía/hospitalización	30 (5,9%)	54 (8,9%)	0
Madre antiVHC+	200 (39,6%)	279 (46%)	52 (93%)
Otro familiar antiVHC+	8 (1,5%)	6 (0,9%)	0
Desconocida	43 (8,5%)	61 (19 adoptados) (10%)	4 (7%)
Referencia	SEGHNP 1999 ⁽¹⁰⁾	Bortolotti F. JPGN 2001 ⁽¹¹⁾	Bortolotti F. J Hepatol 2007 ⁽¹²⁾

una reducción del número de casos totales a lo largo del tiempo⁽¹⁰⁻¹²⁾ (Tabla I). La transmisión madre-hijo perinatal justifica el 95% de los casos de hepatitis C en niños nacidos después de 1990. No ocurren infecciones transfusionales y los antiguos grupos de riesgo están exentos del problema. Un número pequeño son de fuente desconocida, en gran parte representan infecciones adquiridas en otros países de procedencia o casos en que la madre no pudo ser estudiada. A lo largo de los años hay además una reducción del número de casos infantiles de origen vertical porque disminuye la tasa de anti-VHC en las mujeres jóvenes, por el efecto de la menor transmisión transfusional y por haber cambiado el patrón de adicción a drogas ilegales a formas de administración no endovenosa⁽¹²⁾.

Transmisión madre-hijo

Los niños nacidos de madre anti-VHC+ tienen un riesgo de infección de 1,7-4%⁽¹³⁾. Tras la recopilación de numerosos estudios, realizados para estimar el riesgo de transmisión, se han obtenido las principales conclusiones^(13,14):

1. No tienen riesgo los nacidos de madres anti-VHC+ sin viremia (RNA-VHC negativo).
2. Los nacidos de madre antiVHC+ RNA-VHC positivas tienen un riesgo de adquirir la infección de 4-10%, sin diferente riesgo entre los nacidos por parto vaginal o cesárea, ni entre los alimentados al pecho o con lactancia artificial.
3. Los nacidos de madres coinfectadas por VHC (RNA-VHC+) y VIH presentan un riesgo aumentado (transmisión en el 19%), que se ha reducido en épocas recientes en que las madres reciben tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

La determinación de anti-VHC no es obligatoria ni recomendada en las gestantes sin riesgo conocido para padecer hepatitis C, al no permitir el resultado modificar los cuidados para evitar la transmisión al hijo. Sin embargo, en centros terciarios se practica el cribado de forma habitual. Un 0,1-2% de mujeres son anti-VHC+ y de ellas el 60% presentan RNA-VHC+. Por sentido común, se desaconsejan los procedimientos invasivos durante la gestación y la monitorización con punción de la calota del niño durante el parto, cuando la madre padece la infección. La amniocentesis no está contraindicada. La detección en la madre permite el estudio del niño con riesgo.

Los hijos de madre anti-VHC+ tienen anti-VHC en sangre por transferencia pasiva transplacentaria. Este anticuerpo permanece detectable en el lactante durante los primeros 12-15 meses de vida, ocasionalmente hasta el 18º mes⁽¹⁵⁾.

La definición de transmisión de VHC madre-hijo incluye: 1) la detección de anti-VHC en un niño mayor de 18 meses, ó 2) la detección de RNA-VHC en un niño de más de 2 meses de edad, preferiblemente confirmado en dos muestras⁽¹³⁾. Las determinaciones de RNA-VHC en sangre de cordón o durante el primer mes de vida se desaconsejan por haber tenido resultados poco fiables, por falsos positivos.

Las recomendaciones para el control de los niños nacidos de madres con hepatitis C son la realización de chequeos en dos momentos, el primero a la edad de 2-6 meses y el segundo, a los 18-24 meses^(14,16).

La transmisión madre-hijo puede suceder teóricamente intraútero, al final del embarazo o en el parto⁽¹⁷⁾. Una vez descartada la transmisión pre o perinatal, la convivencia del niño con la madre no proporciona un riesgo apreciable, por ello no está indicado la realización de nuevos controles.

CARACTERÍSTICAS DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS

Características iniciales y tasa de cronicidad

La observación prospectiva de los casos de transmisión madre-hijo permite conocer las características iniciales del proceso de hepatitis y la tasa de cronicidad de la infección.

No se ha descrito ningún caso que desarrolle hepatitis icterica o asociada a síntomas significativos en el comienzo de la enfermedad. El único signo, tal vez no relacionado, fue la hepatomegalia en un 10% de casos.

En una serie de 70 niños con infección vertical, la mayoría (el 93%) desarrollaron elevación de aminotransferasas entre 1,2 y 21 veces el valor normal durante el primer año de vida. Un 34% de los casos tuvieron cifras de ALT superiores a 5 veces lo normal. En el 37% de los niños la alteración máxima ocurrió en los primeros 6 meses de vida, mientras que, el resto (63%) la alteración más llamativa fue en el segundo semestre⁽¹⁸⁾.

Por motivos desconocidos, la hepatitis C vertical afecta más a niñas que a niños⁽¹⁹⁾. En el registro europeo de casos de hepatitis C vertical la relación varón/mujer fue de 0,6. Sin embargo, la evolución a cronicidad no es diferente según el sexo.

La eliminación del virus se comprueba por la negativización de RNA-VHC en suero durante el seguimiento. Es posible que ocurra en los primeros 3 años pero resulta excepcional después de ese tiempo. La probabilidad acumulada de curar la infección vertical es del 19-20%^(18,20). El genotipo viral influye, obteniéndose las tasas superiores de curación en infecciones por genotipo 3 (32%) y menores en el genotipo 1 y otros (2-7%)⁽²¹⁾. La mejor respuesta inmune a la infección, expresada con una cifra de aminotransferasas más elevada ($> 5 \times \text{vn}$), conlleva una tasa de curación mayor⁽¹⁸⁾.

El 80% de los niños evolucionan a cronicidad de la infección y el diagnóstico se establece en los que permanecen RNA-VHC+ a partir del tercer año de vida.

Características de la hepatitis crónica con enfermedad de base crónica

La historia natural de la hepatitis C transfusional en niños con enfermedades de base fue la primera en describirse. En niños alemanes operados por cardiopatías se observó una tasa especialmente baja (55%) de cronicidad de la hepatitis C veinte años después del momento presumible de infección; los afectos solamente tuvieron lesión histológica grave con motivos adicionales, como insuficiencia cardíaca congestiva; un único caso, coinfectado con VHB, tenía cirrosis⁽²²⁾. Otro estudio en niños cardiopatas japoneses refirió cronicidad de la infección en el 60% de los casos, ninguno afecto de cirrosis⁽²³⁾. En niños tratados por leucemias se describieron tasas de infección VHC del 49% al finalizar la fase de quimioterapia sin embargo, en el seguimiento muy prolongado (de 13 a 27 años), la resolución de la infección se observó en un 30% de los pacientes y ninguno de los que padecían hepatitis crónica desarrolló signos o síntomas de hepatopatía descompensada⁽²⁴⁾.

En contraste, en otra serie de niños tratados por cáncer, hubo cirrosis en un 8,5% y un 6% de pacientes fallecieron por insuficiencia hepática o hepatocarcinoma⁽²⁵⁾. En niños japoneses con diferentes enfermedades oncológicas se describió hepatitis crónica en el 80% de los infectados, y ninguno tuvo fibrosis grave en el estudio histológico⁽²³⁾. Solamente los niños afectos de hemoglobinopatías, que requerían transfusiones continuadas y que asociaban hemocromatosis secundaria, además de hepatitis crónica C, parecían presentar un riesgo significativo de hepatopatía grave⁽²⁶⁾.

Características de la hepatitis crónica en niños sin otras enfermedades

Las características y evolución de la enfermedad sin otra enfermedad crónica subyacente han demostrado que no existen diferencias en el curso clínico de la hepatitis C crónica, dependientes del origen transfusional o vertical de la infección, ni del genotipo del VHC.

Las principales aportaciones han sido realizadas por estudios conjuntos en niños españoles e italianos⁽²⁷⁾. Sus conclusiones han sido avaladas recientemente por otras publicaciones que resumen los resultados de una base de datos europea de 266 niños infectados por vía vertical (*European Pediatric Hepatitis C Network*). La enfermedad es asintomática, las

cifras de ALT son continua o intermitentemente altas, en algunos niños hay normalidad funcional continuada. La cifra de aminotransferasas disminuye en la evolución, comparando con el primer año tras la infección^(18,20).

El diagnóstico se realiza al investigar a niños con riesgo, o en el estudio etiológico de niños a los que se ha observado una elevación de aminotransferasas. El genotipo implicado en niños europeos y americanos es predominantemente 1a y 1b (70%), pero en épocas recientes, considerando a los niños con infección vertical, ha disminuido la proporción de infecciones por genotipo 1 al 54% y aumentado por genotipos 3 (23%) y 4 (7%)⁽²¹⁾. La cuantificación de la viremia en los niños con infección crónica ha obtenido valores de 2,7 a 6,9 log copias/ml, con fluctuaciones de ± 1 log en el seguimiento. La carga viral no parece tener correlación con la cifra de ALT ni las lesiones histológicas⁽²⁸⁾.

La biopsia es necesaria para una correcta valoración de la lesión causada por hepatitis crónica, ya que los parámetros bioquímicos solamente reflejan la citólisis⁽²⁹⁾. La clasificación de las lesiones inflamatorias y el estadio de fibrosis emplea sistemas de puntuación diversos, como Ishak (inflamación graduada de 0 a 18, fibrosis graduada de 0 a 4) o Knodell (inflamación graduada de 0-18, fibrosis de 0 a 6)⁽³⁰⁾. En un estudio de 80 niños italianos y españoles, las lesiones necroinflamatorias encontradas fueron leves. Había necrosis focal lobulillar en el 96%, de grado leve (*score* 1 ó 2) en el 87% de ellos. La inflamación portal se evidenció en el 90% de los casos, y fue leve (1 ó 2) en el 89%. Hubo hepatitis periportal en 36 de las 80 biopsias, de puntuación leve (1 ó 2) en el 83%. Con estos datos, el índice de actividad histológica fue bajo en la mayoría de los pacientes, el valor medio fue de 3,6 (rango 0-11). Los diagnósticos histológicos finales fueron de hígado normal o con lesiones mínimas no específicas en el 17,5%, hepatitis crónica con bajo grado de actividad en el 60%, y con alto grado de actividad en el 21,2%. Los pacientes con el diagnóstico definitivo de hepatitis crónica de alto grado tenían significativamente una edad media mayor (12 años) que los niños con hepatitis de bajo grado o lesiones mínimas (8 años). En cuanto a la fibrosis, no se apreció en el 27,5%, era leve (1 ó 2) en el 55% y moderada (3 ó 4) en el 16,2%. Sólo 1 de los 80 niños mostró cirrosis⁽³¹⁾. Los hallazgos histológicos han sido similares en diversas series^(27,32-34) (Tabla II).

Hepatitis crónica C asociada a antiLKM1

La infección por virus de hepatitis C puede asociarse a fenómenos autoinmunes, posiblemente inducidos por semejanza molecular o de epítomos entre antígenos propios y las proteínas virales, o por la infección de los linfocitos B. En niños con hepatitis C el rasgo más peculiar es la presencia de anticuerpo anti LKM1, que se detecta hasta en un 10% de casos. Aunque el antiLKM1 es un marcador de la hepatitis autoinmune tipo 2, y el VHC podría ser un factor disparador de una auténtica hepatitis autoinmune, rara vez se detecta infección por VHC en niños con hepatitis autoinmune tipo 2, lo que sugiere que la hepatitis C con antiLKM1 es una entidad diferente. En 21 pacientes pediátricos, los rasgos clí-

TABLA II. Daño histológico en niños con hepatitis crónica C.

	Iorio R ⁽⁵⁾ Italia	Mohan P ⁽⁶⁾ EE.UU.	Harris HE ⁽⁷⁾ Gran Bretaña	Jara P ⁽⁴⁾ España, Italia, Bélgica
Nº niños	64	42	98	92
Edad a la biopsia (años)	8,2 (2-14)	15 ± 1,8 (cohorte) 8,8 ± 5 (referidos)	14±3,5	1-17
Enfermedades asociadas	No	26%	54%	No
Sistema puntuación de la biopsia	Ishak	Knodell	Ishak	Ishak
Grado	Mediana 4,4 Rango 1-8	71% Leve (0-8) 5% Grave (>13)	Mediana 3 Rango 1-7	3,9±2 76% leve (0-6)
Estadio	Mediana 1,6 Rango 0-4	88% Leve(0-1)	Mediana 1 Rango 0-6	1,6±1,3
Cirrosis	0	0 Inicia 14% En seguimiento	13%	1%
Factores asociados a la progresión de fibrosis	Edad y duración de infección no relación con fibrosis	En grupo referido la edad de infección tuvo correlación positiva con fibrosis	Enfermedad asociada OR 7,1 Duración de la infección, en niños con enf. asociada mujeres, OR 0,31	Edad >15 años

nicos de la hepatitis C asociada a antiLKM1 fueron en conjunto distintos a los que, en las series reportadas en la literatura, padecen hepatitis autoinmune, siendo más sintomática y grave la hepatitis autoinmune. No obstante, hubo mayor gravedad histológica en niños con LKM1+ que en niños con hepatitis C sin ese autoanticuerpo. Ello sugiere que la autoinmunidad podría contribuir al daño hepático en un subgrupo de pacientes VHC⁺(35).

PRONÓSTICO

La característica principal de la hepatitis crónica C es su mantenimiento en el tiempo y la progresión lenta de la fibrosis. En los niños se ha cuantificado la progresión dividiendo la puntuación de fibrosis en la biopsia (empleando la escala METAVIR, de 0 a 4) por los años de duración de la infección y ello dio una media de progresión de 0,227 ± 0,372 puntos/año (mediana, 0,142)⁽³⁶⁾. La fibrosis progresa de forma no lineal y variable entre individuos. Podría estimarse, por la progresión media, que una cirrosis podría establecerse como media a los 28 años de la infección. Debido a que no hay estudios prospectivos del curso de la infección desde la infancia a la edad adulta, los datos proporcionados por estudios realizados en pacientes adultos son de gran interés

En el estudio de pacientes adultos, las infecciones que comenzaron a edad menor de 40 años tuvieron en el plazo de 20 años una tasa de hepatopatía grave de 2-8%, en las iniciadas a edad superior a 40 años hubo cirrosis en el 20% de los casos tras 20 años de infección. La estimación del porcentaje de pacientes que en el curso de la vida tienen enfermedad grave es diferente según los estudios. Entre los atendidos en áreas especializadas el 20% desarrollan cirrosis en un plazo de 20 años desde el comienzo de la infección, pero en los pacientes identificados por cribado de la pobla-

ción general o donantes de sangre solamente un 4-7% tendrán cirrosis⁽³⁷⁾.

TRATAMIENTO

Hay diferentes acercamientos respecto a la indicación de tratar a niños con hepatitis C⁽³⁸⁾. Una actitud justificable es administrar tratamiento, pues permite la curación definitiva en un grupo de pacientes. A lo largo del tiempo y de forma paralela a los resultados obtenidos en adultos, hay experiencia en niños, del tratamiento en monoterapia con interferón alfa, del uso combinado de interferón alfa y ribavirina y en la actualidad, del empleo de interferón pegilado asociado a ribavirina. En la mayoría de los países el tratamiento carece de autorización para su uso en niños y por ello debe aplicarse en centros seleccionados con autorización individual por las autoridades sanitarias, o dentro de ensayos terapéuticos.

Estudio basal del paciente

Antes de tratar es necesario analizar los antecedentes familiares y personales de enfermedad autoinmune (diabetes, alteraciones tiroideas), descartar el padecimiento de otras enfermedades graves (renal, cardíaca, neurológica) y evaluar antecedentes de depresión. Es necesario conocer el genotipo viral, para diseñar la duración de la terapia, y disponer de una cuantificación de la carga viral, pues la decisión de mantener el tratamiento dependerá de la evolución a la 12ª semana de recibirlo en el caso de genotipos diferentes a 2 y 3. Es aconsejable realizar la biopsia, antes de comenzar el tratamiento.

Diseño del tratamiento

En la terminología habitual se habla de RVR (*rapid response*) cuando ocurre negativización de viremia a la 4ª semana de tratamiento, EVR (*early response*) cuando la viremia

TABLA III. Eficacia del tratamiento combinado en niños con hepatitis crónica C.

	Wirth S <i>Hepatology</i> 2002; 36:1280	González Peralta RP <i>Hepatology</i> 2005; 42:1010	Wirth S ⁽⁴⁰⁾	Jara P ⁽³⁹⁾
Esquema de tratamiento	IFN alfa 2b 3-5 MU/m ² 3 veces x semana + RBV 15 mg/kg/día	IFN alfa 2b 3 MU/m ² 3 veces x semana + RBV 15 mg/kg/día	PegIFN alfa 2b 1,5 µg/kg/semana + RBV 15 mg/kg/día	PegIFN alfa 2b 1 µg/kg/semana + RBV 15 mg/kg/día
Nº niños	41	118	61	30
SVR global	61%	46%	59%	50%
SVR genotipo 1	18/34 (52,9%)	33/92 (36%)	22/46 (47,8%)	12/26 (46%)
SVR genotipo 2&3	7/7 (100%)	21/25 (84%)	13/13 (100%)	3/3 (100%)
SVR parenteral	9/16 (56%)		19/27 (70,4%)	7/9 (78%)
SVR vertical	14/21 (66%)		12/25 (48%)	8/21 (38%)
SVR				
Edad <12 años		43/75 (57%)		9/20 (45%)
Edad >12 años		11/43 (26%)		6/10 (60%)

es negativa a la 12ª semana, ETR (end of treatment response) cuando hay viremia negativa al final del tratamiento, y SVR (*sustained virological response*) cuando la viremia persistiendo negativa transcurridos 6 meses desde el fin del tratamiento. SVR es equivalente a curación, en el seguimiento prolongado. Menos del 5% de sujetos con SVR tienen reaparición de viremia.

La terapia está dirigida a la negativización de la viremia por debajo del límite de la técnica de PCR cualitativa (50 UI/mL). Es necesario una vez obtenida la negativización que el tratamiento continúe el tiempo suficiente para erradicar la infección en el hígado. Los diferentes genotipos del VHC tienen diferente sensibilidad al tratamiento. Los genotipos 2 y 3 son más sensibles, la curación se obtiene en el 83-100% de los pacientes tratados durante 24 semanas. En los genotipos 1 y 4 la probabilidad de curación global es del 50% y requieren 48 semanas de tratamiento. La previsible respuesta en caso de genotipo favorable hace que todos los casos sean tratados durante 24 semanas. En los genotipos no favorables se reevalúa a la semana 12ª, si ha habido un descenso de la carga viral de al menos 2 logaritmos, se continúa el tratamiento hasta la 48ª semana; si no hubo ese descenso, el tratamiento es suspendido puesto que con certeza no ocurrirá curación aunque se administre el tratamiento completo.

Actualmente en pacientes adultos se investiga la posibilidad de acortar el tiempo de tratamiento (a 16 semanas en genotipo favorable y 24 semanas en genotipo 1) para los pacientes que tienen RVR, y de alargarlo (48 semanas en genotipo 3 y 72 semanas en genotipo 1) para aquellos que logran descender la viremia pero persiste viremia positiva a la 12ª semana.

Eficacia en niños

El tratamiento combinado de peginterferón y ribavirina proporciona tasas de respuesta sostenida mejores que

otros tratamientos. Actualmente es la terapia estándar en pacientes adultos. En niños está en investigación, mediante un estudio multicéntrico de la farmacocinética, eficacia y seguridad de peginterferón alfa2b 60 µg/m²/semana combinado con ribavirina 15 mg/kg/día.

Los datos disponibles sobre la eficacia y efectos adversos en niños provienen de dos ensayos. Uno fue realizado en España, en 30 niños que recibieron peginterferón alfa2b 1 µg/kg/semana y ribavirina 15 mg/kg/día⁽³⁹⁾. Otro fue realizado en Alemania, en 61 niños tratados con peginterferón alfa2b, 1,5 µg/kg/semana, y ribavirina, 15 mg/kg/día⁽⁴⁰⁾. En ambos ensayos el tratamiento fue aplicado durante 24 semanas en infecciones por genotipos 2/3 y en genotipo 1 durante 48 semanas. Los resultados fueron similares en ambos (Tabla III), indicando que la respuesta se obtiene en un porcentaje igual o ligeramente superior al tratamiento combinado con alfainterferón convencional y ribavirina.

En el estudio español, realizado en el Hospital Infantil Universitario La Paz (Madrid) con criterios de inclusión estrictos de infección crónica (más de 3 años desde inóculo), edad entre 3,5 y 16 años, el 69% de los casos eran debidos a infección madre-hijo, el 86,6% eran genotipo 1, y en el 66,6% la viremia fue >10⁵ UI/ml. La respuesta sostenida se obtuvo en el 50% (46,6% con genotipo 1 y en el 100% de 3 pacientes con genotipo 3). En la semana 4ª solamente un paciente negativizó el RNA-VHC. En la semana 12ª de tratamiento, el 51,7% habían negativizado RNA-VHC, el 72% tuvo un descenso >2 log con respecto a la carga viral basal. Hubo respuesta sostenida en el 87% y 71% de los que presentaron esas características a la semana 12ª, respectivamente (Fig. 1). Ningún caso con descenso <2 log a la semana 12ª obtuvo respuesta. El tratamiento continuado hasta la 48ª semana en 6 niños con viremia positiva a la semana 24ª no obtuvo respuesta sostenida en ninguno.

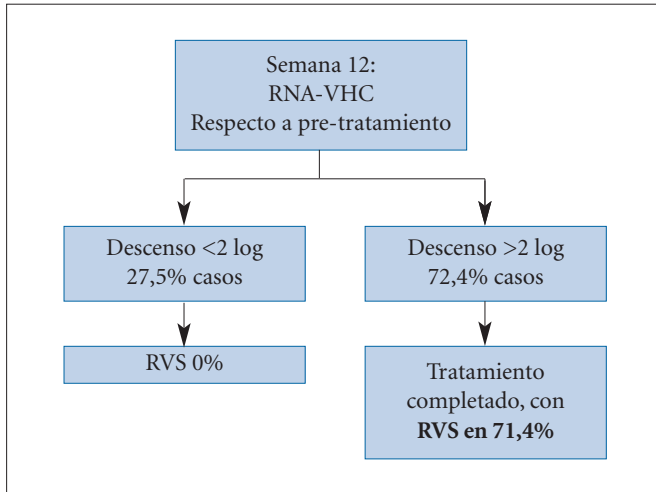


FIGURA 1. Evolución a respuesta virológica sostenida (RVS) según la evolución de la viremia a la semana 12 de tratamiento con peginterferon alfa 2b 1 microg/kg/semana + ribavirina 15 mg/kg/día⁽³⁹⁾.

En el estudio alemán, los niños tenían una edad de 2 a 17 años, el 40,3% eran debidos a infección vertical, el 75,8% a genotipo 1. Hubo respuesta sostenida en el 47,8% (22/46) de los niños con genotipo 1 y 100% (13/13) en niños con genotipo 2/3 ($p=0,0003$). En la semana 12ª el 62,3% de los tratados obtuvieron RNA-VHC negativo. El 91% de los pacientes con genotipo 1 y el 92,3% de los casos con genotipos 2/3, que consiguieron respuesta sostenida, tuvieron viremia indetectable en la semana 12ª de tratamiento.

En estos ensayos no hubo diferencias de respuesta según la edad (menores de 12 años comparado con mayores: 54,8% vs 63,3% en el estudio alemán, 45% vs 60% en el estudio español), ni con la cifra de ALT basal o comparando niños a con transaminasas normales con los que presentaban alteración funcional previa al tratamiento. La carga viral basal y el índice de Knodell no influyeron en la respuesta en niños españoles. En ambos estudios, la respuesta de los pacientes con adquisición de la infección por vía transfusional tuvo tendencia a ser superior a la de niños infectados por vía madre-hijo (niños alemanes: 70,4% vs 48% $p = 0,087$; niños españoles: 78% vs 38% $p = 0,1$).

En el grupo de niños que actualmente constituyen la población más numerosa: infectados por genotipo 1 por vía madre-hijo, el tratamiento combinado es eficaz en el 37,5% y 35% de los casos (España y Alemania, respectivamente).

Efectos adversos

Los efectos adversos del interferón pegilado combinado con ribavirina se comparan favorablemente con el empleo de interferón alfa, por disminuir el número de inyecciones y de reacciones inmediatas a la inyección. Otros efectos adversos han sido de igual naturaleza e intensidad. Todos pudieron mantener la asistencia al colegio. El cambio transitorio de carácter o estado de ánimo se ha observado en 15-30% de los niños, sin casos graves. La cifra de hemoglobina des-

cendió 1,6-1,4 g/dl respecto al valor basal; en el 5-23% de los casos hubo que reducir la dosis de peginterferón por neutropenia. Las alteraciones significativas de función tiroidea fueron observadas en 5/61 niños alemanes, que fueron tratados con L-tiroxina y mantuvieron el tratamiento combinado, 2 siguieron precisando hormona tiroidea a los 12 meses de seguimiento. Hubo un caso de diabetes mellitus. En el estudio español, el tratamiento combinado fue suspendido por hipertiroidismo en 2 niños y las alteraciones se resolvieron en ambos.

En conclusión, la eficacia del tratamiento combinado en niños avala su aplicación. Sin embargo, debe ser estudiado más profundamente, y ampliada la investigación de los factores involucrados en el desarrollo de alteraciones tiroideas y diabetes en algunos niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of Hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004; 39: 5-19.
2. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Reviews*. 2005; 5: 215-29.
3. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999; 31(Suppl 1): 54-60.
4. Della Bella S, Riva A, Tanzi E, Nicola S, Amendola A, Vecchi L, et al. Hepatitis C virus-specific reactivity of CD4C-lymphocytes in children born from HCV-infected women. *J Hepatol*. 2005; 43: 394-402.
5. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: S65-S73.
6. Gil-Miguel A, Ruedas A, Santos M, Rey Calero JJ. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en escolares de un área urbana y periurbana de Madrid. *Aten Primaria*. 1996; 17: 521-2.
7. Jonas M. Children with hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: S173-S178.
8. Martínez-Bauer E. Prevención de la transmisión nosocomial del VHC. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(Supl 2): 113-6.
9. Álvarez do Barrio M. ¿Está erradicada la hepatitis C por vía transfusional en España? *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28 (Supl 4): 3-7.
10. Jara P. Estudio de la epidemiología de la hepatitis C en niños españoles. SEGHN 1999. Congreso SEGHN, Santander; 1999.
11. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Verucchi G, Giacchino R, Vegnente A, et al, and the Italian Observatory for the Epidemiology of Hepatitis C virus infection. An epidemiological survey of Hepatitis C virus infection in Italian children in the decade 1990-1999. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 562-6.
12. Bortolotti F, Iorio R, Resti M, Cammà C, Marcellini M, Giacchino R, et al. The Italian Observatory for HCV infection and hepatitis C in children. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol*. 2007; 46: 783-90.
13. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of Hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36: S106-S113.
14. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, and the EPHN Collaborators. European Paediatric HCV Network. The management of HCV infected pregnant women and their children. *J Hepatol* 2005; 43: 515-25.

15. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, De Martino M, Vierucci A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ* 1998; 317: 437-41.
16. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. On behalf of the Committee of Hepatology of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Digestive and Liver Disease*. 2003; 35: 453-7.
17. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML, for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F156-F160.
18. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003; 70: 373-7.
19. European Paediatric Hepatitis C Virus Network A significant sex –but not elective Cesarean section– effect on mother-to-child transmission of Hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005; 192: 1872-9.
20. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 45-51.
21. Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, Giacchino R, Verucchi G, Nebbia G, et al, the Italian Observatory for Hepatitis C in children. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut*. 2005; 54: 852-857.
22. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*. 1999; 341: 866-70.
23. Hoshiyama A, Kimura A, Fujisawa T, Kage M, Kato H. Clinical and histologic features of chronic hepatitis C virus infection after blood transfusion in Japanese children. *Pediatrics*. 2000; 105: 62-65.
24. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Benvegnu L, Frascini D, Corbetta A, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood*. 1997; 90: 4628-33.
25. Strickland DK, Riely CA, Patrick CC, Jones-Wallace D, Boyett JM, Waters B, et al. Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood*. 2000; 95: 3065-70.
26. Clemente MG, Congia M, Lai ME, Lilliu F, Lampis R, Frau F, et al. Effect of iron overload on the response to recombinant interferon alpha treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr*. 1994; 125: 123-8.
27. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 275-280.
28. Azzari C, Resti M, Bortolotti F, Moriondo M, Crivellaro C, Lionetti P, Vierucci A. Serum levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 314-7.
29. Guido M, Bortolotti F, Rugge M. Is liver biopsy needed in children with chronic hepatitis? *Acta Gastroenterol Belg*. 1998; 61: 214-216.
30. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell Histology Activity Index and beyond. *Hepatology*. 2000; 31: 241-246.
31. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*. 1998; 115(6):1525-9.
32. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano MA, Vecchione R, Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: a 18-year experience. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1431-7.
33. Mohan P, Colvin C, Glymph C, Chandra RR, Kleiner DE, Patel KM, et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr*. 2007; 150: 168-74.
34. Harris HE, Mieli-Vergani G, Kelly D, Davison D, Gibb DM, Ramsay ME, on behalf of the HCV National Register Steering Group. A national sample of individuals who acquired Hepatitis C virus infections in childhood or adolescence: risk factors for advanced disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 335-41.
35. Bortolotti F, Muratori L, Jara P, Hierro L, Verucchi G, Giacchino R, et al. Hepatitis C virus infection associated with liver-kidney microsomal antibody type 1 (LKM1) autoantibodies in children. *J Pediatr*. 2003; 142(2): 185-90.
36. Guido M, Bortolotti F, Leandro G et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 660-3.
37. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: S35-S46.
38. Schneider BL, González-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the Management of Pediatric Liver Disease: Hepatitis B, C and NAFLD: Summary of a Single Topic Conference. *Hepatology*. 2006; 44: 1344-54.
39. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of Peginterferon alfa-2b and Ribavirin combination therapy in children with chronic Hepatitis C. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 142-8.
40. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauf A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41: 1013-1018.

3.4.13 Hepatopatías medicamentosa y tóxica

A. Zurita Molina

INTRODUCCIÓN

El hígado, denominado gráficamente “laboratorio principal del cuerpo humano”, está formado por una compleja estructura anatómico-funcional que interviene en múltiples procesos metabólicos tanto del niño como del adulto, y asume, entre sus importantes y numerosas competencias, el papel de filtro y aclaramiento de ciertas sustancias nocivas, exógenas o endógenas, medicamentos o tóxicos, que por cualquier circunstancia afectan al organismo.

De todos es conocido el hecho de que determinadas enfermedades son propias de la infancia. Las diferentes respuestas del hígado del niño frente a la enfermedad vienen dadas por su propia idiosincrasia. Hay que considerar la extraordinaria importancia de este periodo biológico del ser humano. Durante su infancia experimenta los mayores cambios en crecimiento y desarrollo, tanto lineal como de masa corporal y de todos los órganos y sistemas. El crecimiento con la maduración somática, psicológica y social es lo que constituye el desarrollo, que va a depender de factores intrínsecos, como los condicionantes genéticos, y extrínsecos, como la propia vida intrauterina, la alimentación, el ambiente y las enfermedades. El desarrollo indica la diferenciación progresiva de órganos y sistemas, que conlleva la maduración funcional. Se puede concluir que el niño presenta peculiaridades anatómicas, fisiológicas, metabólicas e inmunológicas, en íntima relación con sus necesidades nutritivas, que se prolongan hasta alcanzar la talla permanente, momento en que su organismo adquiere el volumen, la función y la forma definitivos del hombre adulto, circunstancia de enorme interés, por la especial capacidad que caracteriza a este periodo evolutivo, tanto para acceder al tóxico cuando se trata de una ingestión accidental, como por las diferentes agresiones que se hayan infligido al hígado a lo largo del tiempo.

Aunque algunos de los signos y síntomas de las hepatopatías de la infancia se parecen a los de los adultos, existen importantes variaciones condicionadas fundamentalmente por la mayor frecuencia con que ciertas patologías del hígado, como las metabólicas, se presentan en lactantes y niños, la propensión de los lactantes pequeños a desarrollar colestasis en respuesta a numerosos procesos diferentes y por la menor capacidad homeostática del organismo infantil frente al daño hepático.

Incidencia en el niño

La enfermedad hepática inducida por drogas es más frecuente en el adulto que en el niño. No está claro el porqué los adultos son más susceptibles que los niños a sufrir hepa-

titis tóxicas y medicamentosas, posiblemente porque, a diferencia de los adultos, los niños raramente toman medicamentos con efectos hepatotóxicos, de forma particular los empleados en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, antihipertensivos y antidepresivos, entre otros, que son más propios de ese grupo etario⁽¹⁾. Además, el proceso metabólico de fármacos y drogas a nivel hepático difiere claramente en ambos grupos, de tal manera que, a medida que avanza la edad, tal vez por realizarse las reacciones hepatotóxicas más lentamente, la gravedad de las lesiones es mayor.

En la actualidad se admiten varios factores epidemiológicos que van a favorecer la toxicidad hepática de ciertos fármacos⁽²⁾. Así, un estudio realizado en pacientes pediátricos, controlados en régimen hospitalario y ambulatorio, ha determinado su mayor incidencia en niños menores de 5 años y, dentro de este grupo, aquellos que padecen alguna enfermedad neoplásica⁽³⁾.

También el sexo es un factor que discrimina la hepatotoxicidad de ciertos fármacos: la azatioprina en el varón y la metildopa y nitrofurantoína en la mujer son claros ejemplos de ello. Los cambios metabólicos propios de la pubertad pueden modificar la susceptibilidad al daño hepático, siendo superponibles a los del adulto joven, de modo más intenso en la mujer que en el hombre.

El estado nutricional y la masa magra corporal (mayor en el niño) es otro factor a considerar en la particularidad de la toxicidad hepática: el halotano en la obesidad y el paracetamol en el ayuno y/o desnutrición lo corroboran.

Otro factor epidemiológico a tener en cuenta es el relacionado con el estilo de vida: los niños y la mayor parte de adolescentes no beben alcohol de forma mantenida ni fuman, lo que les mantiene libres de los hábitos que claramente predisponen a la hepatotoxicidad por drogas en los adultos.

La inmunosupresión en pacientes a los que se ha realizado un trasplante de órgano, sea o no el hígado el órgano trasplantado, condiciona otra forma de toxicidad hepática inducida por drogas. Las frecuentes infecciones por gérmenes oportunistas precisan del empleo de fármacos cuya toxicidad puede infligir daño hepático (antifúngicos, antivirales, antibióticos), hecho que ocasionalmente aboca a fallo hepático agudo. Es muy importante valorar esta toxicidad, máxime si se tiene en cuenta la complejidad de sus manifestaciones clínicas, que va a permitir, junto a la biopsia hepática, diagnosticar y tratar precozmente esta frecuente complicación, en la tabla I se resumen los factores de riesgo de la hepatotoxicidad.⁽⁴⁾

TABLA I. Factores de riesgo de hepatotoxicidad*.

Factor de riesgo	Fármacos	Relevancia clínica
Edad	Paracetamol, Isoniacida, Halotano AAS, Ac. Valpróico	Adultos más susceptibles. Niños más susceptibles
Sexo	Metildopa, Nitrofurantoina Diclofenac	Mujeres más susceptibles FHF y hepatitis crónica
Dosis	Paracetamol, AAS Tetraciclina, Tacrina, Isoniazida	Riesgo proporcional a niveles plasmáticos Idiosincrasia-metabólica con cierta dosis- dependencia
Duración/dosis total Intervalo	Metotrexate, Vitamina A	Dosis total, frecuencia y duración: Dosis diaria > toxicidad que semanal Mayor riesgo en embarazo
Vía administración	Tetraciclina i.v.	Vía oral es raramente tóxica
Hª previa reacciones a fármacos	Eritromicina-Amoxi/Clavulánico Halotano-Enflurano Diclofenac-Ibuprofeno-acecofenaco Amoxicilina-Amoxi/Clavulámico	Casos aislados de reacción cruzada
Interacción farmacológica	Ac Valproico y otros antiepilépticos ACO y Troleandromicina Paracetamol, Isoniacida, fenitoina Isoniacida y Rifampicina	>riesgo hepatotoxicidad >riesgo de colestasis >riesgo hepatotoxicidad Más hepatotóxico que solos
Consumo alcohol	Paracetamol Metotrexate, Isoniacida	No superar dosis 2 g/d >riesgo hepatotoxicidad
Factores genéticos	Perhexilina Tetrabamato Sulfonamidas, Hidralazina, INH D-Penicilamina, Clorpromazina Paracetamol Difenilhidantoina, Carbamacepina Modulación Inmunológica: Halotano, Antidepresivos tricíclicos, Diclofenac Clorpromazina Nitrofurantoina Amoxicilina/Clavulánico	Déficit actividad CYP-2D6 Déficit actividad CYP-2C19 Déf act N-Acetiltransferasa-2 Déficit sulfoxidación Déficit de glutation sintetasa Déf act epóxido-hidrolasa HLA A11 HLA DR6 HLA DR6 y DR2 HLA DR1* 1501, DRB5* 0101 y DQB1* 0602
Enfermedad subyacente: SIDA	Trimetropin-Sulfametoxazol Dapsona	> riesgo daño hepático > riesgo daño hepático
SIDA y hepatitis C	Antirretrovirales Antituberculosos	> riesgo daño hepático
Hepatitis C	Ibuprofeno	> riesgo daño hepático
Diabetes y obesidad	Metotrexate	> riesgo fibrosis hepática
Deterioro función renal	Tetraciclinas, Alopurinol	> riesgo daño hepático
Ayuno prolongado	Paracetamol	> riesgo daño hepático
Transplante de órganos	Azatioprina, Busulfan	> riesgo toxicidad vascular
Enfermedad de Still	Acido Acetilsalicílico	> riesgo daño hepático

*Tomado de Tesis Doctoral Dª. Miren García Cortés (Dpto. Medicina, Farmacología,, Fisiología y Pediatría). Málaga 2006 "Evaluación de causalidad en hepatotoxicidad. Comparación de la operatividad de una escala general, Escala de Naranjo, con la Escala específica de CIOMS".

Metabolismo hepático de fármacos

Para comprender la variedad de mecanismos que intervienen en la lesión hepática debida a fármacos y tóxicos, es necesario recordar esquemáticamente el papel que desempeña este órgano en su metabolismo.

El metabolismo hepático de las drogas, o biotransformación, es un importante aspecto de la función hepática. Ésta se divide en 2 fases bien diferenciadas: activación (fase I) y

detoxificación (fase II), en las que intervienen diversas enzimas. Con respecto a la hepatotoxicidad, el balance entre la fase I y la fase II es crítico. Los factores que influyen en este balance son la edad, estado de desarrollo, estado de nutrición (normal, ayuno o malnutrición), co-administración de drogas e inmunomoduladores empleados en una infección viral, etc. Los inductores pueden alterar o estimular la fase I o la fase II, pero no por igual. La farmacocinética de la droga, sobre

todo si es a partir del tracto gastrointestinal u otro órgano, y el modo de excreción también afectan a la biotransformación hepática. Si la droga se toma en una sola dosis, fraccionadamente o de forma prolongada por procesos crónicos, se afecta de diferente modo el metabolismo hepático. Finalmente, el polimorfismo del citocromo P-450 y varias enzimas de la fase II también van a influenciar este balance.

La hemoproteína citocromo P-450 forma parte de una familia de proteínas heme presentes en todas las células de los mamíferos (excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos) que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas⁽⁴⁾. El sistema citocromo P-450 tiene una gran importancia porque está implicado en la activación o desactivación de muchos fármacos, participa en la transformación de productos químicos en moléculas muy reactivas capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones y participa en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. El nombre de citocromo P-450 (CYP, del inglés *Cytochrome Pigment-450*) se debe a que muestra en determinadas condiciones un espectro UV muy característico con un pico de absorbancia a 450 nm⁽⁵⁾.

La mayor parte del citocromo P-450 se encuentra en el hígado, pero también hay cantidades significativas en el intestino delgado, localizándose a nivel celular en los alrededores del retículo endoplásmico cerca de los microsomas. Se asocia a la reacción de la fase I. Estas reacciones incluyen hidroxilación, dealquilación y deshalogenización, entre otras. La característica común en todas las reacciones es que un átomo de oxígeno molecular es insertado en el sustrato, siendo por lo tanto monooxigenasas. Al contrario, no todas las formas de citocromo P-450 son absolutamente restrictivas a un único sustrato, circunstancia que es conocida como especificidad de sustrato. Otra característica importante del citocromo P-450 es su inducibilidad.

Se conocen varios miles de citocromos P-450, de los cuales unos 50 están en el hombre, aunque posiblemente haya muchos más. Se han secuenciado por el momento 49 genes que codifican los citocromos P-450, cada uno de los cuales genera numerosas isoformas, que se clasifican según la homología existente en sus aminoácidos en:

- a. Familias de citocromos P-450 que tienen una homología secuencial de al menos un 40%. Se conocen 74 familias.
- b. Subfamilias CYP, con una homología secuencial de al menos 55%; en el hombre, se conocen unas 30 subfamilias. Recientes investigaciones en humanos han mostrado que las subfamilias 1^a, 2B, 2C, 2D, 2E y 3^a, son particularmente importantes en el metabolismo y toxicidad de drogas y xenobióticos.
- c. Genes individuales, cada uno de los cuales genera su correspondiente enzima. Hay unos 50 genes importantes para el hombre.

La nomenclatura de estos genes sigue el orden de su clasificación: las familias se caracterizan por un número: CYP3, CYP14, CYP26; las subfamilias se identifican con una letra, por ej., CYP3A, CYP3D, etc., finalmente los genes individuales reciben un número, por ej., CYP3A4. Algunos de estos

genes son polimorfos⁽⁶⁾, lo que quiere decir que varían ligeramente entre unos individuos o unas poblaciones determinadas. Se admite que dos genes CYP son polimorfos cuando las secuencias de aminoácidos difieren en al menos el 1%. El polimorfismo tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico ya que poblaciones que tengan diferentes polimorfos metabolizan fármacos de una manera diferente. Así, por ejemplo, los individuos en los que el CYP2C9 es deficientemente funcional no son capaces de eliminar la (S)-warfarina, de tal manera que pueden ser anticoagulados con dosis tan pequeñas como 0,5 mg/día. En otros casos, los polimorfos pueden detener la activación de un fármaco haciéndolo ineficaz. A veces, sin embargo, un fenotipo CYP es beneficioso para el paciente. Por ejemplo, los sujetos con un CYP2C19 defectivo no son capaces de metabolizar el omeprazol, con lo que los niveles plasmáticos de este fármaco se mantienen más elevados. Casi todos los CYPs pueden ser inducidos (o sea, activados); por ejemplo, el CYP3A4, uno de los citocromos P-450 más importantes, puede ser inducido por la rifampicina o la fenitoína. Como este CYP metaboliza fármacos como la eritromicina, los opioides o la ciclosporina, la administración concomitante de los primeros con los segundos acelera el metabolismo de estos últimos, lo que se puede traducir por un fracaso terapéutico. Por el contrario, los CYPs pueden ser también inhibidos por algunos fármacos (los inhibidores de la recaptación de serotonina inhiben el CYP3A4). En este caso, todos los fármacos que son metabolizados por este sistema enzimático verán su metabolismo inhibido o reducido, aumentando sus niveles plasmáticos y, consecuentemente, su toxicidad. De esta forma la eritromicina, en combinación con la teofilina, aumenta los niveles plasmáticos de esta última produciendo efectos tóxicos⁽⁷⁾.

El resultado de la mayoría de las reacciones de biotransformación es hacer el sustrato de una futura modificación polar de una reacción fase II. La fase II de detoxificación se realiza por diferentes tipos de enzimas, incluyendo glutatión S transferasa, glucuronil transferasa, epóxido hidrolasa, sulfotransferasa, N-acetiltransferasa y enzimas responsables de la conjugación de glicina.

Muchos fármacos son lipofílicos y es necesario que se conviertan en metabolitos hidrosolubles para poder eliminarse por la orina o por la bilis. Este proceso lo lleva a cabo el hígado mediante dos clases de reacciones. El citocromo P-450 oxida al fármaco mientras que las enzimas conjugantes añaden un grupo polar hidrosoluble como ácido glucurónico, sulfato, glutatión o aminoácidos. El citocromo P-450 se reduce primeramente por la NADPH citocromo P-450 reductasa, tras lo cual puede fijar el oxígeno molecular como un sexto ligando de su hierro hem. Al introducir un segundo electrón se forma un complejo hierro-oxo que puede oxidar muchos sustratos. Las diversas isoenzimas del citocromo P-450 presentan un mismo centro oxidante (hierro hem), pero con diferentes apoproteínas, que le confieren distinta actividad ante diversos sustratos, representando un sistema versátil que puede metabolizar multitud de compuestos tanto endógenos como exógenos (fármacos y tóxicos), aunque no exento de inconvenientes⁽⁸⁾.

Mientras que algunos fármacos se transforman en metabolitos estables, otros forman metabolitos reactivos, potencialmente tóxicos, a partir del citocromo P-450, oxidando el fármaco y formando un electrófilo reactivo, catalizando la deshalogenización reductora de diversos haloalcanos hacia los correspondientes radicales libres, o bien a partir de la NADPH- citocromo P-450 reductasa, reduciendo por sí misma algunos fármacos hacia radicales libres, que a su vez pueden reducir el oxígeno molecular al radical anión superóxido (O_2°), lo que conduce a otra especie de oxígeno reactivo (H_2O_2 , $^{\circ}OH$). Afortunadamente la formación y toxicidad de estos metabolitos reactivos se ve limitada por diversos mecanismos protectores, como pueden ser:

1. Inactivación del citocromo P-450.
2. Transformación en metabolitos estables, a partir de las epóxido-hidrolasas microsomales, citosólicas y nucleares que convierten muchos epóxidos reactivos en dihidrodioles inactivos o conjugándose muchos metabolitos electrofílicos con el glutatión.
3. Limitando la toxicidad del oxígeno reactivo (superóxido-dismutasa y glutatión-peroxidasa) y la peroxidación lipídica (el glutatión, la glutatión-peroxidasa, la glutatión S-transferasa y la glutatión-reductasa).

Los citocromos P-450 más importantes desde el punto de vista clínico son los CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. Otros notables CYPs son los CYP2E1, CYP2A6 y CYP1A2.

MECANISMOS DE LAS LESIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS Y PATRONES DE HEPATOTOXICIDAD

Debido a que el hígado es un órgano complejo anatómico y funcionalmente, la hepatotoxicidad por drogas presenta un amplio espectro de alteraciones bioquímicas, histológicas y clínicas. La mayor parte de las drogas que ocasionan enfermedad hepática son citotóxicas, siendo frecuentemente el hepatocito la célula diana. No se conoce el mecanismo exacto de la muerte o lisis del hepatocito y probablemente difiere en función del tipo de tóxico, fármaco o no, que la va a dañar⁽⁹⁾. Este daño hepático puede ser zonal, lo que refleja una selectividad metabólica en el lóbulo hepático. La necrosis zonal hepatocelular es sugestiva de la producción de metabolitos tóxicos que van a jugar un papel importante en la patogénesis de la hepatotoxicidad.

La diversidad celular que configura la estructura hepática, células parenquimatosas y no parenquimatosas, también va a contribuir a la diferente manifestación del daño hepático inducido por drogas. Estas drogas hepatotóxicas pueden implicar a otras células además del hepatocito. Así, la lesión citotóxica puede predominar en el epitelio celular del conducto biliar (por ejemplo, la clorpropamida), en las células estrelladas (hipervitaminosis A) o en las células endoteliales (alcaloides de alguna variedad de té). La lesión del epitelio ductular o de los grandes conductos biliares va a interferir en el flujo biliar, ocasionando colestasis, aunque también lesiones hepatocelulares graves pueden acompañarse de algún grado de ectasia biliar.

La citototoxicidad puede tener otros efectos al margen de la muerte celular. Así se pueden interferir ciertas funciones metabólicas, tales como la síntesis proteica o lipídica, y la producción energética. La disfunción intracelular da lugar a la pérdida de gradientes iónicos, a un descenso de ATP e interrupción de la actina, ruptura de las bombas canaliculares, etc., que van favorecer el acúmulo de ácidos biliares, cuya toxicidad va a infligir una lesión secundaria en los hepatocitos.

Se pueden acumular grasas u otras sustancias en el hepatocito, como ocurre en la hepatotoxicidad de las tetraciclinas. En contraste la citotoxicidad puede tener otras consecuencias peores. Las lesiones extensas pueden conducir a la fibrosis y cirrosis. Se puede ver alterada la perfusión vascular del hígado, como ocurre en la enfermedad veno oclusiva. Finalmente, la hepatotoxicidad puede inducir la transformación neoplásica ocasionalmente, alterando el DNA celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ocasiones se manifiesta como una hepatitis con síntomas inespecíficos como pueden ser fatiga, anorexia, náuseas y vómitos. En otras es asintomática, apreciando únicamente una elevación de las transaminasas séricas. Algunas drogas inducen hepatotoxicidad a nivel ductular, manifestándose por colestasis. Clínicamente hay ictericia, prurito, elevación importante de la fosfatasa alcalina y elevación discreta de las aminotransferasas. La colestasis asociada a los esteroides contraceptivos es un ejemplo de este tipo de daño hepático. Otras drogas ocasionan cuadros mixtos, colestasis y hepatitis. En algunos casos la ictericia es debida a la lesión de los transportadores moleculares localizados en la membrana canalicular. Un tipo de lesión llamada hepatocanalicular es la debida a la clorpromazina y eritromicina.

A su vez, junto a ejemplos de estos tres tipos de lesión hepática inducida por drogas, se pueden incluir síndromes sistémicos específicos. El síndrome de hipersensibilidad incluye fiebre, inflamación de otros órganos y sistemas (Stevens-Johnson, disfunción renal, miocarditis), linfadenopatía, eosinofilia, y linfocitosis atípica. Este cuadro sugiere un mecanismo inmunoalérgico, tal vez debido a un metabolito tóxico. Otras veces se observa una hepatitis crónica activa, asociada en ocasiones a una hepatitis autoinmune tipo 2 (con anti-LKM positivos); con un curso subagudo o crónico, fatiga, anorexia, artralgia, *rash*, elevación de las inmunoglobulinas y positividad de autoanticuerpos inespecíficos. Se asocia a drogas tipo metildopa y nitrofurantoína.

La duración de las manifestaciones clínicas del proceso hepatotóxico permite correlacionarla con la lesión histológica del daño hepático y clasificarlas en agudas, aquellas que evolucionan en poco tiempo y no van a producir signos histológicos de cronicidad; subagudas, las que se desarrollan en semanas o meses, encontrando cambios histológicos de fibrosis y posible regeneración, y crónicas, con patrón de fibrosis y/o cirrosis, escasez de conductos biliares, lesiones vasculares y neoplásicas.

HEPATOTOXICIDAD DE DROGAS ESPECÍFICAS

Acetaminofeno

El paracetamol o acetaminofeno es el analgésico antitérmico más vendido en el mundo, el fármaco más usado en pediatría y el que con mayor frecuencia está implicado en intoxicaciones pediátricas. El fallo hepático inducido por acetaminofeno es la segunda causa de trasplante hepático infantil. La dosis terapéutica de acetaminofeno es 10-15 mg/kg cada 4-6 horas, siendo la dosis máxima 90 mg/kg/día en pediatría y 4 gramos/día en adultos. La dosis tóxica por ingestión única es de 150 mg/kg en niños menores de 12 años y 7,5 gramos en adolescentes y adultos.

El 95% de este fármaco sufre metabolismo hepático por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína, y un 5% se N-hidroxila por la isoenzima CYP2E1 para formar N-acetil p-benzoquinoneimina (NAPQI), que interacciona con los grupos sulfhidrilos del glutatión. El NAPQI es altamente hepatotóxico, y normalmente es detoxificado por el glutatión y la unión a grupos sulfhidrilos. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas, produciendo radicales libres que provocan una necrosis hepática en tan sólo 12 horas. Si se ingieren dosis altas de paracetamol se generan cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión. La toxicidad es mayor cuando se asocian inductores del citocromo P-450, con fármacos que compiten en la conjugación del paracetamol incrementando la formación del metabolito tóxico, y cuando están reducidas las reservas de glutatión por alcoholismo o malnutrición.

Clínicamente la toxicidad por paracetamol (dosis dependiente), se manifiesta con síntomas inespecíficos en las primeras 24 horas: el paciente puede presentar malestar general, náuseas, dolor abdominal, vómitos y sudoración (con aumento de gammaglutamil- transpeptidasa); hasta las 72 horas la sintomatología puede mejorar, pero comienzan a elevarse las transaminasas hepáticas. Alrededor del tercero o cuarto día se produce el máximo daño hepático, pudiendo presentarse diátesis hemorrágica, encefalopatía, convulsiones, hipoglucemia e insuficiencia hepática, que con frecuencia tienen un desenlace fatal. Si el paciente supera los primeros siete días, se produce una recuperación clínica, acompañada de un descenso de los niveles enzimáticos, que pueden tardar unas 3 semanas en normalizarse. El empleo en las primeras 24 horas de su antídoto N-acetilcisteína puede prevenir la lesión hepática, aunque el riesgo de desarrollar una lesión irreversible aumenta a medida que se retrasa su administración. (Tabla II)

Amiodarona

Es un derivado benzofurano yodado que se emplea rara vez en niños para el tratamiento de arritmias cardíacas. Induce hepatotoxicidad, manifestada por elevación de las aminotransferasas y hepatomegalia. Debido a la lentitud de su eliminación, puede inducir cirrosis hepática. Las manifestaciones agudas son extremadamente raras en el niño.

Antiinflamatorios no esteroides

En general muestran poca hepatotoxicidad, estimándose un riesgo absoluto de 9/100.000. Su interés viene dado por

el elevado número de fármacos que componen este grupo y por el uso limitado en la edad pediátrica. Se ha descrito necrosis hepatocelular con colestasis en la administración de indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y sulindaco⁽¹⁰⁾.

Antineoplásicos

Habitualmente las drogas antineoplásicas se emplean asociadas. La sintomatología es variada predominando la elevación de las aminotransferasas, destacando por su frecuencia las nitroureas, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, cis-platino y dacarbacina. La hepatopatía por L-asparagina se asocia a esteatosis grave, necrosis hepatocelular y fibrosis, que suele revertir al suprimir el fármaco. La tioguanina, arabinósido de citosina, busulfán, DTIC y BCNU, la administración simultánea de ciclosporina y metrotexato, se asocian a la enfermedad veno oclusiva hepática (elevación GOT y GPT, ascitis, ictericia, etc.).

Aspirina

Su empleo en pediatría se concreta a la artritis reumatoide. La toxicidad es dosis-dependiente, presentando dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, hepatomegalia e hipertransaminasemia. Puede desarrollarse excepcionalmente el síndrome de Reye.

Azatioprina

Formada a partir de la 6-mercaptopurina, es un potente inmunosupresor usado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, EIC y en enfermedades autoinmunes en el niño. Su hepatotoxicidad no es frecuente, aunque se ha asociado a trasplantados hepáticos.

Carbamazepina

Derivado dibenzazepínico con estructura química similar a la imipramina (tricíclica). La hepatotoxicidad es muy poco frecuente en niños, manifestándose como un síndrome mononucleósico. No obstante, su asociación con otros antiepilépticos (primidona, fenobarbital) puede ocasionar hepatopatía grave.

Cocaína

Todavía no se ha reportado en niños o adolescentes. Producen necrosis zonal con esteatosis. El etanol y fenobarbital incrementan su toxicidad.

Ciclosporina

Potente inmunosupresor, usado ampliamente en el tratamiento del rechazo de órganos. La hepatotoxicidad, mínima, se suele manifestar por colestasis, sin evidenciar daño celular.

Éxtasis

Anfetamina sintética empleada con fines psicotrópicos y estimulantes. Su toxicidad se manifiesta por hipertermia, arritmia cardíaca, rabdomiólisis y fallo renal agudo. La hepatotoxicidad es muy alta, siendo en ocasiones letal o requiriendo

TABLA II. Tratamiento específico de la intoxicación por paracetamol (acetaminofeno)*.

La principal toxicidad es hepática y se produce por saturación de las vías metabólicas acumulándose metabolito tóxico.

1. **Dosis tóxica** > 150 mg/kg. Niveles plasmáticos tóxicos: > de 200 mg/ml a las 4 horas, o >100 µg a las 12 horas.
2. **Clínica:** cuatro estadios
 - Estadio I (primeras 24 horas): náuseas, vómitos y sudoración.
 - Estadio II (el 2º día): mejoría clínica, pero aparecen las primeras alteraciones de la función hepática.
 - Estadio III (del 2º al 4º día): clínica de daño hepático con ictericia, hipoglucemia, alteración de la coagulación e incluso encefalopatía hepática y daño renal.
 - Estadio IV (a partir del 7º día): comienza a normalizarse la función hepática, generalmente hasta la recuperación completa.
3. **Tratamiento:**

Si hay ingestión < de 150 mg/kg: inducción del vómito y posterior administración de carbón activado. No es necesario administrar antídoto.

En los que han ingerido > de 150 mg/kg o con historia dudosa, se induce el vómito pero no se administra carbón activado (ya que absorbería también el antídoto). En estos pacientes se determina el nivel de paracetamol en sangre y se comenzará tratamiento con N-acetilcisteína a poder ser antes de las primeras 12 horas post ingesta y siempre preferiblemente por vía enteral (si es necesaria estaría indicada la administración por sonda nasogástrica).

N-acetilcisteína (Flumil®)

 - V.O.: 1ª dosis de 140 mg/kg, continuando con 70 mg/kg/cada 4 horas hasta completar 17 dosis. La solución comercial se disuelve en proporción 1:4 en agua o zumo. Existe una preparación comercial preparada al 20%.
 - I.V.: 1ª dosis de 150 mg/kg en 200 ml de suero glucosado al 5% en 15 minutos. Posteriormente 50 mg/kg en 500 ml de SG al 5% en 4 horas y después 100 mg/kg en 1.000 ml en 16 horas (en niños pequeños puede reducirse el volumen si es necesario).

*Tomado del Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Residentes Hospital Infantil La Paz- Madrid 3ª edición.

do un trasplante hepático urgente⁽¹¹⁾. Se ha comunicado su hepatotoxicidad en adolescentes, manifestada por dolor abdominal y fatiga, y en ocasiones, dependiendo de la susceptibilidad, coagulopatía, hipoglucemia y fallo hepático agudo.

Eritromicina

Todas las formas de eritromicina, más el estolato, son potencialmente hepatotóxicas. Su toxicidad se presenta en forma de anorexia, náuseas, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. En el niño, puede manifestarse por hepatomegalia y esplenomegalia ocasionalmente.

Estrógenos (contraceptivos orales)

El efecto tóxico sobre el hígado es muy heterogéneo, pudiendo manifestarse por trombosis de la vena hepática (Budd-Chiari) y, más frecuentemente, por litiasis biliar. Su uso prolongado se asocia con adenoma de células hepáticas que puede degenerar a carcinoma hepatocelular. El diagnóstico precoz es importante, pues la supresión puede revertir el cuadro.

Fenobarbital

La hepatotoxicidad es muy rara en el niño. Cuando se presenta es debido a un síndrome de hipersensibilidad multisistémico, asociado a la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.

Haloperidol

Se han comunicado reacciones colestásicas y eosinofilia.

Halotano

Su hepatotoxicidad se cree que es debida a fenómenos inmunológicos, pudiendo manifestarse por una hepatitis

asintomática, con elevación de AST-ALT tras la exposición al fármaco y más raramente como una necrosis hepatocitaria masiva con fallo hepático agudo. La mayoría de los casos descritos se observan después de exposiciones repetidas o prolongadas, favorecidos por cierta predisposición genética, hipoxia hepática o la administración concomitante de fármacos inductores hepáticos. En estos casos se observa una producción elevada de metabolitos hepatotóxicos que se unen de forma covalente a macromoléculas hepáticas, transformándolas en componentes inmunogénicos.

Isoniazida

Aunque su hepatotoxicidad es más frecuente en adultos que en niños, son numerosas las comunicaciones pediátricas, incluyendo casos fatales de necrosis hepática. La elevación asintomática de las aminotransferasas se puede apreciar en alrededor del 7 al 17,1 % dependiendo de las series, en contraposición a la hepatitis necrótica que lo hace entre 0,1 y el 7,1%. En el 1/1.000 de los casos es sintomática. Se ha constatado su relación con la dosis administrada.

Ketoconazol

En contraste con la anfotericina, el ketoconazol se muestra como hepatotóxico, incluso en niños, con manifestaciones de *rash* cutáneo, eosinofilia y necrosis hepatocelular, con o sin colestasis en casos graves, y con elevación moderada de las aminotransferasas en las formas asintomáticas.

Metotrexato

Sus efectos negativos sobre el hígado son la fibrosis con esteatosis, que ocasionalmente evolucionan a cirrosis hepática. Se especula sobre el papel que desempeña el 7-hidroximetotrexato, un metabolito poco soluble, en la toxicidad hepática⁽¹²⁾.

Minociclina

Derivado tetraciclínico indicado en el tratamiento del acné juvenil. La toxicidad puede manifestarse por fenómenos de hepatitis con ictericia y elevación de aminotransferasas, acompañados con positividad de los ANA y, en ocasiones, con poliartritis. El mecanismo parece inmunoalérgico.

Pemolina

Usado en trastornos de déficit de atención, puede desarrollar hepatotoxicidad con simple elevación de aminotransferasas hasta fallo hepático agudo. La reducción o discontinuidad de la dosis administrada se acompaña de mejoría.

Penicilinas

Sus derivados sintéticos se asocian a toxicidad hepática. La oxacilina, cloxacilina y flucloxacilina pueden inducir colostasis, al igual que el amoxi-clavulánico⁽¹³⁾, aunque no descritas en la edad pediátrica.

Pirazinamida

Antituberculoso muy eficaz en terapia combinada. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/24 horas, con un máximo de 2 gramos/día. Su hepatotoxicidad dosis dependiente hace que sólo se use en la primera fase de del tratamiento combinado y en meningitis tuberculosa. La hepatotoxicidad se puede manifestar por hipertransaminasemia, colostasis, hepatitis a veces con afectación sistémica, e insuficiencia hepática. No es necesario suspender el tratamiento a no ser que se alcancen transaminasemias por encima de cinco veces el valor normal, siendo lo más frecuente observar un descenso espontáneo, a pesar de mantener el tratamiento.

Propiltiouracilo (PTU)

Durante los más de 60 años que se viene utilizando este medicamento, para tratar la Enfermedad de Graves-Basedow (GD), se han ido recogiendo numerosos informes que lo relacionan con insuficiencia hepática y ocasionalmente la muerte. Se calcula que en Estados Unidos más de 4000 pacientes pediátricos reciben fármacos antitiroideos, y de estos, hasta un 30% propiltiouracilo (PTU). El riesgo de fallo hepático grave, inducido por PTU, se estima en 1/2.000-4.000 niños. Más frecuente es la afectación hepática reversible inducida por PTU, que se presenta en el 1/200 de estos pacientes.

En octubre de 2008, un grupo de expertos “Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)”, evaluaron los riesgos derivados del tratamiento con PTU en niños, concluyendo que existe una mayor predisposición al daño hepático en el paciente pediátrico respecto al adulto, aconsejando el empleo de otros fármacos alternativos para la GD, no debiendo considerarlo como medicamento de primera línea.

Retinoides

Se sabe que la ingesta prolongada de vitamina A es hepatotóxica, con cambios en las células estrelladas del hígado, esteatosis y fibrosis. El etretinato es más tóxico.

Valproato (ácido valproico)

Aproximadamente un 11% de pacientes tratados con ácido valproico desarrollan elevación de aminotransferasas, pudiendo presentar enfermedad hepática en los 3-4 primeros meses de iniciado el tratamiento. La hepatotoxicidad del valproato es más frecuente en el niño que en el adulto. Los factores de riesgo en el niño incluyen la edad (menores de 2 años), asociación de varios medicamentos anticonvulsivantes, retraso mental, retraso de crecimiento y anomalías congénitas. El riesgo de hepatotoxicidad fatal en esos niños se estima de 1/600. La hiperamonemia no asociada a fallo hepático se debe a un efecto metabólico adverso del fármaco.

El cuadro clínico de la hepatitis tóxica por valproato se presenta con pródromos de “hepatitis-like”, anorexia, náuseas y/o vómitos. Posteriormente pueden aparecer fiebre, coagulopatía de consumo e ictericia, continuando con signos de insuficiencia hepática progresiva, tales como ascitis e hipoglucemia, ambos de muy mal pronóstico. La muerte sobreviene por fallo renal concomitante e infección. La biopsia hepática puede mostrar necrosis zonal hepatocelular, esteatosis microvesicular y proliferación ductular. El mecanismo del daño hepático se puede deber a la inhibición de la, β -oxidación de los ácidos grasos, teniendo su expresión en la depleción de los niveles de carnitina, hecho que debe considerarse tanto para el diagnóstico precoz del fallo hepático como para su tratamiento⁽¹⁴⁾.

HEPATOTOXICIDAD POR INGESTIÓN DE HONGOS SILVESTRES.

El Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías de la Unión Europea ha alertado sobre el aumento del consumo de setas alucinógenas entre los adolescentes. La dificultad que supone identificar las diversas variedades de hongos adquiere tintes dramáticos cuando de ello depende el riesgo de sufrir intoxicaciones, que en ocasiones son letales. Algunos hongos son hepatotóxicos, fundamentalmente los del género *amanita*, *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa*, *Lepiota helveola* y *Galerina marginata*. Por su gravedad la incluimos en esta relación de drogas y tóxicos específicos.

Amanita phalloides

El consumo de hongos silvestres del género *Amanita* produce hepatotoxicidad e insuficiencia hepática aguda, siendo la *Amanita phalloides* la variedad que con mayor frecuencia la produce (90%). La *Amanita* posee al menos dos potentes toxinas: amatoxinas y phallotoxinas, que son péptidos bicíclicos. Las amatoxinas determinan daño hepatocelular debido a su capacidad de inhibir la enzima RNA topoisomerasa II, bloqueando la transcripción de genes en el núcleo del hepatocito. La alfa-amanitina es extremadamente tóxica, bastando 5 mg para causar la muerte a un adulto. Un píleo (“sombrero”) promedio contiene 30 a 90 mg de esta sustancia. La alfa-amanitina puede ser detectada por radioinmunoensayo en sangre u orina, aunque su determinación no se realiza rutinariamente. Las toxinas no se inactivan con la cocción.

La sintomatología clínica de la intoxicación por *Amanita phalloides* se inicia en las primeras 24 horas, caracterizándose por dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, deshidratación, hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas. Tras una aparente mejoría de 24-48 horas de duración, aparecen ictericia, insuficiencia hepática aguda y encefalopatía, con una mortalidad del 20 al 30%.

Aunque no se dispone de antídoto específico, se han empleado silimarina, que interrumpe la circulación enterohepática y estimula la síntesis proteica, penicilina G a altas dosis, que inhibe la circulación enterohepática, ácido tióctico para activar determinados sistemas enzimáticos, y N-acetilcisteína. Todos con efectividad discutida.

No hay mucha experiencia de la diálisis hepática de albúmina con el sistema MARS. El trasplante hepático es la única medida que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda. Recientemente se ha llegado al consenso sobre su indicación absoluta, con independencia de que haya o no encefalopatía, cuando el intervalo entre la ingestión de *Amanita phalloides* y la diarrea sea inferior a 8 horas⁽¹⁵⁾.

Crterios diagnósticos

El no disponer de métodos específicos para el diagnóstico de hepatotoxicidad inducida por fármacos o drogas, la posibilidad de ingestión simultánea de más de uno, diferentes estados de nutrición y coexistencia de enfermedad hepática relacionada o no con el proceso que se estudia, van a ocasionar problemas diagnósticos. Éstos se basan fundamentalmente en su sospecha, ante determinadas manifestaciones clínicas, cronología de su desarrollo y exclusión de otras causas de hepatopatías. Ciertos fármacos se encuentran involucrados con mayor frecuencia, destacando entre otros los antiinflamatorios no esteroides, anticonvulsivantes, estrógenos contraceptivos orales, antibióticos e inmunosupresores. El consumo precoz de drogas por adolescentes y niños, obliga a considerar el éxtasis, cocaína y alcohol, como posibles tóxicos a investigar.

Rara vez hay que realizar la biopsia hepática para el diagnóstico. Se puede recurrir a determinados parámetros de laboratorio que expresan un tipo de daño hepático: hepatocelular (GOT-GPT > 2 los valores normales, o GOT/FA \geq 5 los valores normales); colestásica (FA > 2 los valores normales, o > FA con GOT/FA < 2), y mixta (>GPT- FA ó GOT/FA \leq 2-5 los valores normales).

PRONÓSTICO

Factores determinantes del pronóstico van a ser la edad, el estado nutricional del paciente, afectación hepática previa, el tipo de droga o tóxico, la cuantía de la dosis y la forma en que fue recibida, rápida o lentamente. Histológicamente las lesiones que presentan un patrón de afectación hepatocelular van a tener peor pronóstico.

La precocidad en la detección del daño hepático y su correlación con la ingestión de una o más drogas, son de suma importancia a la hora de establecer el tratamiento y emitir un pronóstico.

TRATAMIENTO

La principal medida terapéutica es la suspensión inmediata del fármaco sospechoso, tras lo cual se suele producir una regresión del daño hepático con posterior resolución espontánea. Una agresión grave y prolongada conduce frecuentemente a una lesión irreversible.

Se debe proceder a la hospitalización cuando se sospeche reacción hepatocelular con ictericia, intentando prevenir en lo posible el fallo hepático agudo. Sólo en determinados casos se puede utilizar un tratamiento específico. La administración de antídoto se limita a la intoxicación por acetaminofeno (N-acetilcisteína) y *Amanita phalloides*.

El uso de esteroides es controvertido, a no ser en las formas de hepatitis agudas graves con manifestaciones multisistémicas (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), contribuyendo a reducir la mortalidad. Situaciones concretas van a requerir tratamiento sintomático, como es el caso del prurito en la colestasis, no demostrando eficacia alguna el empleo de ácido ursodeoxicólico.

Por el contrario, el hecho de disponer de nuevas armas terapéuticas, como la diálisis hepática con el sistema MARS y soporte en una unidad de cuidados intensivos, nos permite controlar el fallo hepático agudo dando tiempo a la posible reversión del proceso tras la supresión del tóxico, a la vez que se ponen en marcha otras medidas terapéuticas más complejas, como puede ser el trasplante hepático.

RESUMEN

El hígado del niño, a diferencia del adulto, es menos vulnerable a las agresiones de tóxicos y medicamentos debido a las peculiaridades propias de la edad, como pueden ser la mayor capacidad funcional de aclaramiento del hepatocito del niño, mayor masa magra relativa y menor exposición a alcohol, drogas y medicamentos asociados, que potenciarían los efectos adversos. La hepatotoxicidad de un fármaco o droga es a menudo asintomática, presentándose únicamente con elevación de los niveles de aminotransferasas.

Factores favorecedores de hepatotoxicidad en la edad pediátrica son la malnutrición, obesidad, malformaciones congénitas asociadas y retraso mental.

Ciertos fármacos y tóxicos muestran una mayor agresividad en el hígado del niño, como el ácido valproico y otros anticomiciales (carbamazepina, fenitoína), drogas antineoplásicas, antibióticos macrólidos, etc...

Recientemente el Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías de la Unión Europea ha alertado sobre el aumento del consumo de setas alucinógenas entre los adolescentes. El consumo de hongos silvestres del género *Amanita* produce hepatotoxicidad e insuficiencia hepática aguda, siendo el trasplante hepático la única terapéutica eficaz en casos graves.

El diagnóstico de la hepatitis tóxica y medicamentosa se ve limitado, al no existir parámetros específicos de laboratorio, teniendo que recurrir al conocimiento del fármaco prescrito y sus efectos adversos, relacionándolos con las manifestaciones clínicas presentes. En España se ha constituido un grupo cuyo objetivo es elaborar un registro nacional pro-

tolerizado de hepatotoxicidad por fármacos en la edad pediátrica siguiendo la Escala de CIOMS. En el mismo intervienen varios hospitales coordinados por la Clínica Pediátrica del Hospital San Cecilio de Granada, con el auspicio del FIS e Instituto de Salud Carlos III.

La medida terapéutica más eficaz es la supresión del fármaco o tóxico presuntamente responsable. Se dispone de pocos antidotos específicos frente a fármacos y tóxicos, como pueden ser la N-acetilcisteína en la intoxicación por acetaminofeno.

La diálisis hepática con el sistema MARS⁽¹⁶⁾ puede contribuir al mantenimiento del enfermo y reversión del cuadro inducido por fármacos y tóxicos. El trasplante hepático constituye la última alternativa terapéutica eficaz.

De vital importancia es valorar la toxicidad de ciertas drogas administradas a niños trasplantados, hecho que ocasionalmente aboca a fallo hepático agudo. El manifestarse clínicamente de forma muy variada obliga a un estrecho seguimiento de estos pacientes, biopsia hepática incluida, permitiendo así diagnosticar y tratar precozmente esta frecuente complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts EA. Drug-induced liver disease. En: Frederick JS, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 20: 463-87.
2. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 77-83.
3. Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988; 82: 24-9.
4. Zhenglu W, Hui L, Shuying ZH, Wenjuan C, Zhongyang SH. A clinical-pathological analysis of drug-induced hepatic injury after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Dec; 39(10): 3287-91.
5. Walsh C. *Levine's Pharmacology. Drug Actions and Reactions*. Taylor and Francis; 2005; 11.
6. Jacqz E, Hall SD, Branco RA. Genetically determined polymorphisms in drug oxidation. *Hepatology*. 1986; 6: 1020-32.
7. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. *Lexi-Comp's Drug Interactions Handbook*. 2.^a ed. Ohio: Lexi-Comp; 2004. p.58, 91, 133, 258, 265, 335.
8. Bachmann KA, Lewis JD. Predicting Inhibitory Drug-Drug Interactions and Evaluating Drug Interaction. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39: 1064-1072.
9. Pessayre D, Larrey D. Lesiones hepáticas inducidas por fármacos. En: Rodés Benhamou RJP, McIntyre N, Rizzetto M, editores. *Tratado de Hepatología Clínica, Tomo II, Masson-Salvat Medicina*. 1993; 17: 1015-47.
10. Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic drugs. *Sem Liver Dis*. 1990; 10: 322-8.
11. Andreu V, Mas A, Bruguera M, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1998; 29: 394-7.
12. Bremnes RM, Smeland E, Huseby N-E, et al. Acute hepatotoxicity after high-dose methotrexate administration to rats. *Pharmacol Toxicol*. 1991; 69: 132-139.
13. Larrey D, Vial T, Babany G, et al. Hepatitis associated with moxycillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut*. 1992; 33: 368-371.
14. Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Schoeller DA, et al. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid. The effect of L-carnitine. *Neurology*. 1993; 43: 2362-68.
15. Escudié L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J, Valla D, Bernuau J, Durand F. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol*. 2007; 46(3): 466-473.
16. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular absorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs*. 1999; 17: 1015-47.
17. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*. 2009; 360: 15174-5.

3.4.14 Fallo hepático agudo

M.R. González Escudero, A. Llorente de la Fuente, J. Manzanares López-Manzanares

El término fallo hepático (FH) hace referencia al desarrollo rápido de lesión hepática grave, fracaso de la función de síntesis y encefalopatía en una persona con un hígado previamente sano o con enfermedad hepática bien compensada (fallo hepático agudo sobre crónico). El FH condiciona que el paciente enferme gravemente, en un corto período de tiempo, y tenga un elevado riesgo de fallecer.

Fallo hepático agudo (FHA), específicamente, corresponde al fracaso hepático cuando no hay historia previa de enfermedad hepática. El FHA es un síndrome más que una enfermedad específica, ya que tiene múltiples causas y tanto su curso como su pronóstico son muy variables⁽¹⁾. Los signos más fidedignos de daño hepático grave son la coagulopatía (INR >1,5) y la encefalopatía, en cualquier grado, con una duración de la enfermedad inferior a 24 semanas. La etiología más frecuente del FHA corresponde a hepatitis viral, enfermedad hepática causada por fármacos y toxinas, enfermedades metabólicas e isquemia. No se dispone de terapias específicas que hayan demostrado un claro beneficio, excepto el trasplante hepático urgente.

El fallo hepático agudo o fulminante se ha definido clásicamente como el daño hepático grave en un paciente sin historia previa de hepatopatía con desarrollo de encefalopatía en las 8 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Esta definición es problemática en el caso de los niños, los cuales pueden no desarrollar encefalopatía, desarrollarla más tardíamente, o presentar síntomas tan sutiles que hacen difícil su diagnóstico⁽²⁾. La definición de FHA más apropiada para la edad pediátrica es la de afectación multisistémica que se desarrolla en días o semanas en un paciente con disfunción hepática grave y sin antecedentes de enfermedad hepática previa. La encefalopatía no es un criterio para el diagnóstico, si bien es cierto que implica un peor pronóstico en el caso de desarrollarse.

El diagnóstico es particularmente difícil en neonatos: los vómitos y la dificultad de alimentación son signos precoces. La irritabilidad y las alteraciones del patrón de sueño diurno-nocturno son datos de encefalopatía ya establecida. En niños mayores puede presentarse de forma muy variada, incluyendo alteraciones del comportamiento y agresividad. El grupo de estudio del FHA en pediatría define esta entidad basándose en: 1) evidencia bioquímica de daño hepático; 2) no historia de enfermedad hepática conocida previa; 3) Coagulopatía no corregible con la administración de vitamina K; y 4. INR >1,5 si el paciente tiene encefalopatía ó >2 sin encefalopatía⁽³⁾.

Los términos que hacen referencia a la duración del FHA: hiperagudo (<7 días), agudo (7-21 días) y subagudo (>21

días y <26 semanas), no tienen especial utilidad debido a que no conllevan una significación pronóstica, salvo el que determine la propia enfermedad subyacente del fallo hepático⁽⁴⁾. En líneas generales la presentación depende de la etiología, pudiendo ser aguda, en el curso de días, o prolongarse hasta 10 semanas si existe una causa metabólica subyacente⁽⁵⁾.

La incidencia real de fallo hepático agudo en niños es desconocida. En Estados Unidos, se realizan, aproximadamente, 675 trasplantes hepáticos pediátricos al año, de los cuales un 10-13% corresponden a FHA⁽⁶⁾. Sin embargo, estos números no incluyen a muchos pacientes que se recuperan sin necesidad de trasplante. Otros autores estiman que en Estados Unidos se afectan unos 250 niños cada año⁽⁷⁾. De cualquier forma, se trata de una afección infrecuente en la edad pediátrica, pero que conlleva una elevada mortalidad sin trasplante.

La etiología del FHA varía con la edad y con la localización geográfica. Las causas más frecuentes en el período neonatal y en lactantes menores de 1 año son los trastornos metabólicos, hemocromatosis neonatal, hepatitis aguda viral y causas desconocidas⁽⁸⁾. En los niños mayores de 1 año, predominan la hepatitis, los fármacos y las causas desconocidas, que pueden llegar a constituir el 20% de los casos⁽⁴⁾. Identificar la causa, no sólo aporta información pronóstica sino que dicta acciones específicas para su manejo. Determinadas enfermedades metabólicas e infecciones capaces de causar FHA pueden resolverse con cambios dietéticos o tratamiento médico, sin requerir un trasplante, particularmente en neonatos. El fallo hepático agudo idiopático sucede con mayor frecuencia en niños menores de 3 años, y el producido por la intoxicación por paracetamol en mayores de dicha edad.

El diagnóstico de FHA puede resultar complicado si no existe ictericia. Con frecuencia existe un cuadro prodrómico de malestar, náuseas, vómitos y anorexia. El desarrollo de ictericia u otra sintomatología puede darse de horas a semanas más tarde. Las alteraciones de la coagulación que no son corregidas con vitamina K, en un niño con un perfil hepático alterado, obligan a ponerse en contacto urgente con un centro hospitalario de referencia con unidad de cuidados intensivos y programa activo de trasplante hepático pediátrico⁽²⁾.

Al ser una entidad infrecuente, existen pocos ensayos controlados que permitan el estudio del FHA en profundidad. Como resultado de esto las medidas estándar para el manejo de estos pacientes no están firmemente establecidas. En el manejo de estos pacientes es fundamental el mantenimiento de la normoglicemia, un adecuado balance hidro-

electrolítico y prevenir la sepsis. El aumento de la presión intracraneal es la principal causa de mortalidad en los pacientes con fallo hepático agudo. La hipertensión intracraneal en el FHA tiene un origen multifactorial, implicándose la hiperamoniemia, el incremento del flujo sanguíneo cerebral y determinadas respuestas inflamatorias.

El pronóstico depende de la etiología, de la edad del paciente y del tiempo de evolución de la enfermedad. La mortalidad sin trasplante hepático puede alcanzar el 70%. El manejo adecuado requiere un equipo multidisciplinar de hepatólogos, intensivistas y cirujanos especializados en trasplante, para tratar y prevenir las complicaciones. El trasplante hepático ha conseguido un aumento significativo de la supervivencia.

ATENCIÓN AL NIÑO CON FALLO HEPÁTICO AGUDO

Ante la sospecha de FHA se deben plantear varias cuestiones, ¿estamos realmente ante un FHA, su causa tiene un tratamiento específico, y debemos incluir al niño en lista de trasplante?

1ª ¿Tiene el paciente un fallo hepático agudo?

En todo paciente sin enfermedad hepática conocida y que presenta elevación de transaminasas y/o hiperbilirrubinemia conjugada se deberá conocer si hay coagulopatía y/o encefalopatía. Si existe alteración de estos parámetros, el niño debe ingresar en el hospital, preferiblemente en un centro experto en el manejo del FHA y con capacidad para llevar a cabo un trasplante hepático.

2ª ¿Tiene una etiología con un tratamiento específico?

Para responder a esta pregunta es fundamental realizar una completa anamnesis que incluya, además de la información habitual, la posible ingesta de medicamentos, con o sin prescripción médica, así como de productos de herbolario, suplementos nutricionales o medicinas alternativas. En todos los pacientes se deberán investigar síntomas o signos de infección, enfermedad crónica o hepática. En la exploración es preciso tener en cuenta que la ictericia, aunque frecuente, puede faltar. Se debe medir cuidadosamente el tamaño hepático, ya que el hígado puede reducirse rápidamente en el curso de la enfermedad. Una disminución del tamaño hepático que coincida con un aumento de la bilirrubina sérica y descenso de las transaminasas refleja necrosis hepatocelular y un colapso del parénquima. Es obligado realizar una exploración neurológica cuidadosa la primera vez que se evalúa al paciente y posteriormente de forma regular, para detectar los primeros signos y los más sutiles de encefalopatía.

Los estudios analíticos deben incluir electrolitos, creatinina, urea, calcio, fósforo, magnesio, creatín-fosfoquinasa, glucosa y pH. Un hemograma con fórmula leucocitaria y reticulocitos puede identificar aplasia de médula ósea asociada al cuadro de FHA. La función hepática debe monitorizarse con controles seriados de transaminasas, bilirrubina total y directa, amonio y tiempo de protrombina. Para determinar la disfunción significativa de la síntesis hepatocelular, se deben cuantificar los factores V, VII y fibrinógeno. Para excluir una

causa tóxica se debe realizar un estudio toxicológico y determinación de los niveles plasmáticos de paracetamol. Se debe tener en cuenta que un nivel no tóxico de paracetamol no excluye la posibilidad de un daño hepático por este fármaco. Se deben realizar estudios de imagen para excluir fallo cardiaco, anomalías anatómicas del hígado, o alteraciones de la perfusión hepática.

Es fundamental identificar una causa infecciosa dado que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Se debe realizar serología para virus de la hepatitis A (VHA IgM), virus de la hepatitis B (VHB) (antígenos *s* y *e*, anticuerpos contra el antígeno del *core*, anticuerpos contra el antígeno de superficie), virus de Epstein-Barr (VEB IgM e IgG), citomegalovirus (CMV IgM e IgG) y reacción en cadena de la polimerasa para virus herpes 6, VEB, CMV, virus herpes simples (VHS), enterovirus, adenovirus y parvovirus.

Para el estudio de una enfermedad metabólica o mitocondrial se debe realizar estudio de cobre sérico y niveles de ceruloplasmina; alfa-1-antitripsina en sangre; glucemia, lactato y piruvato séricos. Es preciso igualmente determinar anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (AML) y anti-LKM 1 (anti-microsoma hígado y riñón).

La biopsia hepática aporta poca información en cuanto a la etiología en la mayoría de los casos, sobre todo ante una necrosis masiva. Habitualmente está contraindicada por la coagulopatía. Puede tener valor en los casos de descompensación de una hepatopatía crónica no conocida, como una hepatitis autoinmune (HAI) o una enfermedad de Wilson, aunque el diagnóstico debe realizarse en lo posible a través de las pruebas de laboratorio⁽⁹⁾ (Fig. 1).

3ª. ¿Debería ser incluido en lista de trasplante hepático?

La decisión de incluir al paciente en lista de trasplante se debe tomar cuando la probabilidad de recuperación espontánea es baja y el paciente no ha sufrido un daño cerebral irreversible⁽³⁾. Debido a que la condición clínica es cambiante, es fundamental hacer reevaluaciones frecuentes. Los niños que tienen un fallo hepático agudo de origen no filiado, por reacción idiosincrásica a medicamentos o FHA en el contexto de una enfermedad de Wilson, es poco probable que sobrevivan sin el trasplante. Aquellos pacientes cuyo FHA está originado por una hepatitis autoinmune, por paracetamol (que no tengan acidosis), y los que tienen enfermedades metabólicas, tienen mayor probabilidad de supervivencia sin trasplante⁽³⁾.

Se consideran contraindicaciones absolutas o relativas para el trasplante hepático la infección activa no controlada, la patología tumoral, la hipertensión intracraneal no controlada o la hemorragia intracraneal y la enfermedad extrahepática progresiva o terminal no corregible con el trasplante.

ETIOLOGÍA. MECANISMO DE ACCIÓN ESPECÍFICO DE FALLO HEPÁTICO AGUDO

La etiología del FHA depende de la edad (Tabla I) (Fig. 2) y del lugar geográfico. La mayoría de los autores señalan la hepatitis viral, a nivel global, como la principal causa de insuficiencia hepática aguda grave, siendo el virus A o el B

SOSPECHA DIAGNÓSTICA		
<p>Anamnesis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas: <ul style="list-style-type: none"> - Forma de presentación - Duración - Progresión • Antecedentes <ul style="list-style-type: none"> - Drogas/tóxicos inadvertidos o intencionales - Viriasis o enfermedades intercurrentes - Consumo de setas - Vacunaciones - Viajes al extranjero - Curva ponderal - Desarrollo psicomotor - Consanguinidad - Hipoglucemia, acidosis - Otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> - cuadros autoinmunes - cardiopatías - procesos malignos - enf. psiquiátrica • AP intoxicación/sobredosis • AP irradiación • Embarazo • Consumo de productos de herboristería • Suplementos nutricionales 	<p>Exploración física</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (puede faltar) • Hepatomegalia • Estigmas hepatopatía crónica • Evaluación neurológica 	<p>Pruebas complementarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y fórmula • Bioquímica y perfil hepatorenal • Coagulación • Gasometría arterial • Lactato arterial • Amonio arterial • Grupo sanguíneo • Niveles de paracetamol • <i>Screening</i> toxicológico • Serologías: <ul style="list-style-type: none"> VHA, VHB, VHD, VHC- RNA, VEB, CMV, VHS, adenovirus, parvovirus, enterovirus, PCR-VHH6 • Ceruloplasmina • Cobre plasmático • Excreción urinaria cobre • Test de Coombs • Test de embarazo • ANA, SMA, a-LKM, Igs C3, C4 • Saturación de transferrina • Guardar muestras de suero/sangre/orina para estudios metabólicos

FIGURA 1. Actuación ante la sospecha diagnóstica del fallo hepático agudo⁽¹⁰⁾.

según las series. Las hepatitis noA-noE constituyen un 36-48% de los casos (Tabla II). La segunda causa varía entre las enfermedades metabólicas, más propias del neonato o lactante pequeño, y el origen tóxico-medicamentoso, siendo el paracetamol el agente más frecuente.

Hepatitis virales

Los virus hepatotropos son la causa identificable más frecuente de FHA. En la mayoría de las series pediátricas la hepatitis A, B (con o sin coinfección o sobreinfección por virus D) y la hepatitis noA-noE constituyen la mayoría de los casos. En el período perinatal, sin embargo, las causas infecciosas más frecuentes son los herpesvirus, echovirus, adenovirus y el virus de hepatitis B⁽⁸⁾. Aunque existe controversia, la hepatitis C (HVC) por sí sola no parece causar FHA⁽⁴⁾. La hepatitis A y la E son causas significativas de FHA en Asia y África, donde son endémicas, siendo infrecuentes en el mundo occidental. Muchos autores consideran que la hepatitis A aguda es probablemente la principal causa de FHA en niños, así como la de mejor pronóstico⁽⁵⁾. El FHA no filiado se identifica con frecuencia con la hepatitis noA-noE. Se presenta

con una frecuencia similar a la de las otras hepatitis, no siendo posible la identificación del virus responsable el diagnóstico se establece cuando todas las otras causas han sido descartadas. Causa una afectación hepática grave con mortalidad especialmente elevada si no se lleva a cabo un trasplante hepático. Aproximadamente el 10% de los casos de las hepatitis noA-noE desarrollan una supresión de la médula ósea que puede presentarse en el momento del diagnóstico o más tarde, en ocasiones incluso tras el trasplante hepático⁽²⁾. El cuadro clínico de presentación de las hepatitis virales incluye un pródromo con anorexia, vómitos, letargia, inicio gradual de ictericia, coagulopatía y encefalopatía. Es importante investigar el ambiente epidémico y posibles viajes a zonas endémicas.

El tratamiento del FHA causado por hepatitis virales es fundamentalmente de soporte. El tratamiento con lamivudina u otros análogos de los nucleótidos utilizado ampliamente en la hepatitis crónica por virus B, podría ser considerado en el FHA por este virus, pese a que su eficacia no se ha probado en ensayos controlados. Es posible el fallo hepático agudo por una reactivación de una hepatitis B, en pacien-

TABLA I. Daño histológico en niños con hapatitis crónica C.

0-7 días	1-4 semanas	4-8 semanas	2-6 meses	6 meses- 2 años	> 5 años
Hemocromatosis neonatal	Galactosemia Tirosinemia	Hepatitis B CDG Ib	Defectos síntesis ácidos biliares	Hepatitis virales	Enf. Wilson HAI
Depleción ADN-mt	Infecciones			HAI	
Enf. peroxisomales			Fructosemia		
Enf. lisosomales				Alteraciones β -oxidación	

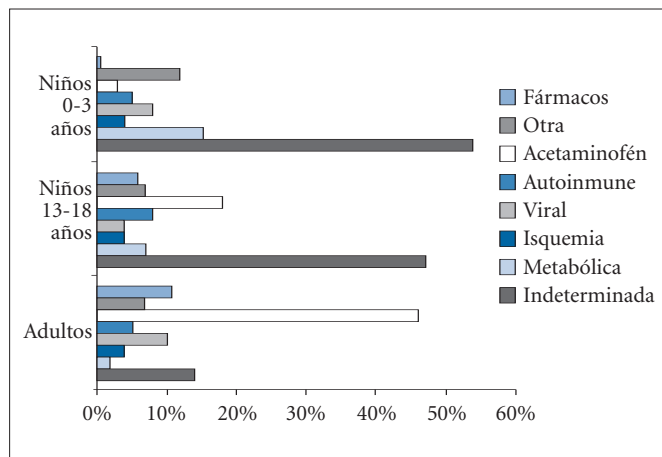


FIGURA 2. Etiología del FHA según edad.

tes sometidos a quimioterapia o inmunosupresión. Evidencia reciente sugiere que los pacientes con AgHBs (+) que vayan a recibir esas terapias, deberían ser tratados profilácticamente con un análogo, debiendo continuarse el tratamiento durante 6 meses tras completar la terapia inmunosupresora⁽⁴⁾.

El fallo hepático agudo inducido por el virus herpes simple conlleva una elevada mortalidad. Son pacientes de riesgo los inmunodeprimidos y las mujeres embarazadas, sobre todo en el tercer trimestre, aunque también se ha descrito en individuos sanos. Las lesiones cutáneas están presentes sólo en el 50% de los pacientes. Debería considerarse esta etiología en todo neonato gravemente enfermo con coagulopatía y elevación de transaminasas, incluso aunque no existan lesiones vesiculosas cutáneas. Ante cualquier caso sospechoso o probado debe iniciarse tratamiento con aciclovir.

El parvovirus B19 es otra causa conocida de fallo hepático agudo y se asocia con frecuencia con aplasia de la médula ósea. El virus varicelazoster se ha implicado ocasionalmente en el FHA.

Fármacos y toxinas

Los fármacos y tóxicos constituyen la segunda causa de FHA. Se debe realizar una historia detallada, registrando todas las medicaciones que pudiera haber recibido, el período de tiempo y las cantidades ingeridas. Se han implicado una gran variedad de sustancias incluyendo hierbas medicinales y suplementos nutricionales como causantes de FHA.

TABLA II. Etiología infecciosa del fallo hepático agudo⁽¹¹⁾.

- Hepatitis virales: A, B, B+D, E, virus no A-no E
- Citomegalovirus
- Epstein-Barr
- Herpes simple
- Herpes 6
- Varicelazoster
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Echovirus
- Varicela
- Sarampión
- Fiebre amarilla
- Lassa
- Ébola
- Marburg
- Dengue
- Togavirus
- Septicemia
- Leptospirosis
- Malaria
- *Treponema pallidum*

El afirmar que un determinado fármaco es el responsable del fallo hepático es un diagnóstico de exclusión. Ante la menor sospecha de que un fármaco pueda ser el origen del cuadro, se debe proceder a su suspensión de forma inmediata⁽⁴⁾.

La lesión hepática inducida por fármacos puede ser una respuesta dosis-dependiente o una reacción idiosincrásica. Excluyendo el paracetamol, es poco frecuente que otras drogas causen toxicidad dosis-dependiente. La mayoría de los FHA originados por un mecanismo idiosincrásico tienen lugar en los primeros 6 meses de consumo. Un fármaco potencialmente hepatotóxico que se haya usado de forma continuada durante más de 1 ó 2 años es poco probable que origine un daño hepático de *novo*⁽⁴⁾.

Fármacos de uso habitual que pueden inducir FHA son el paracetamol, tuberculostáticos, anticomiciales: en la hepatotoxicidad por valproato el mayor riesgo ocurre en los 3 primeros años de vida, y deben investigarse posibles alteraciones mitocondriales subyacentes, antibióticos (amoxicilina-clavulánico, tetraciclinas, eritromicina, etc.) y la sobredosisificación de salicilatos. Otras intoxicaciones clásicas son las secundarias al tetracloruro de carbono e hidrocarburos clo-

rados, utilizados como disolventes industriales, y la ingestión de setas del género *Amanita*. También son posibles tóxicos los citotóxicos y la radiación^(11,12).

No existe antídoto específico para las reacciones idiosincrásicas. Los corticoides sólo están indicados en el caso de sospecha de reacciones de hipersensibilidad (Tabla III). Existen determinadas combinaciones que tienen una mayor toxicidad, como son trimetoprin-sulfametoxazol, rifampicina-isoniacida y amoxicilina-clavulánico⁽⁴⁾.

Intoxicación por paracetamol

Se debe sospechar si existen antecedentes de ingesta excesiva, ya sea dosis única o un uso, posiblemente inadvertido, a dosis superiores a las terapéuticas a lo largo de uno o varios días. Se considera dosis de riesgo, una dosis superior a 150 mg/kg o a 3-4 g en niños mayores, en un único día, con niveles séricos mayores de 200 µg/ml a las 4 horas de la ingesta^(5,12). El paracetamol es un agente hepatotóxico dosis dependiente. El daño hepático máximo ocurre a los 2 a 4 días de la sobredosis y puede asociarse con acidosis metabólica y fallo renal. El riesgo de daño hepático significativo está aumentado si se asocia a consumo de otras drogas (anticongestivos, éxtasis o alcohol). Pueden observarse niveles de transaminasas muy altos, niveles mayores de 3.500 UI/L se correlacionan con intoxicación por paracetamol y deben hacernos pensar en esta causa, incluso cuando la historia clínica no sea concluyente. Unos niveles séricos bajos o indetectables de paracetamol no excluyen la intoxicación por este fármaco, debido a que el momento de la ingesta puede ser remoto e incluso desconocerlo el paciente o la familia, especialmente cuando la sobredosis ocurrió varios días atrás.

Enfermedades metabólicas

Los trastornos hereditarios del metabolismo son una causa muy importante de FHA en la población pediátrica, especialmente durante el período neonatal. Siempre deben considerarse estas entidades en el diagnóstico diferencial, particularmente en dicho período de edad, así como en lactantes y niños pequeños. El tratamiento dietético y específico para una enfermedad en concreto puede salvar la vida del paciente.

Enfermedades metabólicas a considerar son la galactosemia, tirosinemia, intolerancia hereditaria a la fructosa y la hemocromatosis neonatal. Los defectos en la cadena respiratoria mitocondrial se están identificando, cada vez más, como factor etiológico del FHA en niños. Habitualmente estas enfermedades se presentan con hipoglucemia, coagulopatía, acidosis y un incremento del ácido láctico con o sin sintomatología neurológica. Otras entidades dentro de este grupo a tener en cuenta son los defectos en la β-oxidación de los ácidos grasos y los errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno del metabolismo del cobre con herencia autonómica recesiva, que debe considerarse siempre ante un fallo hepático agudo en niños

TABLA III. Fármacos causantes de FHA por mecanismo idiosincrásico.

- Isoniacida	Isoflurona
- Sulfamidas	Lisinopril
- Fenitoína	Ácido nicotínico
- Propiltiouracilo	Imipramina
- Halotano	Gentuzumab
- Disulfiram	Anfetaminas
- Ácido valproico	Labetalol
- Amiodarona	Etopósido
- Dapsona	Flutamida
- Hierbas medicinales	Tolcapona
- Didanosina	Quetiapina
- Efavirenz	Nefazodona
- Metformina	Alopurinol
- Ofloxacino	Metildopa
	Ketoconazol
- Troglitazona	
- Diclofenaco	

mayores. No obstante, es una causa poco frecuente de FHA. El diagnóstico precoz es fundamental, pues su pronóstico es fatal sin trasplante hepático⁽⁴⁾. La enfermedad, típicamente, se presenta en pacientes jóvenes. Puede cursar con anemia hemolítica Coombs-negativa, hiperbilirrubinemia mixta y fallo hepático. El anillo de Kayser-Fleischer, presente en aproximadamente el 50% de los casos, tiene valor diagnóstico. El nivel sérico de ceruloplasmina está habitualmente disminuido, pero puede ser normal en alrededor del 15% de los pacientes. La concentración de cobre sérico puede estar normal o elevada. Los niveles elevados de cobre en la orina y la medición de cobre hepático pueden confirmar el diagnóstico. Una relación bilirrubina /fosfatasa alcalina superior a 2 es un parámetro que apoyaría el diagnóstico de enfermedad de Wilson en un FHA. Unos niveles bajos de fosfatasa alcalina sérica pueden también sugerir el diagnóstico. La función renal está con frecuencia alterada debido a que puede haber daño tubular por el cobre. El tratamiento debería incluir sistemas de depuración como la diálisis con albúmina (MARS) u otras técnicas. El tratamiento con penicilamina no está recomendado en los casos de FHA por existir mayor riesgo de hipersensibilidad al fármaco. A pesar de estas medidas la recuperación es infrecuente sin trasplante hepático⁽⁴⁾.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune puede presentarse con FHA en niños mayores y adolescentes. La presentación clínica es similar a una hepatitis viral, pero existe con frecuencia una historia previa de ictericia recurrente, letargia, fatiga y pérdida de peso. La presencia de anticuerpos no-órgano específicos con niveles elevados de inmunoglobulinas sugieren este diagnóstico, pese a que pueden faltar y dificultar el diagnóstico.

La biopsia hepática puede ser de utilidad. El tratamiento debe ser inmediato con corticoides (prednisona: 2 mg/Kg). Aunque en algunos pacientes existe respuesta a la terapia con frecuencia es preciso el trasplante hepático, por lo que el paciente debe ser incluido en lista de trasplante, al inicio de la corticoterapia.

Daño isquémico

La trombosis aguda de la arteria hepática o de la vena porta pueden producir un daño grave en el parénquima hepático que se manifieste como FHA. La parada cardiaca, con hipotensión e hipovolemia, también puede originar fallo hepático agudo. La hipotensión no siempre se detecta en la historia clínica. El daño isquémico conlleva una elevación marcada de transaminasas. Una vez resuelto el problema circulatorio, suele producirse la normalización rápida de la función hepática.

Causas vasculares

Cualquier condición que origine obstrucción en la salida del flujo venoso hepático puede presentarse como FHA, esto incluye al síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad veno-oclusiva y las cardiomiopatías. Como síntomas son frecuentes el dolor abdominal, la ascitis y la hepatomegalia e hipoalbuminemia notables. En el caso del síndrome de Budd-Chiari y la enfermedad veno-oclusiva, es obligado descartar trastornos de hipercoagulabilidad. El diagnóstico debe confirmarse con estudios de imagen (TAC, eco-doppler abdominal, cavografía). El tratamiento consiste en la descompresión venosa o el trasplante hepático.

Tumores

La linfocitosis hemofagocítica debuta con fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y FHA. Es habitual encontrar niveles altos de triglicéridos y bajos de fibrinógeno. Estos pacientes con frecuencia tienen sangrados en los sitios de venopunción desproporcionados, para la alteración de la coagulación que presentan. El examen de la médula ósea habitualmente demuestra le hemofagocitosis. La mortalidad de esta enfermedad es elevada a pesar de los tratamientos de sostén e inmunosupresores. No es indicación de trasplante.

Los cuadros hematológicos malignos como la leucemia y el linfoma pueden originar un FHA en el contexto de una infiltración masiva del hígado. La presencia de fiebre, hepatoesplenomegalia, niveles elevados de lactato-deshidrogenasa y anomalías en la extensión de sangre periférica deberían orientarnos hacia este diagnóstico, siendo obligado el examen de médula ósea. Otras pruebas útiles son las de imagen y la biopsia hepática.

Intoxicación por setas

No existe actualmente ninguna prueba diagnóstica que permita detectar la presencia de estas toxinas, pero debe sospecharse esta causa en pacientes con una historia de síntomas gastrointestinales graves (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal). Estos síntomas suelen presentarse en las 24 horas

siguientes a la ingesta. Si el diagnóstico se realiza en esta fase, puede ser efectivo el tratamiento con lavado gástrico y carbón activado a través de sonda nasogástrica, debiendo administrar un aporte de fluidos adecuado e iniciar tratamiento con penicilina G. No obstante, aunque este es el antídoto universalmente aceptado para esta situación, no existen ensayos controlados que prueben su eficacia.

Fallo hepático agudo neonatal

En el FHA neonatal es preciso tener en cuenta que a esta edad muchos parámetros de laboratorio, que sugieren disfunción hepática, están alterados por razones ajenas al fallo hepático, especialmente en el neonato críticamente enfermo. La elevación de los niveles de bilirrubina puede deberse a múltiples causas por lo que resulta un mal marcador, al menos de forma aislada, de disfunción hepática. La bilirrubina directa es mejor parámetro. La coagulopatía, especialmente, y la hipoalbuminemia son los mejores marcadores de disfunción hepática en edad neonatal, aunque deben tenerse en cuenta ciertos matices. Así, la deficiencia de vitamina K es frecuente en los recién nacidos, y es igualmente frecuente ver cierto grado de coagulopatía en el neonato sano. Además, el recién nacido críticamente enfermo puede tener coagulación intravascular diseminada (CID) como parte de su cuadro clínico. Es útil en estos casos la determinación de los factores de coagulación, debido a que la síntesis del factor VIII no es hepática, y se consume en la CID. La hipoalbuminemia es un buen indicador de disfunción hepática de larga evolución, apuntando a un FHA de origen intrauterino, siempre que se descarten otras causas. No obstante, su larga vida media hace que no sea un óptimo marcador en el fallo hepático. Otros criterios menores que apoyarían el diagnóstico son la suma de hiperbilirrubinemia, hiperamonemia, hipoglucemia e hipertensión portal⁽¹³⁾. El diagnóstico de fallo hepático agudo debe ser considerado en cualquier neonato con coagulopatía. Si otros parámetros de disfunción hepática están ausentes o son inespecíficos, se deberán medir los factores de coagulación, y se observarán niveles bajos de los factores II, V, VII, IX, y X, con cifras normales o elevadas de factor VIII. El fibrinógeno y los factores XI y XII frecuentemente son normales aunque pueden estar disminuidos.

Existen algunos matices especiales con respecto a la anamnesis y la exploración que deben ser tenidos en cuenta en el FHA neonatal. Se debe realizar una historia obstétrica detallada, que incluya información sobre consanguinidad, abortos previos o muertes neonatales. Las infecciones por virus Echo están frecuentemente asociadas con una historia de fiebre materna, malestar y dolor abdominal justo antes del parto. Desafortunadamente, las otras infecciones virales asociadas al FHA no suelen ir acompañadas de signos y síntomas específicos en la madre. Se debe investigar un posible lupus materno. Es importante pensar en la posibilidad de una intolerancia a la galactosa o a la fructosa, excepcional en este grupo de edad.

El examen físico puede ayudar a determinar si estamos ante un fallo hepático agudo de origen fetal o perinatal. Típi-

camente el FHA de origen fetal se caracteriza por ictericia al nacimiento, ascitis, edemas periféricos, esplenomegalia e hipertensión portal, y con frecuencia un hígado de pequeño tamaño. En contraste, en el FHA perinatal la ictericia puede no ser evidente en las fases tempranas, la ascitis y los edemas son poco frecuentes, la esplenomegalia puede presentarse, particularmente, si la causa es infecciosa y es frecuente la hepatomegalia. Por otra parte, algunas causas de origen fetal, como la hemocromatosis neonatal, se presentan como una cirrosis descompensada con bajos niveles de albúmina y transaminasas normales. Muchos de los FHA perinatales debutan con transaminasas elevadas. La presentación al nacimiento implica habitualmente un insulto intraútero como una infección congénita, la hemocromatosis neonatal o un trastorno mitocondrial. Una presentación más tardía puede estar en relación a una infección o a un trastorno metabólico que se pone de manifiesto con la introducción de la alimentación. La alimentación deberá ser vigilada hasta que la galactosemia, tirosinemia y defectos del ciclo de la urea hayan sido excluidos. La exclusión de la lactosa y galactosa o la fructosa en los niños con galactosemia o intolerancia hereditaria a la fructosa respectivamente conlleva una espectacular mejoría en los síntomas.

Una entidad a mencionar de forma específica es la hemocromatosis neonatal. Se caracteriza por una elevación llamativa de la ferritina, un depósito marcado de hierro en los hepatocitos y en las células del sistema reticuloendotelial, y un depósito de hierro extrahepático a nivel del páncreas, corazón, glándulas salivales y otras glándulas. No guarda relación con la hemocromatosis hereditaria, sino con un defecto en el sistema de transporte de hierro transplacentario. Algunos pacientes responden a una combinación de antioxidantes, prostaglandinas y quelantes de hierro, aunque otros deben someterse a trasplante hepático^(14,15).

CLÍNICA

En el hígado se llevan a cabo la mayoría de los procesos de síntesis y detoxificación del organismo. La anulación funcional de estos procesos conllevará las manifestaciones clínicas.

Manifestaciones digestivas

Pueden ser la manifestación inicial, vómitos, anorexia, dolor abdominal, así como en mayor o menor grado ictericia, coluria y acolia. Puede existir ascitis y la hepatomegalia es variable, siendo frecuente en las enfermedades metabólicas.

Manifestaciones neurológicas

El cuadro fundamental es la encefalopatía hepática (EH), complicación grave, que se relaciona con los efectos del amoníaco, y que tiene importantes implicaciones pronósticas. La hiperamonemia causa anomalías en los neurotransmisores, modificación de las transmisiones sinápticas en relación con la formación de falsos neurotransmisores que desplazan a la dopamina y noradrenalina, y se asocia con un aumento de la glutamina a nivel de los astrocitos lo que se relaciona con

un fenómeno de balonización celular y edema cerebral. Las lesiones en los astrocitos son mediadas, en parte, también por el estrés oxidativo. Estos trastornos producen edema cerebral, involucrado en la patogénesis de las manifestaciones neurológicas. Los mediadores de la respuesta inflamatoria empeoran las alteraciones cerebrales. Determinados marcadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) están aumentados en el FHA, posiblemente reflejando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Este síndrome conduce a un empeoramiento de la encefalopatía, si bien su relación con el edema cerebral no ha sido claramente establecida. Independientemente de las manifestaciones neurológicas y de la etiología, la encefalopatía hepática es causada por los efectos sobre el cerebro de sustancias que en circunstancias normales son eficientemente metabolizadas por el hígado. El amoníaco continúa siendo el factor más importante en la patogenia de la EH.

El amoníaco es generado en el intestino a partir de diversas fuentes: componentes nitrogenados de la dieta, deaminación de la glutamina por la glutaminasa⁽¹⁶⁾ y la metabolización de la urea por ureasas de la flora colónica⁽¹⁷⁾. En el cerebro la glutaminasa está localizada en las mitocondrias de los astrocitos y puede estar implicada en los efectos del amoníaco sobre estas organelas subcelulares⁽¹⁸⁾. Sin embargo, no existe una buena correlación entre los niveles sanguíneos de amoníaco y la gravedad de la EH⁽¹⁹⁾. Aunque no se dispone de una hipótesis integradora, sí se conocen los mecanismos moleculares de la toxicidad del amoníaco consistentes en alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y neurotoxicidad inducida por estrés oxidativo.

Además del amoníaco hay otros factores que pueden tener un papel significativo en la patogénesis de la EH como son los mediadores de la inflamación, importantes en el desarrollo de EH episódica en la cirrosis. En el FHA la infección se asocia a progresión de la encefalopatía⁽²⁰⁾. La exposición de los astrocitos a citocinas *in vitro* induce edema de los mismos, lesión histológica característica de la encefalopatía hepática.

Para valorar la encefalopatía hepática se están evaluando nuevas herramientas tanto clínicas (escalas clínicas, test neuro-psicológicos) como de imagen (circulación porto-sistémica, RMN cerebral). Estudios realizados en adultos han identificado el test de tolerancia oral a la glutamina como una alternativa válida a la determinación del amoníaco plasmático, siendo capaz de identificar a los pacientes con más riesgo de desarrollar EH episódica y pacientes con menor supervivencia. Los pacientes con encefalopatía hepática muestran una imagen característica en la resonancia magnética cerebral, con un incremento de señal T1 en los ganglios de la base, especialmente del pálido⁽²¹⁾, signos de edema cerebral leve y una alteración del espectro (incremento de glutamina y descenso de mioinositol).

Los dos elementos que definen la encefalopatía hepática son las alteraciones neurológicas y el fallo hepático. Según las manifestaciones neurológicas la EH se clasifica en: 1. Episódica (antes aguda); 2. Persistente (antes crónica); y 3. Mínima (antes subclínica). La encefalopatía se denomina de dife-

rente modo según la enfermedad hepática: tipo A, asociada a fallo hepático agudo, tipo B, asociada a *shunt* porto-sistémico y función hepática normal y tipo C asociada a cirrosis⁽²²⁾.

La encefalopatía hepática consiste en una alteración del estado mental (intelecto, conducta, nivel de conciencia) y de la función neuromuscular como consecuencia del fallo del funcionalismo hepático. Se trata de un trastorno funcional y reversible del sistema nervioso central, con poca lesión morfológica para la gravedad del cuadro clínico. El hallazgo más frecuente a nivel estructural es el edema cerebral con hipertensión intracraneal.

Se debe tener en cuenta que en situación de insuficiencia hepática aguda grave el organismo es mucho más sensible al uso de sedantes, analgésicos y anestésicos debido al enlentecimiento de su metabolización, ya que al disminuir la albúmina sérica circulan libres en mayor cantidad y pueden atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica. Su uso debe ser muy cuidadoso y no olvidar que pueden artefactar o amplificar las manifestaciones clínicas del cuadro. En la Tabla V se muestran los grados de encefalopatía hepática.

Trastornos de la coagulación

Son secundarios a la insuficiente síntesis de fibrinógeno y de los factores II, V, VII, IX y X, que se sitúan en una cifra inferior al 50% de la normal. Por este motivo se prolonga el tiempo de protrombina, que no se modifica tras el tratamiento con vitamina K. Los inhibidores de la coagulación, como la antitrombina III, son también de síntesis hepática, y su déficit favorece los trastornos hemorrágicos en el FHA. Son también frecuentes la trombopenia y los trastornos en la función plaquetaria. La clínica puede variar desde petequias, equimosis o púrpura hasta sangrado franco. En los lactantes, las manifestaciones hemorrágicas suelen ser más frecuentes que las neurológicas y pueden ser el signo inicial del fallo hepático.

Hipertensión portal

Se relaciona con la gravedad de la lesión hepática. Es producida por el colapso reticular que causa un aumento de la presión venosa central. Favorece el desarrollo de ascitis y *shunts* porto-sistémicos. Puede desaparecer en los pacientes que se recuperan de forma espontánea.

Insuficiencia renal. Síndrome hepatorenal

Es un trastorno funcional que cursa con oligoanuria, hiponatremia dilucional y elevación variable de las cifras de creatinina. Se postula que su origen es una disminución del flujo plasmático a nivel renal y una situación de hiperaldosteronismo con aumento de actividad de la hormona antidiurética. Puede asociarse una necrosis tubular aguda. Los fármacos nefrotóxicos y la hipotensión grave pueden potenciar el daño renal. Cursa de forma paralela a la lesión hepática y al desarrollo de encefalopatía y es una de las complicaciones que más influyen en el pronóstico de la insuficiencia hepática aguda grave.

Trastornos respiratorios y cardiovasculares

Es frecuente la hiperventilación de origen central que se incrementa al agravarse el grado de encefalopatía y el edema cerebral. El edema pulmonar es favorecido por el aumento de presión intrapulmonar la sobrecarga de líquidos, la vasodilatación. Las manifestaciones cardiovasculares se caracterizan por un estado de circulación hiperdinámica con vasodilatación sistémica que se traduce por una hipovolemia relativa con hipotensión y *shock*. Cuando los trastornos neurológicos son graves con edema cerebral, pueden aparecer arritmias y crisis hipertensivas.

Infección

Existe una elevada susceptibilidad a las infecciones graves, debido a una alteración de los mecanismos de defensa (alteración funcional de los neutrófilos, déficit de complemento sérico) y a la utilización de técnicas invasivas de monitorización y/o necesidad de ventilación mecánica. La sepsis por gram (-) de origen intestinal o urinario y la neumonía nosocomial son las infecciones más frecuentes. También son frecuentes las infecciones por hongos y otros gérmenes oportunistas. Se ven favorecidas por el uso de antibióticos de amplio espectro.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Signos de necrosis hepatocelular y colestasis

Se produce una elevación variable de transaminasas, muy llamativa en el FHA de causa viral con cifras superiores a 2.000 U/L. La inversión del cociente GOT/GPT indica mayor gravedad. Una disminución súbita de las cifras de transaminasas puede indicar una destrucción masiva de la masa hepática. La hiperbilirrubinemia es mixta y su elevación importante está considerada un factor de mal pronóstico.

Signos de síntesis hepática insuficiente

La hipoglucemia es un dato característico y se debe a la alteración de la neoglucogénesis y la depleción de las reservas de glucógeno, así como posiblemente a un déficit en el aclaramiento hepático de insulina. Los factores de coagulación II, V, VII, IX y X tienen valores inferiores al 20-50% de la normalidad. El seguimiento de los factores de la coagulación, especialmente de los factores V y VII, de vida media corta, es de gran utilidad en la valoración del grado de insuficiencia hepatocelular y en la capacidad de recuperación funcional. Pese a la colestasis, los valores de colesterol pueden ser normales o bajos. Existe una disminución de la albúmina, complemento sérico y otras proteínas de síntesis hepática. Los niveles de colinesterasa suelen estar disminuidos.

Alteración en el equilibrio ácido-básico y en el metabolismo

Se produce una situación de hiperaldosteronismo con retención hídrica e hiponatremia dilucional con cifras de sodio en orina inferiores a 10 mEq/l. También hipopotasia y, frecuentemente, hipocalcemia e hipofosfatemia. La alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación de origen central suele ser el trastorno del equilibrio ácido-básico más frecuente.

La hipofosfatemia es muy frecuente en el fallo hepático agudo por intoxicación por acetaminofeno y pacientes con función renal normal⁽²³⁾. La disminución de su concentración en sangre se debe a su paso al interior de la célula, aunque no se conoce suficientemente el modo como sucede. La hipofosfatemia es favorecida por la alcalosis metabólica y la liberación de insulina inducida por la infusión de glucosa.

TRATAMIENTO

Dada la gravedad potencial de estos pacientes el tratamiento debe realizarse en unidades de cuidados intensivos de centros con programa activo de trasplante hepático pediátrico, ya que es éste el único tratamiento realmente eficaz, que ha demostrado un aumento de la supervivencia.

Los objetivos de la evaluación de un paciente con FHA son: 1. Identificar su etiología, ya que influye significativamente tanto en el tratamiento como en el pronóstico; 2. Determinar la gravedad del cuadro y la necesidad de trasladar al paciente a un centro con programa de trasplante hepático infantil; 3. Anticiparse y prevenir las complicaciones: encefalopatía hepática y edema cerebral, sepsis, hemorragia digestiva, fallo renal, fallo multiorgánico; y 4. Proveer soporte hepático externo hasta la recuperación espontánea o el trasplante hepático.

Tratamiento de soporte. Medidas generales

El tratamiento de soporte es fundamental en el cuidado de estos pacientes en los que las dos causas más frecuentes de muerte son el edema cerebral y la infección. Los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse hacia el manejo de la hipertensión intracraneal y el fallo multiorgánico, mientras se espera una posible recuperación del órgano nativo o un hígado adecuado para realizar un trasplante hepático.

Todos los pacientes con FHA deben ser atendidos en un ambiente tranquilo con la menor estimulación posible, analgesia adecuada, con el fin de prevenir aumentos bruscos de la presión intracraneal (PIC). Es fundamental el manejo cuidadoso del equilibrio hemodinámico y del balance hidroelectrolítico, evitando la sobrecarga hídrica. Se ha de iniciar protección gástrica para evitar la hemorragia gastrointestinal y prevenir, diagnosticar y tratar precozmente la infección.

Se deben monitorizar cuidadosamente los niveles plasmáticos de electrolitos y glucemia, así como vigilar la situación neurológica del paciente de cara al posible desarrollo de encefalopatía. Es preciso realizar con frecuencia controles de coagulación, recuento hematológico y gasometría. Se debería evitar la sedación a menos que requiera ventilación mecánica, ya que puede interferir con la evaluación del estado neurológico. En adultos existen ensayos controlados que no han demostrado beneficio en el uso de los corticoides, interferón, insulina y glucosa, prostaglandina E₁ y la descontinación intestinal. Es esencial el mantenimiento del estado nutricional y de la normoglucemia. Se debe garantizar un aporte de glucosa bien en forma de infusión intravenosa o de nutrición enteral. El hecho de que la encefalopatía pueda ser desencadenada o agravada por la ingesta proteica está muy cuestionado.

Nutrición

El hígado utiliza un 20-25% de los requerimientos energéticos. En el FHA puede haber una pérdida del 80-85% de la masa hepática sin que haya una disminución proporcional de los requerimientos energéticos debida, probablemente, a la respuesta inflamatoria sistémica, incluso en ausencia de sepsis. En el FHA se produce una alteración en el almacenamiento del glucógeno hepático y una disminución de la neoglucogénesis, por lo que se utilizan reservas de grasa y músculo, llevando a un descenso de estos tejidos. Los niveles de insulina, glucagón y hormona de crecimiento aumentan conduciendo finalmente a un estado hipercatabólico. La hipoglucemia causa además un aumento de la síntesis de glucagón pancreático con el consiguiente catabolismo proteico y liberación de aminoácidos. En el paciente con FHA se debe monitorizar estrechamente la glucemia, con controles cada 4-6 horas, especialmente en lactantes y pacientes con encefalopatía en los que los signos clínicos pueden pasar desapercibidos. Es frecuente que precisen aportes elevados de glucosa por vía parenteral para conseguir niveles normales.

Debido a este estado catabólico, es especialmente importante iniciar precozmente soporte nutricional. La nutrición ya sea por vía enteral o parenteral, disminuye el riesgo de hemorragia digestiva en el paciente crítico. Lo ideal es la vía enteral, siempre que no haya contraindicación. Si el nivel de conciencia es bajo puede utilizarse la nutrición por sonda transpilórica para evitar broncoaspiración. Cuando existe contraindicación para la nutrición enteral se utilizará nutrición parenteral con especial cuidado por el riesgo de infección.

En la composición de la nutrición, debe evitarse la restricción proteica excesiva, aunque este aspecto tiene menos impacto en el FHA que en la insuficiencia hepática crónica, y aunque la utilización de los aminoácidos ramificados (AAR) no ha demostrado beneficio se emplean fórmulas ricas en AAR, con ligera restricción proteica, sin sobrepasar 1g/kg/d en niños mayores⁽⁴⁾. Si se indica nutrición enteral, en neonatos o lactantes con lactancia materna, lo adecuado es mantener la lactancia natural, ya que es más completa y tiene un bajo contenido proteico. Las fórmulas infantiles tienen también menor contenido proteico por lo que no sería necesario, en principio, utilizar fórmulas especiales en los pacientes hasta de un año de edad. Entre el año y los 7 años puede utilizarse Generaid plus®, y para niños mayores de 7 años pueden utilizarse las fórmulas enterales especiales para adultos con hepatopatía como Hepatamine® (oligomérica, hiperproteica), Hepatonutril® (oligomérica), Nutri-comp hepa® (polimérica, normoproteica e hipercalórica) o Hepatical® (polimérica, normoproteica), con normal o menor contenido proteico y mayor proporción de aminoácidos ramificados. Se deben aportar altas cantidades de glucosa, iniciando aportes en 10 g/kg/d, pudiendo necesitar hasta 14 g/kg/día.

Fluidoterapia

Hay que valorar el estado de hidratación, ya que el paciente puede estar deshidratado por las náuseas y los vómitos que acompañan al cuadro clínico del FHA, aunque lo más fre-

cuenta es que exista sobrecarga hídrica, por lo que el aporte hídrico se restringirá a 2/3 de las necesidades basales.

Hasta que se inicie la nutrición, frecuentemente se requieren aportes altos de glucosa. La hipoglucemia puede presentarse en el 40% de los pacientes con FHA. A menudo los signos y síntomas están enmascarados, sobre todo en presencia de encefalopatía, por lo que es obligada la monitorización estricta de la glucemia. La hipoglucemia puede agravar la encefalopatía hepática.

Electrolitos

Los trastornos del equilibrio ácido-básico son muy frecuentes. La acidosis metabólica se presenta en el 30% de los pacientes con FHA inducido por paracetamol y es independiente de la función renal; ocurre en el 5% de los casos de fallo hepático agudo secundario a otras etiologías y se asocia a peor pronóstico. El 50% de los pacientes con encefalopatía grado III ó IV pueden tener acidosis láctica, relacionada con la perfusión tisular inadecuada. La alcalosis y acidosis respiratoria pueden igualmente complicar el cuadro clínico. Se deben vigilar los niveles de fósforo, magnesio y potasio, que están descendidos habitualmente y pueden requerir suplementación. Puede existir hiponatremia dilucional por retención de líquidos.

Coagulopatía

Los pacientes con FHA muestran prolongación del tiempo de protrombina, siendo esta un marcador de la gravedad del mismo. La coagulación intravascular diseminada (CID) es infrecuente. El riesgo de hemorragia se relaciona también con la trombocitopenia, presente en dos tercios de los pacientes, y que puede desarrollarse rápidamente. La localización más frecuente incluye el tracto gastrointestinal, nasofaringe, pulmones y retroperitoneo. La hemorragia intracraneal no es habitual. La presencia de CID suele indicar sepsis o linfocitosis hemofagocítica. Debido a que la coagulación es un buen indicador del pronóstico y de la progresión del cuadro, la corrección de la coagulopatía sólo está indicada si el paciente sangra activamente o ante un procedimiento invasivo. Se recomienda el uso profiláctico de ranitidina, preferentemente en bolo, o inhibidores de la bomba de protones, menos estudiados, para prevenir el sangrado por úlcera de estrés y disminuir la incidencia de hemorragia gastrointestinal. El sucralfato puede reservarse para los pacientes intolerantes a los anti-H₂ (24).

La coagulopatía se produce por disminución de la producción de los factores de coagulación y del fibrinógeno y la trombopenia y trombopatía existentes en estos pacientes. El déficit de vitamina K puede también contribuir en algunos pacientes. La corrección de la coagulopatía puede realizarse utilizando plasma fresco congelado (PFC), plaquetas, vitamina K y factor VII activado. La administración de vitamina K no suele corregir la coagulopatía ya que ésta es solamente un cofactor, pero puede mejorar parcialmente y como su administración no entraña riesgos se recomienda administrarla empíricamente en dosis de 0,2 mg/kg/d cada 12-24 horas; en niños mayores, por encima de 50 kg: 10 mg cada 24-48 h, i.v.

Es recomendable la administración de fibrinógeno (Haemocompletan[®]) para mantener su nivel por encima de 100 mg/dl. Dosis aproximada: 50 mg/kg dosis, iv (en lactantes supone una sobrecarga de volumen importante), en niños mayores puede utilizarse a dosis más altas, 50-100 mg/kg).

En pacientes con sangrado difuso por mucosas o puntos de venopunción puede utilizarse ácido aminocaproico (Caproamin[®]) ante la sospecha de un estado hiperfibrinolítico. Con bolo inicial de 100 mg/kg, seguido de una perfusión a 30 mg/kg/h.

El plasma fresco congelado, aunque aporta factores de coagulación, ofrece un limitado beneficio para corregir el trastorno de la coagulación y no en la mortalidad. Su efecto es de corta duración y su administración puede producir sobrecarga de líquidos, agravando el edema cerebral, además de ser un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Al aportar de forma exógena factores de coagulación puede interferir la medición de los mismos, especialmente de factor V, que es uno de los datos guía para la inclusión en lista de trasplante. Por ello, sólo se recomienda su administración en caso de sangrado activo o realización de procedimiento invasivo con riesgo de sangrado. También se restringe la transfusión de concentrado de plaquetas. En ausencia de sangrado, cifras de plaquetas superiores a 10.000/mm³ parecen seguras, algunos autores son más conservadores y en presencia de infección o sepsis consideran cifras seguras 15-20.000/mm³. Cuando se vaya a realizar un procedimiento invasivo se consideran cifras adecuadas 50-70.000/mm³ (4).

El factor VII es el factor vitamina K dependiente de vida media más corta y el primero en disminuir en el fallo hepático agudo, el iniciador del proceso hemostático formando complejos con el factor tisular y estimulando la activación plaquetaria. El factor VII activado o factor VIIa humano recombinante (NovoSeven[®]) aporta ventajas frente al plasma fresco congelado ya que no produce sobrecarga de volumen y no existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas al tratarse de un producto recombinante (25,26). Se ha demostrado también su eficacia utilizado con plasma fresco congelado (4,27), por lo que puede recomendarse su uso previo a la realización de procedimientos invasivos y ante hemorragia activa. La dosis utilizada es de 40-80 mg/kg (5-110 mg/kg, i.v.), normalizando el tiempo de protrombina durante 12 horas.

Infección

Los pacientes con fallo hepático agudo tienen un deterioro del sistema inmune. La encefalopatía hepática se ha asociado con infecciones bacterianas en un 80% de los casos y fúngicas en el 32%. Las infecciones bacterianas más frecuentes están causadas por *Staphylococcus aureus*, aislándose también estreptococos y organismos gram (-) como coliformes. La *Candida* es el hongo aislado con mayor frecuencia. Signos sugestivos de infección fúngica son el empeoramiento de la encefalopatía hepática tras una mejoría inicial, un marcado aumento en el número de leucocitos, fiebre que no responde a antibióticos, y el fracaso renal.

La infección es la principal causa de morbilidad en los pacientes con FHA, siendo causa de muerte en el 11-20% de los pacientes con FHA⁽⁴⁾. Además, los pacientes con fallo hepático agudo e infección grave pueden no mostrar los signos clásicos de fiebre y leucocitosis, probablemente por la alteración de la respuesta inmune que los hace más susceptibles a la infección. Estudios recientes han demostrado asociación entre infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con progresión de encefalopatía en pacientes con fallo hepático agudo. El uso de antibióticos profilácticos disminuye la tasa de infección en estos pacientes⁽²⁸⁾, aunque no se ha demostrado que esto influya en la supervivencia, por lo que su uso no se recomienda de forma reglada. La administración de antibióticos no absorbibles vía oral para la descontaminación intestinal tampoco ha demostrado cambios en la supervivencia⁽⁴⁾ aunque, en general, siguen siendo utilizados.

Las recomendaciones son mantener un estrecho control clínico y analítico con hemocultivos, urocultivos y radiografía de tórax diarios para la detección precoz de la infección, instaurando tratamiento antibiótico empírico, ante un empeoramiento brusco de la función hepática o del estado hemodinámico, de la encefalopatía o de la función renal, o en aquellos pacientes que incluyamos en lista de trasplante⁽²⁹⁾. Ésta deberá pautarse conforme a los protocolos de cada centro; debiendo incluir una cefalosporina de tercera generación y un glicopéptido para cubrir gérmenes gram (+). En caso de que no mejore el estado clínico del paciente tras iniciar el tratamiento antibiótico añadiremos antifúngicos.

Hemodinámica e insuficiencia renal

Los cambios hemodinámicos iniciales en los pacientes con FHA son similares a los que se observan en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se deben a un estado de circulación hiperdinámica con disminución de las resistencias vasculares periféricas e incremento del gasto cardíaco. El fracaso circulatorio es una causa frecuente de muerte en estos pacientes, al ser una complicación habitual de la sepsis o del fallo multiorgánico. La monitorización hemodinámica invasiva puede ser útil para la detección precoz del fracaso circulatorio y el manejo preciso de los líquidos.

En los casos de hipotensión mantenida, pese al mantenimiento de una volemia adecuada, se recomienda el uso de vasopresores, como adrenalina y noradrenalina. La N-acetilcisteína ha mostrado una mejoría en los parámetros del metabolismo del oxígeno. La combinación de prostacilina y N-acetilcisteína ha mostrado un mayor efecto sobre el metabolismo del oxígeno que el uso por separado de cada uno de estos productos.

El fallo renal con oliguria grave se desarrolla con frecuencia en los pacientes con FHA, especialmente en los estadios finales del cuadro. En la población pediátrica, la incidencia de fallo renal es más baja (10-15%) que en la población adulta⁽³⁰⁾. La afectación renal puede ser causada por un efecto tóxico directo sobre dicho órgano, como sucede en la intoxicación por paracetamol, o a través de mecanismos complejos, como el síndrome hepatorenal o la necrosis tubu-

lar aguda secundarios a complicaciones del FHA (sepsis, sangrado y/o hipotensión). La creatinina sérica es el mejor indicador de la función renal.

Es esencial el mantenimiento de una volemia, adecuada aunque el mecanismo que subyace bajo el fallo renal es en muchas ocasiones, desconocido. Los sistemas de soporte renal son requeridos en el 75% de los casos de fracaso hepático inducido por paracetamol y en el 30% de los casos con otras etiologías. Los sistemas de filtración continua se han asociado con menos inestabilidad hemodinámica y, consecuentemente, menor riesgo de agravar una encefalopatía latente o establecida, en comparación con los sistemas de diálisis intermitente.

Las alteraciones hemodinámicas que ocurren en estos pacientes están en relación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o bien son consecuencia de infección. En este contexto es fundamental la preservación de la función renal para evitar la aparición de un síndrome hepatorenal que, aunque más frecuente en el paciente cirrótico, también puede darse en el FHA. Muchos pacientes presentan cierta hipovolemia al ingreso por disminución de la ingesta, náuseas y vómitos que pueden acompañar al cuadro, y es esencial una adecuada expansión de volumen con monitorización de la presión venosa central para evitar una insuficiencia renal aguda prerrenal. Si existe una diuresis escasa, con o sin datos bioquímicos de insuficiencia renal, se deberá hacer una prueba de expansión con volumen, que nos ayudará a descartar a aquellos pacientes con insuficiencia renal a prerrenal.

La incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes pediátricos con fallo hepático agudo es del 10-15%⁽³¹⁾. Es fundamental anticiparse y prevenir el fallo renal manteniendo un adecuado volumen circulante. Estos pacientes suelen presentar resistencias vasculares sistémicas bajas que tienen su impacto sobre la tensión arterial media, a pesar de una adecuada expansión con volumen, por lo que a veces es necesario utilizar soporte inotropeo o vasopresor para mantener una tensión arterial media mayor de 50 mmHg que asegure una adecuada perfusión renal. En casos de hipotensión grave refractaria a volumen o en aquellos casos con hipotensión en los que necesitemos aumentar la presión de perfusión cerebral, se recomienda el uso de agentes vasopresores, como la noradrenalina. La dopamina a dosis bajas como vasodilatadores espláncico y renal no está recomendada ya que no ha demostrado eficacia para prevenir ni tratar el fallo renal. La adrenalina disminuye el flujo sanguíneo mesentérico en el *shock* séptico y por tanto puede comprometer el flujo sanguíneo hepático en estos pacientes. La vasopresina y otros análogos (terlipresina en España) no están recomendados porque pueden producir vasodilatación cerebral empeorando el edema. Generalmente se evita el uso de vasopresores puros (noradrenalina) en casos con descenso de la perfusión cerebral y TA normal. La insuficiencia adrenal relativa ocurre con frecuencia en pacientes con FHA y sepsis contribuyendo a la hipotensión en estos pacientes. Cuando ésta es refractaria a vasopresores debe considerarse una prueba terapéu-

tica con hidrocortisona a dosis de estrés (50 mg/m²) en bolo y después la misma dosis al día repartida en cuatro dosis o a dosis de *shock* (50 mg/kg en bolo seguida de la misma pauta)⁽²⁹⁾.

La insuficiencia renal aguda en estos pacientes puede producirse por tres mecanismos: hipovolemia (insuficiencia renal aguda prerrenal), Na_o <10 mEq/L; síndrome hepatorenal: Na_o <10 mEq/L; y necrosis tubular aguda, Na_o > 10 mEq/L, sobre todo en casos en que el fallo hepático agudo es inducido por drogas.

Las medidas generales en estos pacientes incluyen optimizar la perfusión renal (manteniendo una volemia y tensión arterial normales) y evitar los fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y los antiinflamatorios no esteroideos.

El manejo general de estos pacientes debe realizarse centrándose en los siguientes puntos: control cuidadoso de la diuresis (sondaje vesical y monitorización de diuresis horaria); balances cada 6-8 h; peso diario; monitorización de la TA y PVC, mantener una volemia normal y una tensión arterial media >50 mmHg, administrando inotropos o vasopresores si es preciso; vigilancia de electrolitos y empleo de técnicas de depuración extrarrenal si fuesen necesarias.

Síndrome hepatorenal

Es consecuencia de una reducción en la perfusión renal por disfunción hepática grave. Conlleva una mayor mortalidad y es uno de los criterios que se consideran en la inclusión del paciente en lista de trasplante. Los criterios diagnósticos son: creatinina >1,5 g/dl o aclaramiento de creatinina <40 ml/min, en ausencia de *shock*, infección o hipovolemia y sin mejoría de la función renal tras retirada de diurético y expansión de volumen. Se clasifica en dos tipos: el tipo I es más grave y se define como un incremento de creatinina (Cr) sérica del doble de la inicial (>2,5 mg/dl) o una reducción del aclaramiento a la mitad (<20 ml/min) en menos de dos semanas. El tipo II tiene un curso insidioso, en varios meses, y tiene mejor pronóstico.

Los factores de riesgo para desarrollar síndrome hepatorenal son: 1) retención de agua y sodio con Na_o <5 mEq/L e hiponatremia dilucional; 2) tensión arterial media: baja; 3) desnutrición; 4) descenso de la tasa de filtrado glomerular; 5) aumento de la actividad de renina plasmática; y 6) varices esofágicas.

Como tratamiento específico del síndrome hepatorenal se han utilizado, en adultos, los siguientes: 1) administración intravenosa de clonidina: ha demostrado que disminuye la resistencia vascular renal e incrementa la tasa de filtrado glomerular hasta en un 25%, sin embargo su administración oral no ha demostrado ningún efecto beneficioso^(32,33); y 2) la combinación de midodrina (2-4 µg/Kg/min) y octreótido (100-200 µg, subcutáneo, 3 veces al día) puede ser eficaz, disminuyendo el estado hiperdinámico sin afectar al filtrado glomerular, en comparación con el octreótido sólo que se ha comprobado que empeora el filtrado glomerular⁽³⁴⁾. El midodrine es un agonista α-adrenérgico puro con acción sobre receptores alfa de la vasculatura arterial y la venosa.

El trasplante hepático es el único tratamiento realmente eficaz, con una supervivencia en adultos a los 5 años del 70%⁽³⁵⁾. Un 5% desarrollan insuficiencia renal crónica y requieren hemodiálisis tras el trasplante.

Encefalopatía hepática, edema cerebral e hipertensión intracraneal

La evaluación del estado neurológico debe ser frecuente. Ante cualquier cambio súbito en el mismo se debe investigar la posibilidad de hipoglucemia, infección o hemorragia intracraneal. La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se pierde en pacientes con encefalopatía.

El edema cerebral y la hipertensión intracraneal son las complicaciones más graves del FHA, por el riesgo de herniación que conllevan y por el compromiso sobre la perfusión cerebral que puede producir encefalopatía hipóxico-isquémica con riesgo de secuelas neurológicas graves en los supervivientes.

La etiología del edema cerebral es multifactorial, incluyendo alteraciones osmóticas a nivel cerebral y pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral que conducen a la formación de edema vasogénico, con aumento de benzodiazepinas endógenas y sus receptores, producción de amonio y acumulación de glutamato extracelular que inicia el edema cerebral citotóxico⁽³⁶⁾. Aunque la hiperamoniemia es sólo uno de los factores fisiopatológicos implicados, muchas de las medidas terapéuticas, para prevenir y tratar la encefalopatía se siguen centrándose en su disminución.

El edema cerebral y la hipertensión intracraneal se relacionan con la gravedad de la encefalopatía, observándose edema cerebral en pacientes con grados I-II de encefalopatía. El riesgo de edema aumenta a 25-35% con la progresión a grado III y 65-75% en el grado IV. El tratamiento se basa en unas medidas generales de soporte y en un tratamiento escalonado en función del grado de encefalopatía (Tabla IV).

Medidas generales y de soporte

El paciente debe permanecer en un ambiente tranquilo, se deben evitar estímulos de cualquier naturaleza y la administración de sedantes. El uso, generalizado, de flumaceniolo para revertir la encefalopatía hepática o mejorar el nivel de conciencia no está recomendado ya que no modifica el pronóstico, pero es una alternativa terapéutica con escasos efectos adversos que puede en ocasiones mejorar el nivel de conciencia en espera del trasplante. Se puede administrar en bolos de 5 µg/kg, iv, repitiéndolo cada 60 segundos hasta un máximo de 40 µg/kg (adultos: 2 mg), pudiendo administrarse posteriormente en perfusión endovenosa continua a dosis de 2-10 µg/kg/h.

Medidas destinadas a reducir el amonio arterial

Es imprescindible la realización de ensayos controlados para evaluar los tratamientos actuales⁽³⁷⁾ incluyendo la nutrición y el trasplante hepático.

1. **Descontaminación intestinal:** se utilizan los disacáridos y antibióticos no absorbibles. Disacáridos como la lactulosa (Duphalac®) (0,5-1 cc/kg, cada 4-8 h) prestando

TABLA IV. Grados de encefalopatía hepática⁽¹²⁾.

Grado I	Trastorno mental leve (euforia, depresión, bradipsiquia, agresividad), confuso, cambios sutiles de comportamiento Hiperventilación Alteración del ritmo del sueño
Grado II	Somnolencia, desorientación, comportamiento inadecuado <i>Flapping</i> , hiperventilación
Grado III	Estuporoso, obedece órdenes sencillas, adormilado pero despierta con estímulos, gran desorientación, lenguaje incoherente <i>Flapping</i> , hiperreflexia, frecuente signo de Babinsky, hipocapnia
Grado IVA	Coma, hipertonia, frecuente signo de Babinsky, decorticación Despierta solo con estímulos dolorosos No <i>flapping</i> , hipocapnia
Grado IVB ó V	Coma, hipotonía, ausencia de reflejo óculo-cefálico y pupilar No despierta a ningún estímulo Ausencia de reflejos osteotendinosos, no <i>flapping</i>

especial atención a sus efectos secundarios como la distensión abdominal, la diarrea osmótica con depleción del volumen intravascular y el riesgo de aspiración en pacientes con grados avanzados de encefalopatía, y que no estén intubados. Otro disacárido utilizado es el lactitol (Emporal®). El principal resultado de un metanálisis que analizó los disacáridos no absorbibles (lactulosa o lactitol) comparados con placebo, antibióticos o no intervención, fue que los disacáridos disminuyen el riesgo de no mejoría de la encefalopatía hepática, pero que son inferiores a los antibióticos⁽³⁸⁾. Estos resultados han planteado dudas sobre la utilización de los disacáridos. Muchos autores defienden su empleo basándose en sus efectos biológicos contrastados en muchos años de experiencia frente a los antibióticos, más eficaces a corto plazo, pero con importantes efectos secundarios si se administran durante mucho tiempo. Los antibióticos no absorbibles utilizados más utilizados son la paramomicina (20-40 mg/kg/día en 4 dosis), aunque sin demostrarse su impacto en la supervivencia y la neomicina, su administración no se recomienda por el riesgo de nefrotoxicidad⁽²⁹⁾. Recientemente se ha propuesto la utilización de rifaximina con buenos resultados, aunque no existen estudios en edad pediátrica. También se ha utilizado la vancomicina.

- 2. Profilaxis de hemorragia digestiva.** Protección gástrica con ranitidina (2 mg/kg) con o sin sucralfato (25 mg/6 h, vo, o SNG en lactantes y niños pequeños, 500 mg/6 h en niños mayores⁽⁴⁾).
- 3. Otras terapias alternativas** para disminuir el amonio se basan en estimular la síntesis de compuestos nitrogenados no tóxicos: la L-ornitina-L-aspartato (LOLA) induce el metabolismo del amonio aumentando su detoxifi-

cación en el músculo, y reduce la gravedad de la encefalopatía en pacientes cirróticos^(39,40), son necesarios más estudios para poder ser recomendado en FHA. El Memantine es un inhibidor del receptor del glutamato, que se ha probado exclusivamente en animales, demostrando que produce una reducción significativa del edema cerebral y de la PIC en ratas con *shunt* porto-cava⁽³⁵⁾. Recientemente se ha propuesto la utilización del L-ornitín-fenilacetato (OP) para la disminución de amonio al proveer al organismo de sustratos intermediarios para la síntesis de glutamina⁽⁴¹⁾.

No hay indicación de restricción proteica⁽⁴²⁾. En un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con EH episódica no se demostró ninguna diferencia en la evolución de la encefalopatía entre pacientes con dieta normal o baja en proteínas⁽⁴³⁾. La restricción proteica favorece la degradación proteica y si es mantenida por periodos prolongados empeora el estado nutricional, además el músculo esquelético tiene un papel esencial en regular el amonio producido en el intestino y no metabolizado en el hígado. Estos datos apoyan que el mantener un estado anabólico puede disminuir la concentración de amonio.

Tratamiento de encefalopatía

- **Grados I-II.** Sólo la encefalopatía grado I puede, en determinadas situaciones, ser manejada con seguridad en planta de hospitalización, siempre con monitorización y permaneciendo el niño en un ambiente tranquilo aunque es preferible el manejo en UCIP. Si hay progresión a grado II el paciente debe ser trasladado a una UCIP. Puede realizarse TAC craneal para descartar otras causas de depresión del nivel de conciencia, como la hemorragia intracranial y no para el diagnóstico de edema cerebral ya que es una técnica poco sensible para esta indicación. Si el niño presenta agitación importante pueden utilizarse benzodiazepinas de acción corta en pequeñas dosis.
- **Grados III-IV.** Se debe proceder a la intubación endotraqueal para aislar la vía aérea. Si necesita sedación para mantener al paciente acoplado al respirador utilizar preferentemente remifentanilo (no tiene metabolización hepática y su vida media es muy corta), benzodiazepinas de acción corta o propofol en pequeñas dosis (si se prolonga durante varios días la dosis debe limitarse a 5 mg/kg/h)^(29,44). En lo posible es mejor mantener al paciente sin sedación para poder valorar la evolución neurológica ya que, al estar disminuido el metabolismo hepático de estas drogas, su efecto puede prolongarse en el tiempo más de lo deseado. Se deben iniciar las medidas de protección cerebral o medidas anti edema: 1) posición semi-incorporada 30° y cabeza centrada; 2) evitar maniobras de Valsalva, utilizando sedantes antes de aspiraciones o manipulaciones del paciente; 3) optimizar el tratamiento hemodinámico, glucemia (evitar hipo e hiperglucemia) y electrolitos; 4) tratamiento de las crisis con fenitoina (la profilaxis no ha demostrado eficacia sobre el edema cerebral ni sobre la supervivencia)⁽⁴⁾; y 5) mantener la temperatura corporal, tratando precoz y agresiva-

vamente la hipertermia con medidas físicas, ya que ésta aumenta la presión intracraneal. Si el paciente está hipotérmico, no recalentarlo activamente.

Colocación de catéter para monitorizar la presión intracraneal (PIC)

El uso de catéteres para monitorizar la presión intracraneal es discutido, no existiendo un consenso respecto a la indicación de colocación de estos dispositivos. La monitorización permite la detección precoz del aumento de presión intracraneal, pero se asocia a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y no se ha probado que conlleve una mejora de la supervivencia.

Sin monitorización no se puede reconocer precozmente la existencia de hipertensión intracraneal, ya que los signos clínicos clásicos, como hipertensión arterial, bradicardia, cambios pupilares y respuesta de descerebración, ocurren muy tardíamente y pueden indicar herniación inminente del tronco cerebral, por lo que no permiten una detección precoz del edema cerebral para instaurar medidas de protección cerebral. La TAC craneal, como ya hemos señalado, no es lo suficientemente sensible como para la detección del edema cerebral sobre todo en estadios precoces. Otros métodos de monitorización de la PIC, como el eco-Doppler, transcra-neal todavía no han demostrado su eficacia⁽⁴⁾.

El fin de los catéteres de monitorización es detectar las elevaciones de la PIC y por tanto la disminución del flujo sanguíneo cerebral y poder aplicar medidas que eviten la isquemia cerebral, manteniendo una adecuada perfusión cerebral y evitar la herniación. El objetivo último es mantener la integridad neurológica y prolongar la supervivencia mientras llega el trasplante o se recupera el hígado. No hay ensayos controlados que demuestren un aumento de la supervivencia con esta medida que, por otro lado, entraña riesgos evidentes, sobre todo de sangrado, en pacientes con coagulopatía. En realidad en las series publicadas este riesgo se reduce a un 3,8% (1% de hemorragia fatal) con los catéteres epidurales. La fiabilidad de la medición de la PIC aumenta con los catéteres subdurales o intraparenquimatosos, pero también lo hace el riesgo de sangrado⁽⁴⁵⁾. Éste puede disminuirse con la administración de plasma fresco congelado y factor VII activado previo al procedimiento⁽²⁶⁾.

La realización del EEG se recomienda en la encefalopatía hepática grado III, deterioro neurológico brusco inexplicable, mioclonus e hipertensión intracraneal en coma barbitúrico para monitorizar el tratamiento.

Tratamiento específico de la hipertensión intracraneal

Cuando la presión intracraneal es superior a 20-25 mmHg se deben aplicar las medidas adecuadas para su reducción y asegurar una presión de perfusión cerebral normal para la edad del niño (Tabla V).

Lo primero es mantener la estabilidad hemodinámica para asegurar una tensión arterial media que permita un flujo sanguíneo cerebral adecuado, a pesar de una presión intracraneal elevada. Al mismo tiempo debemos instaurar medidas específicas para descender la presión intracraneal.

TABLA V. Presión de Perfusión Cerebral según la edad.

Edad	Presión de perfusión cerebral (Tensión arterial media - presión intracraneal)
Adolescentes	60-70
Niños	>60
Lactantes	>50
RN pretérmino	>30
RN término	>40

Medidas de primer nivel

Sedación y uso de relajantes musculares para evitar aumentos puntuales de presión intracraneal.

Terapia hiperosmolar

Estudios recientes en adultos sugieren que la inducción y el mantenimiento de la hipernatremia (145-155 mEq/l) por medio de la administración de suero salino hipertónico es útil para prevenir el incremento de la presión intracraneal y el edema cerebral en el FHA⁽⁴⁶⁾. Son necesarios más estudios antes de que pueda recomendarse de forma universal. Se utiliza preferentemente suero salino hipertónico en perfusión (al 7,5%: 0,1-0,3 ml/kg/h; al 3%: 0,3-1 ml/kg/h) o en bolos cada 2-3 h (al 7,5%: 2 ml/kg).

El manitol

Un diurético osmótico es el principal agente en el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Se ha demostrado que su utilización conlleva un aumento de la supervivencia. Induce una diuresis osmótica con depleción de volumen y, secundariamente, puede producir hipotensión, con descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC), por lo que sólo debe usarse en situaciones agudas (PIC >25 mmHg durante más de 10 minutos). Se administra un bolo inicial a dosis de 0,25-0,5 g/kg en 15 minutos, pudiendo repetirse la dosis dos o tres veces si es necesario, con el objeto de obtener una osmolalidad sérica de hasta 320 mOsm/L. En pacientes con insuficiencia renal en anuria puede producirse sobrecarga hídrica que requiera medidas de depuración extrarenal.

Hiperventilación moderada

(Siempre que no haya zonas de infarto), manteniendo pCO₂ arterial en torno a 35-40 mmHg. Actúa como vasoconstrictor cerebral por lo que reduce la presión intracraneal a costa de reducir el flujo sanguíneo cerebral, por lo que su utilidad es limitada. Si existe hiperventilación espontánea, no tratarla.

Medidas de segundo nivel

Coma barbitúrico

Reduce el metabolismo cerebral y por tanto el consumo de O₂, asegurando un aporte adecuado a pesar del escaso flujo sanguíneo cerebral. Además, produce vasoconstricción cerebral por la inhibición de la NO-sintetasa. La administración de barbitúricos se ha mostrado eficaz para controlar el edema cerebral resistente al manitol y reducir la PIC. Se

utilizará tiopental sódico a dosis de 1-5 mg/kg en bolo, durante 15 minutos, seguido de una perfusión lenta de mantenimiento a 1-2 mg/kg/h. Puede producir hipotensión arterial, sobre todo con el bolo, por lo que se deben tener disponibles volumen y drogas vasoactivas en el momento de la infusión. No existen estudios controlados de su utilidad para disminuir la presión intracraneal. Los corticoides no son beneficiosos para reducir el edema cerebral y aumentar la supervivencia en los pacientes con FHA.

Hipotermia moderada

Se ha comprobado que una temperatura corporal de 32-34°C es eficaz en el control de la hipertensión intracraneal grave en animales de laboratorio⁽⁴⁰⁾, reduciendo el edema cerebral y los niveles de amonio y glutamato en LCR. Estudios recientes, no controlados y con pocos pacientes, han demostrado en adultos reducción de la PIC, aumento de la presión de perfusión cerebral y mejoría de la supervivencia en pacientes con FHA y edema cerebral sometidos a hipotermia moderada⁽³⁶⁾. También se ha objetivado disminución del amonio en sangre. Deben vigilarse la estabilidad hemodinámica y el riesgo de infección.

Hiperventilación (PaCO₂ 25-30 mmHg)

Desciende rápidamente la PIC por vasoconstricción cerebral. De forma mantenida no reduce el edema cerebral ni mejora la supervivencia⁽⁴⁷⁾ y puede producir isquemia por vasoconstricción cerebral, por lo que no debe utilizarse. Estaría indicado su empleo junto con el manitol solo en momentos puntuales en los que existen aumentos de la presión intracraneal con riesgo inminente de herniación.

Indometacina

Ha sido utilizada en adultos con presión intracraneal refractaria a otras medidas terapéuticas a dosis de 25 mg, por vía intravenosa en 1 minuto. Produce vasoconstricción cerebral, disminuyendo la presión bruscamente⁽⁴⁸⁾. Se dispone de escasa experiencia en adultos, no habiéndose utilizado en niños.

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO ESPECÍFICO

Algunas causas de FHA se beneficiarán de terapias específicas, como la intoxicación por paracetamol^(2,6,9-12,49), la tirosinemia o la hemocromatosis neonatal⁽¹⁵⁾, etc. (Tabla VI)⁽²⁾.

Hepatotoxicidad por paracetamol

Carbón activado si la ingestión se produjo menos de 4 horas antes; administrar inmediatamente antes de la N-acetilcisteína (NAC), no reduce la eficacia de esta última. N-acetilcisteína por vía oral siempre que exista sospecha, sin ser necesario esperar a los resultados de los niveles si el índice de sospecha es elevado. Más eficaz cuanto más precozmente se administre, aunque es útil hasta 48-72 h tras la ingesta (140 mg/kg + 17 dosis de 70 mg/kg c/4 h). La administración oral sólo está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes sin encefalopatía hepática o con encefalopatía grado I. La administración será por vía intravenosa en

TABLA VI. Terapias específicas según las distintas entidades etiológicas⁽²⁾.

Toxicidad por paracetamol

Infusión de N-acetilcisteína (100 mg/kg/d) hasta INR <1,5

Tirosinemia

NTBC

Hemocromatosis neonatal

Quelantes de hierro y antioxidantes
N-acetilcisteína (100 mg/kg/d, en infusión intravenosa)
Selenio (3 µg/Kg/d, intravenoso)
Desferroxiamina (30 mg/kg/d, intravenoso)
Prostaglandina E1 (0,4-0,6 µg/kg/h, intravenosos)
Vitamina E (25 U/kg/d, intravenosa u oral)

Intoxicación por setas

Bencilpenicilina (1.000.000 U/kg/d)

Hepatitis autoinmune

Corticoides

pacientes con grados más avanzados de encefalopatía, hipotensión arterial o cuando la vía oral está contraindicada (sanguaje digestivo o deterioro neurológico) a dosis de 150 mg/Kg en 200 ml de SG 5% en 15 min + 50 mg/kg en 500 ml de SG 5% en 4 h + 100 mg/kg en 1000 ml de SG 5% en 15 h (perfusión continua a 12,5 mg/kg/h durante 4 horas y después 6,25 mg/kg/h hasta que haya datos de mejoría de la función hepática: resolución de la encefalopatía, mejoría de la coagulopatía con INR <1,5 y/o transaminasas en descenso). La administración intravenosa está aprobada para pacientes con más de 20 kg de peso. Si se usa en niños menores de ese peso debe utilizarse una solución más concentrada (3%), para evitar hiponatremia por exceso de administración de agua libre^(4,28). La duración de la administración, si no hay datos de mejoría de la función, puede mantenerse hasta 72-96 h⁽²⁹⁾.

Envenenamiento por setas

Habitualmente *Amanita phalloides*. El tratamiento consiste en lavado gástrico más carbón activado por vía oral; tratamiento de soporte y resucitación con fluidos; administración de penicilina G (300.000 - 1 millón U/kg/d) y silibilina (30-40mg/kg/d, iv o vo durante 3-4 días) aunque no hay ensayos controlados⁽⁴⁾. N-acetilcisteína (igual que en intoxicación por paracetamol). Incluir en lista de trasplante.

Hepatitis víricas

- **Hepatitis B:** lamivudina por vía oral (niños: 3 mg/Kg/día, máximo, 100 mg/d. Adultos 100 mg/d), adefovir dipivoxilo, administración oral y en una única dosis al día (niños: 3-7 años: 0,3 mg/kg; 8-11 años: 0,25 mg/kg; y mayores de 12 años: 10 mg/d. Adultos. 10 mg/día).
- **Virus herpes simplex, virus varicela-zoster:** aciclovir (500 mg/m² cada 8 h, i.v., en una hora. En mayores de 12 años 10mg/kg cada 8 h, i.v.).
- **Enfermedad de Wilson.** Tratamiento para disminuir el cobre sérico, técnicas de depuración extrahepática (MARS, HFVVC, plasmaféresis). No iniciar tratamiento con D-

- penicilamina en el FHA por alto riesgo de hipersensibilidad. Incluir en lista de trasplante.
- **Hepatitis autoinmunes.** Metilprednisolona⁽²⁹⁾. Considerar la realización de biopsia hepática, indicación difícil por la coagulopatía. En caso de realizarla se debe hacer por vía transyugular.
 - **Daño isquémico agudo o hígado de shock.** Consiste en el tratamiento de soporte cardiovascular. Tratamiento de la insuficiencia renal.
 - **Tirosinemia tipo I.** Orfadin® (NTBC o 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1-3-ciclohexanediona): dosis inicial de 1-2 mg/kg/día repartida en dos dosis, que se modificará en función de la respuesta individual (entre 0,5 y 1,5 mg/kg/día). Dieta restringida en fenilalanina y tirosina.
 - **Hemocromatosis neonatal.** El tratamiento de la hemocromatosis con el cóctel de quelantes del hierro y antioxidantes ha mejorado el pronóstico⁽¹⁵⁾ Se utilizan: N-acetilcisteína: 140 mg/kg por boca o sonda como dosis de ataque seguidos de 70 mg/kg cada 4 horas hasta un total de 17-21 dosis; selenio (3 mg/kg/día, i.v., cada 24 horas); desferroxiamina (30 mg/kg/día en infusión i.v. a lo largo de 8 horas hasta que la ferritina sérica sea menor de 500 mg/l; prostaglandina E1 (0,4-0,6 mg/kg/h, iv, diariamente durante 2-4 semanas) y vitamina E (25 UI/kg/día orales dividido en dos dosis).

TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO DEL FHA

No existe ningún tratamiento que haya demostrado su eficacia en todos los tipos de FHA. La **prostaciclina** y otras prostaglandinas que producen aumento del flujo esplácnico han mostrado resultados dispares en diferentes estudios, por lo que no se puede recomendar su uso de forma sistemática^(4,50-52). Todavía no se ha establecido una dosis y una pauta de administración definitiva, ya que no hay, tampoco, consenso sobre la indicación. En el fallo primario del injerto se ha usado a 0,4-0,6 µg/kg/h. (0,01-0,02 µg/kg/min) durante 6 días⁽⁵³⁾.

La N-acetilcisteína, indicada en el FHA por paracetamol, se está utilizando en los últimos años en pacientes con fallo hepático de otra etiología. Se ha demostrado que aumenta el flujo hepático y mejora la función hepática en pacientes con *shock* séptico. Otros estudios han confirmado que en pacientes con fallo hepático no relacionado con paracetamol, aumenta el aporte de O₂ al hígado, mejora la coagulopatía y disminuye la progresión de la encefalopatía, sin efectos adversos evidentes⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾. Actualmente se está desarrollando un ensayo controlado multicéntrico, randomizado y doble ciego, sobre el uso de N-acetilcisteína frente a placebo en el FHA no inducido por paracetamol, pero por el momento no hay evidencia científica que permita recomendar su uso generalizado en el FHA⁽⁴⁾. Dosis: 70 mg/kg, iv, en 1 hora y después la misma dosis cada 12 h durante 6 días.

TERAPIAS EXTRACORPÓREAS DE SOPORTE HEPÁTICO

En el FHA existe una interrupción de la actividad de síntesis, biotransformación y detoxificación hepáticas. El desa-

TABLA VII. Indicadores de mal pronóstico en FHA sin trasplante*.

Etiología

FHA inducido por fármacos (idiosincrásico)
 Hepatitis B aguda
 Hepatitis noA-noE
 Hepatitis autoinmune
 Intoxicación por setas
 Enfermedad de Wilson
 Síndrome de Budd-Chiari
 Etiología desconocida o indeterminada

Grado de encefalopatía al ingreso

Grado II (Supervivencia 65-70%)
 Grado III (Supervivencia 40-50%)
 Grado IV (Supervivencia 20%)

Clínicos

Disminución del tamaño hepático
 Hipotermia
 pCO₂ <30 mmHg
 Síndrome hepatorenal

Laboratorio

Bilirrubina >20 mg/dl
 Factor V <20%
 Tiempo de protrombina >50"

*Ninguno de estos factores a excepción de la enfermedad de Wilson y posiblemente la intoxicación por setas son necesarios o suficientes para indicar el trasplante. Modificado de GA Ostapowicz. *Ann Intern Med* 2002;137: 947-954⁽⁶⁴⁾.

rrollo de los sistemas de depuración o sistemas extracorpóreos de soporte hepático se fundamenta en el deseo de encontrar un dispositivo capaz de sustituir todas las funciones del hígado. El sistema de soporte ideal sería aquel que supliese todas esas funciones y que podría ser utilizado como puente al trasplante hepático o incluso que permitiese obviarlo mientras se espera la regeneración del órgano nativo. (Véase capítulo III.4.21 *Técnicas de soporte hepático*)

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el único tratamiento realmente eficaz, que ha permitido un aumento significativo de la supervivencia en el FHA. El FHA representa el 11-13% de las indicaciones de trasplante hepático en los niños frente al 5-7% en la población adulta⁽¹⁵⁾. Este procedimiento está contraindicado en una minoría de pacientes que, con las complicaciones propias del FHA avanzado, no curables con el reemplazo hepático. El pronóstico del trasplante es bueno, la supervivencia de los pacientes trasplantados por FHA supera el 65%^(4,56,57). (Véase capítulo III.4.18 *Trasplante hepático. Indicaciones y complicaciones*)

PRONÓSTICO

El pronóstico del FHA sigue siendo desconocido, dada la ausencia de estudios de seguimiento a largo plazo de pacien-

TABLA VIII. Indicación de trasplante hepático. Criterios del King's College.**No intoxicados por paracetamol**

1. Tiempo de protrombina >100 segundos (Act. protrombina <12%, INR >6,5) (independientemente del grado de encefalopatía), o
2. Tres de las siguientes variables (independientemente del grado de encefalopatía)
 - a. Edad <10 años o > 40 años*
 - b. Hepatitis tóxica-medicamentosa o no filiada (NANG)
 - c. Tiempo de evolución >7 días (entre FH y encefalopatía)*
 - d. Tiempo de protrombina >50 segundos (Act. P: 24%, INR >3,5)
 - e. Bilirrubina total >18 mg/dl (308 µmol/L)
- f. Toxicidad por fármacos o causa desconocida

Intoxicación por paracetamol

1. pH arterial <7,3 (con independencia del grado de encefalopatía y tras adecuada expansión del volumen), o
2. Encefalopatía grado III-IV
3. Tiempo de protrombina >100 segundos (Act. Protrombina: 12% o INR >6,5) +
4. Creatinina sérica >3,4 mg/dl (301 µmol/L)

*Estos criterios no han mostrado ser predictivos de mal pronóstico en análisis recientes. ⁽⁶⁴⁾ GA Ostapowicz. *Ann Intern Med* 2002;137: 947-954.

⁽⁵⁷⁾O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.

tes que hayan sobrevivido con su órgano nativo y de aquellos que han sido sometidos a trasplante hepático⁽⁵⁸⁾. En la era pre-trasplante la mayoría de las series de FHA mostraban una supervivencia inferior al 15%; actualmente con el trasplante, la supervivencia global a corto plazo supera el 65%⁽⁴⁾. Los factores que más influyen en el pronóstico son la etiología, el grado de encefalopatía y el nivel de alteración de determinados parámetros bioquímicos (Tabla VII)^(3,10,13). El síndrome hepatorenal también contribuye a un peor pronóstico. En una serie de adultos del King's College, la supervivencia fue del 50% en el FHA por paracetamol, del 12,5% en el inducido por halotano, del 66% en el causado por el virus de la hepatitis A y del 39% en la hepatitis B⁽¹⁰⁾. Debido a la elevada mortalidad del FHA sin trasplante hepático, diversos grupos de trabajo han intentado definir unos índices predictores de la indicación o no de trasplante basándose en la puntuación asignada a determinados parámetros clínicos y bioquímicos, el más generalizado es el basado en el King's College, que ha demostrado un aceptable valor predictivo (Tabla VIII)⁽⁵⁹⁾. La concentración de factor V se ha usado como factor pronóstico asociado a encefalopatía en los denominados Criterios de Clichy (Tabla IX)⁽¹⁰⁾. En niños, una concentración de factor V <25% indica mal pronóstico, y con frecuencia se utiliza como criterio para la inclusión en lista de trasplante⁽⁶⁰⁾.

La recuperación espontánea, definida como la recuperación en un plazo de 3 semanas sin trasplante hepático, es más frecuente en pacientes con FHA inducido por paracetamol

TABLA IX. Indicación de trasplante hepático. Criterios de Clichy.**Niños**

Factor V <25%
Encefalopatía grados III-IV

Adultos

Confusión o coma
Factor V <20% (menores de 30 años) o <30% (mayores de 30 años)

o de causa isquémica que en aquellos con FHA de etiología no filiada, por un fármaco con mecanismo idiosincrásico o enfermedad de Wilson. Los pacientes que no desarrollan encefalopatía tienen mayor probabilidad de recuperación espontánea. La encefalopatía grado 3 ó 4 empeora claramente el pronóstico. El pronóstico también es peor si la duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía es mayor de 7 días. En un estudio retrospectivo⁽⁵⁷⁾ se identificaron como factores independientes de riesgo de muerte o trasplante un período mayor de 7 días desde el inicio de los síntomas hasta el desarrollo de encefalopatía, un tiempo de protrombina mayor de 55 segundos y unos niveles de transaminasas menores de 2.384 UI/L al ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology*. 2008; 47: 1401-15.
2. Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Curr Paediatr*. 2006; 16: 36-42.
3. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH. Acute Liver Failure in Children. *Clin Liver Dis*. 2006; 10: 149-68.
4. Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2005; 41: 1179-97.
5. Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 660-7.
6. Cochran JB, Losek JD. Acute Liver Failure in Children. *Pediatric Emergency Care*. 2007; 23: 129-35.
7. Liu E, Dobyns E, Narkewicz M et al. Acute hepatic failure in children: a seven year experience at a children's hospital (Abstract). *Hepatology*. 2001; 34: 197A.
8. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Brancherau S, Gauthier F, et al. Acute liver failure in infancy: A 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr*. 2001; 139: 871-6.
9. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplantation*. 2004; 8: 584-8.
10. González R, Vergara I, Manzanares J. Fallo hepático agudo. En: *Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*. Editores: F Cabañas, C Calvo, MJ Pascual. Ed. Madrid: Elsevier-Doyma. 2007. p.108-114.
11. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant Hepatic Failure: Pediatric Aspects. *Sem Liver Dis*. 1996; 16: 349-55.
12. Jara P. Fallo hepático agudo. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p.1150-1157.

13. Shneider BL. Neonatal liver failure. *Current Opinion in Pediatrics*. 1996; 8: 495-501.
14. Treem WR. Fulminant Hepatic Failure in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(Suppl 1): S33-S38.
15. Flynn D, Mohan N, McKiernan P, Beath S, Buckels J, Mayer D, Kelly DA. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003; 88: F124-F127.
16. Romero-Gómez M. Role of phosphated activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005; 20: 319-25.
17. Huizenga JR, Gips CH, Tangerman A. The contribution of various organs to ammonia formation: a review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Ann Clin Biochem*. 1996; 33: 23-30.
18. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006; 44: 788-94.
19. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004; 19: 345-9.
20. Vaquero J, Polson J, Cheng Ch, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003; 125: 755-64.
21. Córdoba J, Sampedro F, Alonso J, Rovira A. 1H-magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab Brain Dis*. 2002; 17: 415-25.
22. Ferenci P, Lokwood A, Mullen K, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclatura, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002; 35: 716-21.
23. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet*. 1995; 345: 163-9.
24. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1998; 339: 791-7.
25. Chuansumrit A, Chantarojansani T, Isarangkura P, Teeraratkul S, Honseng S, Hathirat P, et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 12(suppl 1): S101-S105.
26. Shami VM, Caldwell SH, Hespeneide EE, Arsenal KO. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*. 2003; 9: 138-143.
27. Shami VM, Hespeneide EE, Macik Bg, Caldwell SH. Recombinant activated factor VII in fulminant liver failure: Complete but transient correction of the coagulopathy (abstract). *Hepatology*. 2000; 32: 397A.
28. Joel B, Cochran JB, Losek DO. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23:129-135.
29. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh OS, Caldwell SH, Mehta R, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2498-2508.
30. Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 931-934.
31. Ellis D, Avner ED, Starzl TE. Renal failure in children with hepatic failure undergoing liver transplantation. *J Pediatr*. 1986; 108: 393-398.
32. King HM, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006; 34(9 suppl): S225-S231.
33. Ester M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 446-55.
34. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Al Bokharhii J, Pappas C, Katsaraki A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus milrinone on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 879-885.
35. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 35: 1179-85.
36. Jalan R. Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochemistry International*. 2005; 47: 78-83.
37. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet*. 2005; 365: 431-3.
38. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328: 1046-50.
39. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeier R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornitine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997; 25(6):1351-60.
40. Rose Ch, Michalak A, Rao KV, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-Ornitine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 1999; 30: 636-40.
41. Jalan R, Wright G, Davies NA, Hodges SJ. L-ornitine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses*. 2007; 69: 1064-9.
42. Plauth M, Cabré E, Rigió O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006; 25: 285-94.
43. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004; 41: 38-43.
44. Wijdicks EFM, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transpl Proc*. 2002; 34: 1220-2.
45. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1993; 341: 157-8.
46. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004; 39: 464-70.
47. Ede RJ, Gimson AE, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1986; 2: 43-51.
48. Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24: 798-804.
49. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GC, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamo-

- induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*. 1991; 303: 1026-29.
50. Wendon J, Harrison P, Keays R, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics on oxygen transport variables in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1992; 15: 1067-71.
 51. Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci*. 1991; 36: 791-800.
 52. Sterling RK, Luketic VA, SAnyal AJ, Shiffman ML. Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4: 424-31.
 53. Bucuvalas JC, Ryckman FC, Krug S, Alonso MH, Balistreri WF, Kotagal U. Effect of treatment with prostaglandin E1 and N-acetylcysteine on pediatric liver transplant recipients: a single-center study. *Pediatr Transplant*. 2001; 5: 274-8.
 54. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non paracetamol-induced). *Hepatogastroenterol*. 2000; 47: 786-9.
 55. PM Harrison PM, JA Wendon JA, AE Gimson AE, GJ Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1852-7.
 56. Baliga P, Álvarez S, Linndblad A, Zeng L. Posttransplant Survival in Pediatric Fulminant Hepatic Failure: the SPLIT Experience. *Liver Transplant*. 2004; 10:1364-71.
 57. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkevicz MR, et al. Acute Liver Failure in Children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006; 148: 652-8.
 58. Poddar U, Thapa B, Prusad A, et al. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 54-6.
 59. O,Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439-45.
 60. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 575-58.

3.4.15 Hipertensión portal

J. Bueno, C.F. Venturi, D. Infante

La vena porta esta formada por la confluencia de las venas esplénica y mesentérica superior y en ella drena el retorno venoso del tracto gastrointestinal y bazo. Se divide en venas portas izquierda y derecha y estas, a su vez, en ramas que vascularizan los diferentes segmentos hepáticos. Sus ramas terminales terminan en los sinusoides hepáticos que drenan en las venas centrolobulillares y convergen progresivamente para formar las tres venas suprahepáticas. Éstas desembocan en la vena cava inferior y posteriormente en la aurícula derecha.

La vena porta aporta dos tercios del volumen sanguíneo al hígado; el tercio restante lo hace la arteria hepática. El control de la perfusión hepática se realiza mediante la regulación del flujo de la arteria hepática. Una disminución en el flujo portal es compensado con un aumento del flujo arterial.

La presión portal es el producto final del flujo sanguíneo y de la resistencia vascular. La hipertensión portal es una elevación anómala en la presión venosa portal (normal: 5-6 mm Hg) y es la diferencia existente entre la presión en cuña en las venas hepáticas (indicador de la presión venosa portal) y la presión venosa hepática libre.

El aumento en la presión portal estimula el desarrollo de colaterales venosas portosistémicas entre el sistema portal y la vena cava inferior o superior por la vía del sistema ázigos produciendo los signos y síntomas típicos de la hipertensión portal. Estas colaterales venosas son muy frágiles y pueden estar presentes a nivel gastroesofágico y retroperitoneal. Si excede de 20 mmHg, es probable el desarrollo de venas dilatadas o varices. Si éstas están localizadas por debajo de la mucosa, tal como sucede en la unión gastroesofágica, el riesgo de ruptura y hemorragia es muy alto, siendo la causa más frecuente de sangrado digestivo alto en niños. Los 5 últimos cm del esófago es el lugar más frecuente de ruptura. Otro signo típico de la hipertensión portal es la esplenomegalia y el hiperesplenismo. No es infrecuente, que se produzca la reperfusión del ligamento falciforme.

ETIOLOGÍA

Se distinguen tres tipos de hipertensión portal dependiendo de la localización de la causa que la produce: prehepática, intrahepática, y posthepática. En la tabla I se exponen las principales causas de hipertensión portal.

A. Prehepática

Cavernomatosis portal. Es la trombosis de la vena porta extrahepática. El cavernoma es un ovillo varicoso forma-

do por colaterales venosas en torno a la porta obstruida, que intenta suplir en parte el flujo portal al hígado (Fig. 1). En otras ocasiones la trombosis portal se extiende y afecta a las ramas intrahepáticas de la porta, y distalmente a la mesentérica superior y la esplénica, lo cual dificulta posteriormente la realización de un *shunt* quirúrgico adecuado. La cavernomatosis portal es la segunda causa de hipertensión portal en la edad infantil (1/3 de los casos) y es rara en adultos. La mayoría son de origen idiopático, aunque pueden existir antecedentes de canalización de la vena umbilical en periodo neonatal, o episodios de onfalitis. Dentro del estudio diagnóstico de estos pacientes hay que descartar estados de hipercoagulabilidad o desórdenes trombofílicos. En los estudios de hipercoagulabilidad, se pueden hallar deficiencias de proteína C y S y antitrombina III, aunque sólo se podrá diagnosticar de un cuadro de trombofilia mediante el estudio genético a los padres, pues la propia ausencia de flujo portal puede influir en la producción de esas proteínas⁽¹⁾. El riesgo de sangrado en la cavernomatosis disminuye con la edad, con especial relevancia cuando se pasa la pubertad, por la formación de colaterales que descomprimen el sistema portal, como son los *shunts* espleno-renales o gastro-renales espontáneos.

En el examen histológico pueden hallarse anomalías de los espacios porta y dilataciones sinusoidales. En estos pacientes, debido a la hipoperfusión portal, puede observarse alargamiento del tiempo de protrombina. También pueden presentar una discreta alteración de las enzimas hepáticas. La mayoría de los pacientes sangran antes de los 8 años de edad y el 50 % presentan episodios de resangrado dentro de los 2 años siguientes, si no se toman medidas terapéuticas adecuadas.

La trombosis aislada de la vena esplénica es rara y produce hipertensión portal del lado izquierdo. En esta situación se producen varices a nivel del fundus gástrico.

Otra causa de hipertensión portal extrahepática es la compresión extrínseca de la vena porta, por una masa habitualmente tumoral.

B. Intrahepática

Cirrosis. Es la causa más frecuente de hipertensión portal en la infancia. La cirrosis produce un colapso de los vasos sinusoidales y postsinusoidales debido a la deposición de colágeno o fibrosis de la arquitectura portal. La causa más frecuente de cirrosis en edad infantil es la atresia de vías biliares, no obstante, diversas enfermedades hepáticas crónicas de evolución a cirrosis como son los síndromes de colestasis

TABLA I. Causas de hipertensión portal.

Prehepática

- Cavernomatosis portal
- Compresión extrínseca (tumores)

Intrahepática**Cirrosis**

- Esclerosis hepato-portal
- Fibrosis hepática congénita
- Hiperplasia nodular focal
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Tumores hepáticos
- Esquistosomiasis

Posthepática

- Síndrome de Budd-Chiari
- Pericarditis constrictiva
- Fistulas o *shunts* arteriovenosos hepatoportales

intrahepáticas progresivas, colangitis esclerosante, fibrosis quística, colestasis por nutrición parenteral total, etc. son causa de HP. Todos los pacientes con atresia de vías biliares establezcan o no flujo biliar tras la intervención de Kasai, tarde o temprano desarrollarán hipertensión portal^(2,3).

La esclerosis hepato-portal, es una enfermedad rara que se caracteriza por un engrosamiento subendotelial de los radicales venosos portales a nivel presinoidal o déficit de los mismos, sin que se observen lesiones histológicas de cirrosis⁽⁴⁾. También es conocida como hipertensión portal idiopática.

La fibrosis hepática congénita es otra causa de HP. En raras ocasiones se presenta de forma aislada. Si está asociada a la poliquistosis hepato-renal es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que produce un bloqueo presinoidal. También puede asociarse a otras entidades. Esta enfermedad cursa con displasia biliar y fibrosis portal. La HP es consecuencia de la fibrosis. La hiperplasia nodular regenerativa⁽⁵⁾, es otra causa de HP.

En países asiáticos y tropicales la esquistosomiasis produce HP; los huevos parasitarios se depositan en las vénulas portales produciendo un bloqueo presinoidal⁽⁶⁾.

C. Posthepática

También denominada bloqueo postsinoidal. Es excepcional en la infancia y se refiere a aquellas obstrucciones que se producen entre las venas centrolobulillares y la aurícula derecha.

El síndrome de Budd-Chiari ocurre por trombosis de las venas hepáticas. Produce un cuadro típico de gran hepatomegalia con consistencia hepática dura, con ascitis. Puede ser idiopático o por síndromes de hipercoagulabilidad, enfermedades hematológicas, anticonceptivos o traumatismos. Se puede desarrollar tras el trasplante de médula ósea.

En algunos pacientes se encuentra una obstrucción membranosa de la cava inferior a nivel transdiafragmático.

La pericarditis constrictiva produce aumento de la presión de la vena cava, dificultando el retorno venoso de las venas hepáticas, por aumento de las resistencias. Las fistulas

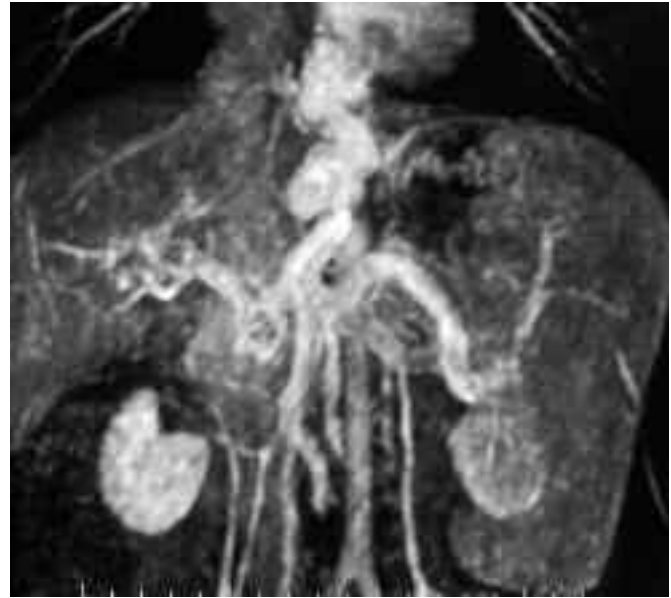


FIGURA 1. Angio-RMN que objetiva una cavernomatosis portal con un hígado pequeño y una gran dilatación varicosa de la vena gástrica izquierda. Esta paciente presentaba varices esofágicas grado IV.

o *shunts* arteriovenosos hepatoportales congénitas se han descrito también como otra causa de HP⁽⁷⁾.

CLÍNICA

La hemorragia gastrointestinal es el síntoma inicial más frecuente de la hipertensión portal. En la mayoría de los casos se debe a la ruptura de varices submucosas esofágicas. Las varices gástricas sangran de forma más grave que las esofágicas. A veces la hemorragia es por varices a nivel intestinal en lugar de sangrado por las varices gastroesofágicas.

Los episodios hemorrágicos suelen estar relacionados por situaciones que aumentan la presión portal, tales como ejercicio, deportes violentos, infecciones del tracto respiratorio con golpes de tos, estreñimiento; o bien medicamentos irritantes de la mucosa, como acetil-salicílico o antiinflamatorios que pueden producir úlcera péptica o una gastritis erosiva en el contexto de una gastropatía portal hipertensiva. También los pueden desencadenar una infección. En los pacientes cirróticos pueden influir en la hemorragia los trastornos de la coagulación, y el episodio de sangrado digestivo puede producir encefalopatía.

La esplenomegalia es el signo más constante de la hipertensión portal en los niños. Se asocia, en la mayoría de las ocasiones, a hiperesplenismo, con leucopenia y, especialmente, trombocitopenia.

El desarrollo de colaterales venosas en la pared abdominal es muy característico de la hipertensión portal. La descompresión portal a nivel de la arteria umbilical da lugar al “*caput medusae*”. Las varices a nivel rectal dan lugar a las hemorroides, que pueden ocurrir en un tercio de los niños con hipertensión portal⁽⁸⁾; su incidencia aumenta con el número de sesiones de escleroterapia de varices esofágicas.

Es importante explorar los signos clínicos de enfermedad hepática crónica como telangiectasias y eritema palmar. La ascitis es un síntoma, menos frecuente que la hemorragia en los niños, pero puede observarse en pacientes con insuficiencia hepática asociada.

La encefalopatía es relativamente frecuente en el contexto de enfermedad intrínseca hepática pero rara en los niños con cavernomatosis. Se debe al desarrollo de colaterales portosistémicas en el contexto de una insuficiencia hepática grave, en la que no se metabolizan en el hígado las sustancias tóxicas que provienen del intestino.

El síndrome hepatopulmonar, su etiología se piensa que es debida a que el hígado no metaboliza ciertas sustancias que producen vasodilatación pulmonar y por tanto altera el intercambio de oxígeno alvéolo-capilar ocasionando *shunts* funcionales (síndrome hepatopulmonar tipo I). Con menor frecuencia, los *shunts* son verdaderas lesiones anatómicas que pueden ser subsidiarios de embolización. En los pacientes con cirrosis, se corrige con el trasplante. Aunque se ha descrito en niños con cavernomatosis, es más frecuente en pacientes cirróticos⁽⁹⁾. Se caracteriza por el desarrollo de acropaquías. En estadios avanzados puede presentar hipoxemia ortostática requiriendo la administración de oxígeno.

La hipertensión pulmonar es un cuadro más grave y de peor pronóstico que el anterior, supone una complicación infrecuente de la hipertensión portal tanto de causa extra como intrahepática, su etiología es desconocida y responde mal al tratamiento médico. Los síntomas síncope o disnea a esfuerzos y en ocasiones soplo istólico en foco pulmonar, aparecen cuando la hipertensión es ya grave. El tratamiento consiste en el trasplante hepático, que revierte la HP, y que es eficaz siempre que se realice antes de que se establezca una vasculopatía pulmonar irreversible.

Los niños con cavernomatosis de la porta suelen manifestar como primeros síntomas o signos el sangrado digestivo y esplenomegalia, a diferencia de los pacientes con cirrosis que suelen debutar antes con estigmas de su enfermedad hepática como ascitis, esplenomegalia y distensión abdominal.

DIAGNÓSTICO

Además del diagnóstico clínico y la exploración física, se requieren pruebas de imagen.

Ecografía Doppler

En estos momentos la ecografía es la exploración más útil y de primera elección para el estudio de la hipertensión portal. Se valora la ecogenicidad y tamaño hepático, la presencia de esplenomegalia y ascitis. La ecografía Doppler da información sobre la dirección y velocidad del flujo portal, presencia de circulación colateral y posibles *shunts* espontáneos a la vena renal. A nivel prehepático nos da idea de la extensión de la oclusión portal y transformación cavernomatosa. A nivel posthepático nos permite la valoración del flujo de las suprahepáticas y vena cava, así como el diagnóstico de estenosis y membranas.



FIGURA 2. Arteriografía en fase venosa donde se observa una cavernomatosis portal. Se visualiza la ausencia de flujo en la vena porta con la formación de colaterales y ovillos vasculares a nivel de la vasculatura gástrica.

Angio-TAC o una angio-RMN

Nos aporta información del mapa vascular además de proveer información sobre la presencia de varices y la formación de *shunts* espontáneos (Fig 1). Ambas prácticamente han sustituido la arteriografía selectiva de la arteria mesentérica superior y de la esplénica (Fig. 2).

Gradiente de presiones

Es una exploración que no suele emplearse habitualmente en la infancia. Mide la diferencia de presión en las venas hepáticas. Se accede a través de la vena yugular. Puede ser útil para el estudio de la hipertensión portal intrahepática y valoración de las correcciones quirúrgicas.

Endoscopia digestiva alta

Además de diagnóstica con la visualización de varices puede ser terapéutica.

Biopsia hepática

Aportará información sobre si existe patología hepática. En la cavernomatosis portal el riesgo de sangrado post-biopsia es alto por existir una arterialización del hígado (la ausencia de flujo portal se compensa con aumento del flujo arterial). Por ello, si se considera necesaria es conveniente su obtención por vía transyugular.

También es necesaria la obtención de una analítica con fórmula sanguínea que nos proporciona información sobre si existe hiperesplenismo así como una bioquímica con perfil hepático que incluya transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil-transferasa y un estudio de coagulación. Si existe una cavernomatosis entonces además hay que practicar un estudio de trombofilia. En los casos de cirrosis, si no está filiada, hay que investigar la causa de la misma.

TRATAMIENTO MÉDICO

Depende de los signos y síntomas clínicos. Básicamente las principales complicaciones tratables son la ascitis, encefalopatía y la hemorragia digestiva.

Ascitis

Se trata mediante la administración de diuréticos como la espironolactona (2-6 mg/kg/día) y restricción de sodio a 1-2 mEq/kg/día. En caso de descompensaciones se deberá asociar la administración de furosemida (1-2 mg/kg/día) y valorar la infusión de seroalbúmina. En niños raramente es necesaria la paracentesis evacuadora.

Encefalopatía

Administrar lactulosa y antibióticos orales (ej., neomicina).

Hemorragia digestiva

Es sin lugar a dudas la complicación más grave, que puede comprometer la vida del paciente. Su tratamiento ha de ser urgente. Tras evaluar la situación clínica del paciente habrá que:

- Canalizar accesos intravenosos inmediatamente y valorar la inserción de una vía central.
- De forma urgente se obtiene una analítica con fórmula sanguínea (con hemoglobina y plaquetas) y coagulación, grupo sanguíneo y se cruza sangre.
- Tras monitorización cardiorrespiratoria con saturación de O₂ y medición de la presión venosa central, ha de colocarse una sonda nasogástrica a gravedad, para evitar aspiraciones (sobre todo si existe encefalopatía) y disminuir la incidencia de vómitos, además de que nos alerta de la existencia de sangrado activo. También ha de colocarse una sonda vesical para monitorizar la diuresis.
- Si existen signos de hipovolemia, ha de administrarse sangre o cargas de volumen con cristaloides o seroalbúmina hasta obtener la sangre.
- Omeprazol (1-2 mg/kg/día) o ranitidina para disminuir el riesgo de una gastritis o úlcera que haya precipitado la hemorragia digestiva.
- Vitamina K intravenosa.
- Profilaxis antibiótica pues son algunas infecciones las que desencadena el sangrado, más aún en el contexto de cirrosis.

Entre otros de los fármacos que se utilizan para detener la hemorragia se incluyen la:

- Somatostatina o análogos (octreótido)⁽¹¹⁾. El octreótido se administra con una dosis de carga de 25-50 µg/1,73 m² en 30 minutos, y posteriormente mediante una infusión continua entre 1-5 µg/kg hasta que ceda la hemorragia. El tratamiento ha de mantenerse durante 5 días; no se puede retirar de forma abrupta. Si el sangrado se controla se puede pasar a administración subcutánea.
- Vasopresina: 0,33 unidades/kg en 30 minutos, seguidas de 0,33 unidades/kg/hora; si continúa sangrando se puede aumentar hasta un máximo de 1 unidad/kg/hora. Su administración puede producir palidez por vasoespasmo, aumento en la presión sanguínea, dolor abdominal

y defecación. Su efecto antidiurético puede producir oliguria y retención de agua. Se ha de realizar monitorización cardiaca. También se ha empleado un precursor de la vasopresina, la glipresina en bolos de 0,01 mg/kg cada 4-6 horas.

- Terlipresina. Es un análogo sintético de la vasopresina, con efectos similares. En adultos con cirrosis es el único fármaco que ha reducido la mortalidad, sin embargo no hay estudios acerca de su utilización en niños.

Endoscopia con escleroterapia o banding

Se realizará después de que el paciente haya sido estabilizado hemodinámicamente^(12,13). Es muy eficaz para detener el sangrado en varices esofágicas (efectividad por encima del 80%), pero no en las gástricas. Existe riesgo de resangrado, en particular a partir del quinto día post-endoscopia por caída de las escaras o ulceración en la zona tratada.

Balón de Sengstaken-Blakemore

Si el sangrado no cede con el tratamiento médico y endoscópico, entonces hay que colocar el balón, lo cual deberá hacerse bajo anestesia y con el paciente intubado. La intubación se mantendrá mientras se tenga colocado el balón. El balón presenta 3 luces: una para aspirados esofágico y gástrico, y las 2 restantes para inflar el balón esofágico y el gástrico; a veces tiene otra luz adicional para aspirado esofágico aislado. El balón de 14 F se utiliza para todas las edades pediátricas, ya que la capacidad del balón es la misma que el de 16F. Hay que comprobar antes de su colocación que no presente fugas. Se mide la longitud del balón desde la sínfisis del esternón al ángulo de la mandíbula a boca o de oreja a nariz. El tubo ha de lubricarse. Una vez introducido ha de comprobarse su posición con una radiografía. El balón gástrico se insufla con 50-100 ml de aire y debe ser conectado a un esfigmomanómetro a una presión de 35 mmHg. Se realiza tracción para comprimir sobre el fundus gástrico, dejando la luz para aspiración gástrica a gravedad. El punto exacto de salida del tubo de la nariz o boca debe ser marcado o anotado cada hora por la enfermera. El aspirado de la luz esofágica se coloca a 5 cm de H₂O. Si se insufla el balón esofágico, se ha de desinflar cada hora durante 5 minutos para prevenir la ulceración o isquemia del esófago. Existe riesgo de resangrado si se retira. Se desaconseja su utilización durante más de 48 horas.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento de urgencia se realiza en situaciones de inestabilidad hemodinámica o ante el fracaso del tratamiento médico (si se transfunden más de 5 unidades en 24 h). Si el paciente padece de cirrosis y el sangrado digestivo no cede ha de valorarse la colocación de un *shunt intrahepático transyugular (TIPS)* mediante radiología intervencionista^(14,15). Sin embargo no es posible en niños pequeños. Consiste en colocar un *stent* desde la vena hepática derecha a la vena porta derecha (Fig. 3). Sirve de puente hasta que se realice el trasplante hepático. Uno de sus principales efectos adversos es



FIGURA 3. Flebografía que muestra un *shunt* transyugular portosistémico (TIPS) colocado entre la vena hepática derecha y la vena porta derecha.



FIGURA 4. Angio-TAC en el que se observa un *shunt* esplenorrenal de Warren.

que puede producir o empeorar las encefalopatías. La tasa de estenosis en el primer año es alta, habiéndose descrito una incidencia de hasta un 60% aunque su incidencia ha disminuido con los TIPS cubiertos.

El tratamiento electivo se practica cuando no hay sangrado activo. Su objetivo es evitar el resangrado. Para disminuir la presión portal, se realizan los *shunts* o derivaciones quirúrgicas, que pueden a su vez ser selectivos o no selectivos. Los *shunts* no selectivos disminuyen el flujo portal, aumentando el riesgo de descompensación hepática si existe cirrosis. Los *shunts* selectivos disminuyen la presión en el lecho gastroesofágico y reducen el riesgo de sangrado al derivar sólo la sangre venosa gastroesofágica a la circulación sistémica. Las derivaciones selectivas disminuyen el riesgo de encefalopatía si se comparan con las no sistémicas. La práctica de derivaciones quirúrgicas no mejora la supervivencia de los pacientes con cirrosis y puede dificultar la técnica del trasplante.

Shunts o derivaciones selectivas

- **Shunt portocava término-lateral.** La vena porta es seccionada y ligada y su extremo distal anastomosado a la vena cava. Puede descompensar la función hepática, por privación del flujo porta, en situaciones de cirrosis y producir encefalopatía por puentear el hígado, con lo que se evita el metabolismo hepático de ciertas sustancias. También entre sus efectos adversos destaca que, en caso de requerirse trasplante hepático en un futuro, esta técnica lo complica y empeora sus resultados.
- **Shunt portocava latero-lateral.** Se realiza en situaciones en las que es necesario descomprimir el hígado como en el síndrome de Budd-Chiari ya que convierte la vena porta en vaso de salida.
- **Shunt mesocava.** Se coloca un injerto venoso autólogo de la vena yugular entre la vena mesentérica superior y la vena cava (en forma de H)⁽¹⁶⁾. También puede utilizarse material protésico, sin embargo el riesgo de trombosis es muy alto. Esta derivación es mejor que la técnica

anterior porque conserva parte del flujo portal. También se puede utilizar en el síndrome de Budd-Chiari.

Shunts portosistémicos o selectivos

- **Shunt de Warren o esplenorrenal distal.** El más utilizado. La parte distal de la vena esplénica es seccionada y suturada a la vena renal izquierda de forma término-lateral (Figs. 4 y 5A)⁽¹⁷⁾. La vena coronaria, la vena gastroepiploica y otras colaterales entre el sistema portal y el gástrico, pancreático y esplénico son ligados. Se preserva el flujo portal intrahepático. Por ello si se realiza en un paciente con cirrosis se puede desarrollar ascitis.
- **Shunt de Rex.** Es el más fisiológico y se trata de la última técnica quirúrgica que se ha incorporado al tratamiento de la hipertensión portal. Consiste en colocar un injerto autólogo de la vena yugular interna entre la vena mesentérica superior a la vena porta izquierda localizada en el receso de Rex⁽¹⁸⁾. En ocasiones se puede utilizar la vena gástrica izquierda (Fig. 5B). No se recomienda la utilización de injertos venosos de cadáver por el riesgo de trombosis. Sólo ha de utilizarse en la cavernomatosis portal, pues requiere un parénquima hepático sano. Si se utiliza en hígados patológicos o con cirrosis, el fracaso y la trombosis del *shunt* están garantizados.

Devascularización gastroesfágica. Es la devascularización del esófago abdominal y tercio proximal del estómago. La técnica de Sugiura de transección esofágica y reanastomosis con esplenectomía, vagotomía y piloroplastia presenta mucha morbilidad⁽¹⁹⁾. En series japonesas la tasa de resangrado es del 4%.

Esplenectomía. Es curativa sólo cuando se presenta hipertensión portal del lado izquierdo por estenosis o trombosis aislada de la vena esplénica.

Trasplante hepático. En caso de complicaciones graves de la hipertensión portal, aun con una función hepática estable, se debe adelantar la indicación del trasplante⁽²⁰⁾. Una medida provisional será la colocación de un TIPS.

Un algoritmo con los diferentes pasos terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión portal se expone en la figura 6.



FIGURA 5A. Shunt espleno-renal distal de Warren con anastomosis de la vena esplénica a la vena renal izquierda de forma término-lateral.



FIGURA 5B. Shunt de Rex realizado con la vena gástrica izquierda a la vena porta izquierda en el receso de Rex.

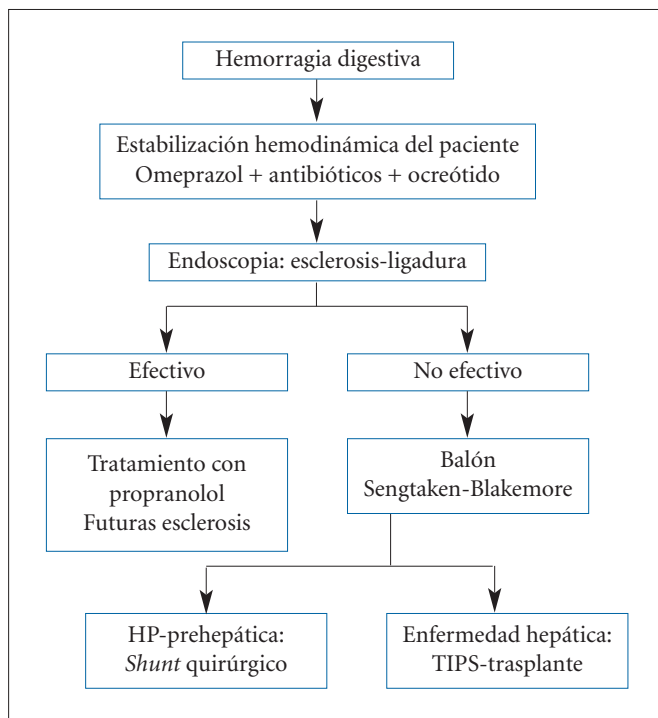


FIGURA 6. Causas de hipertensión portal.

PREVENCIÓN DE HEMORRAGIAS DIGESTIVAS Y DE SUS RECIDIVAS

Una vez diagnosticada la hipertensión portal se debe efectuar una endoscopia para valorar el estado de las varices esofágicas y su ligadura o esclerosis si está indicado. El momento de realización de esta exploración deberá decidirse en cada paciente individualmente y según su respuesta al tratamiento. Lo más habitual es hacer una endoscopia de control a los 15 días.

En todos los casos se tomarán medidas concretas para impedir el aumento de la presión porta, como evitar ejercicios violentos, deportes peligrosos, estreñimiento, tos espasmódica. Debe contraindicarse el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios.

Prevención farmacológica

Si existen varices con o sin antecedentes de hemorragia y como profilaxis de la misma se utilizan los beta-bloqueantes (propranolol, 1-2 mg/kg/día en dos dosis) hasta disminuir la frecuencia cardiaca un 25%⁽²¹⁾. El fármaco es más efectivo si el parénquima hepático está intacto. Su efecto puede ser bien produciendo vasoconstricción esplácnica o disminuyendo la resistencia hepática vascular o el flujo portal al disminuir el gasto cardiaco y, secundariamente, la presión venosa de las varices. Para disminuir la presión portal a 12 mm Hg o más se recomienda añadir mono-nitrato de isosorbida. En adultos, esta asociación disminuye el riesgo de sangrado. Están contraindicados en caso de hiperreactividad bronquial y bloqueo cardiaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol.* 1997; 27: 132-5.
- Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg.* 1996; 131: 493-6.
- Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 1132-5.
- Maksoud JG, Mies S, Costa Gayotto LC. Hepatoportal sclerosis in childhood. *Am J Surg.* 1986; 151: 484-8.
- Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 148: 717-22.
- Bessa SM, Helmy I. Injection sclerotherapy for esophageal varices caused by schistosomal hepatic fibrosis. *Surgery.* 1985; 97: 164-8.
- Heaton ND, Davenport M, Karani J, Mowat AP, Howard ER. Congenital hepatoportal arteriovenous fistula. *Surgery.* 1995; 117: 170-4.
- Heaton ND, Davenport M, Howard ER. Incidence of haemorrhoids and anorectal varices in children with portal hypertension. *Br J Surg.* 1993; 80: 616-8.
- Abramowsky C, Romero R, Heffron T. Pathology of noncirrhotic portal hypertension: clinicopathologic study in pediatric patients. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6: 421-6.

10. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr*. 2005; 147: 20-6.
11. McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001; 11: 789-812, viii.
12. McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 207-11.
13. Yachha SK, Sharma BC, Kumar M, Khanduri A. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 24: 49-52.
14. Heyman MB, Laberge JM, Somberg KA, Rosenthal P, Mudge C, Ring EJ et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. *J Pediatr*. 1997; 131: 914-9.
15. Heyman MB, Laberge JM. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 240-9.
16. Sigalet DL, Mayer S, Blanchard H. Portal venous decompression with H-type mesocaval shunt using autologous vein graft: a North American experience. *J Pediatr Surg*. 2001; 36: 91-6.
17. Reyes J, Mazariegos GV, Bueno J, Cerda J, Towbin RB, Kocoshis S. The role of portosystemic shunting in children in the transplant era. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 117-22.
18. De Ville dG, Alberti D, Falchetti D, Rigamonti W, Matricardi L, Clapuyt P et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure. *Eur J Surg*. 1999; 165: 777-81.
19. Sugiura M, Futagawa S. Esophageal transection with paraesophageal devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. *World J Surg*. 1984; 8: 673-9.
20. Reyes J, Iwatsuki S. Current management of portal hypertension with liver transplantation. *Adv Surg*. 1992; 25: 189-208.
21. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 12-7.

3.4.16 Esteatosis hepática y esteatohepatitis

L. Peña Quintana, I. Aguiar Santana, M. Ruiz Moreno

Tanto la esteatosis hepática como la esteatohepatitis se engloban en la actualidad dentro del término “hígado graso no alcohólico (NAFLD)”. Ambas entidades definen una acumulación macrovesicular de grasa en hepatocitos, superior al 5%, sin previa exposición al alcohol. El término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se refiere a que, además de presentar esteatosis macrovesicular, el hígado tiene inflamación lobular o portal, con lesión celular y fibrosis portal o pericelular. De esta forma, dentro del término NAFLD se incluye la esteatosis simple, el NASH, con diversos grados de fibrosis, y la cirrosis. Una definición más actualizada podría ser: “acumulación de grasa en hepatocitos, con o sin inflamación y fibrosis, en ausencia de defecto metabólico hereditario conocido o de toxinas y asociado, en la mayoría de los casos, a obesidad y resistencia a la insulina”.

El NAFLD/NASH fue descrito por primera vez en 1980 por el patólogo de la Clínica Mayo J. Ludwig en pacientes adultos⁽¹⁾. En la infancia, la primera descripción data de 1983, por JR Moran et al.⁽²⁾.

Como se ha dicho, para considerar el diagnóstico de NAFLD es imprescindible descartar un consumo habitual de alcohol. Esta problemática, aparentemente menos importante en la infancia, hay que tenerla en cuenta en adolescentes, debido a los condicionantes sociales actuales. Se considera que un consumo de más de 14 unidades de alcohol por semana puede inducir esteatosis hepática⁽³⁾.

PREVALENCIA

La esteatosis hepática ha sido poco estudiada en la infancia, por ello su prevalencia se conoce peor que en el adulto. Sin embargo, sí se han publicado algunos estudios de los que se deduce que, considerando todo el grupo etario pediátrico, la prevalencia del NAFLD oscila entre 1,6 y 4%. Un estudio japonés, realizado en 819 escolares, demostró una prevalencia, estimada por ecografía, de 2,6%⁽⁴⁾, en EE.UU., de 1,6 a 4%⁽⁵⁾ y, en España, del 2,6%⁽⁶⁾.

En países desarrollados, el NAFLD representa la primera causa de hepatopatía crónica en preadolescentes y adolescentes, con una cifra proporcional a la de la frecuencia de la obesidad infanto-juvenil. Así, la mayoría de los estudios refieren esta relación con la obesidad, estudiada mediante ecografía hepática junto a la elevación del nivel de ALT, y concluyen que el 85% de los pacientes con NAFLD son obesos. En ellos, esta entidad es altamente prevalente, entre 10 y 77%^(3,6,7-10), siendo más frecuente en EE.UU. en pacientes de origen hispanico, asiático y aborígenes (Tabla I)^(8,11).

El estudio Enkid demuestra una prevalencia de obesidad en España del 13,9%, con cifras superiores en Canarias (18%) y Andalucía (15,6%), más frecuente en varones (15,6%) que en mujeres (12%) y entre edades de 6 a 13 años⁽¹²⁾. Este hecho podría estar condicionado por los cambios culturales de las últimas décadas, fundamentalmente por el consumo de dietas más energéticas, con mayor cantidad de sal, azúcares refinados y poca actividad física⁽¹³⁾. En nuestra experiencia, el NAFLD, diagnosticado mediante ecografía abdominal⁽⁶⁾, se presenta al menos en el 18% de los niños y adolescentes obesos.

En conclusión, la mayoría de las series pediátricas, incluida la de Peña-Quintana et al.⁽⁶⁾, refieren mayor frecuencia en varones que en mujeres, con edad media al diagnóstico entre 11 y 13 años. Una posible explicación a este hecho podría ser que los varones tienden a acumular grasa abdominal, aspecto inducido por las hormonas sexuales, que se correlacionan con la sensibilidad a la insulina y afectan a la distribución de grasa y músculo.

ETIOPATOGENIA

Aunque la patogénesis exacta del NAFLD/NASH no se conoce bien, la hipótesis más aceptada en la actualidad es la propuesta por Day y James en 1998⁽¹⁴⁾. Para estos autores y según se deduce de estudios realizados en modelos animales y en humanos, el primer paso o impacto sería la acumulación de grasa en hígado, factor predisponente al segundo escalón que condicionaría el daño hepático progresivo de inflamación y fibrosis.

Primer impacto

El paso inicial consiste en una esteatosis macrovesicular. La resistencia a la insulina (RI) probablemente juegue un papel central en la retención de lípidos, particularmente triglicéridos, dentro de los hepatocitos (Fig. 1). Por otra parte, la mayoría de los pacientes con NAFLD asocian obesidad, de predominio central⁽¹⁵⁾, hiperinsulinismo, RI y dislipemia, componentes todos del síndrome metabólico. Hoy se considera que el NAFLD es la manifestación hepática de esta entidad⁽¹⁶⁾, que además incluye la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, ambas relacionadas claramente con la obesidad^(17,18). Un reciente estudio relaciona la adiposidad central, medida por resonancia nuclear magnética, con el riesgo de presentar NAFLD, no correlacionándose con el índice de masa corporal ni con la cantidad de tejido adiposo subcutáneo⁽¹⁵⁾. Se piensa que los ácidos grasos libres llegan directamente al hígado, a través de la circulación portal⁽¹⁹⁾.

TABLA I. Prevalencia del NAFLD en población pediátrica con obesidad.

Autores	Año/método	País	Prevalencia
Kinugasa Y et al.	1984/ALT	Japón	12%
Kawasaki T et al.	1997/ALT	Japón	24%
Franzese A et al.	1997/Eco	Italia	53%
Chan DF et al.	2004/Eco	China	77%
Schwimmer JB et al.	2005/ALT	EE.UU.	36% Hispánicos; 22% Color; 14% Blancos
Peña-Quintana L et al.	2005/Eco	España	18,8%
Quiros-Tejera RE et al.	2007/ALT	USA (hispánicos)	24%

Los mecanismos responsables de la aparición de RI en la obesidad podrían tener su origen en la liberación de ciertas sustancias por los adipocitos, tanto de factores que promueven esta resistencia (ácidos grasos libres, interleukina-6, proteína C reactiva, TNF- α y resistina) como factores que la disminuyen (adiponectina). Con respecto a esta última, se piensa que pueda tener un papel patogénico relevante, ya que sus niveles plasmáticos se encuentran inversamente relacionados con la aparición del NAFLD en niños obesos⁽²⁰⁾, en los que se ha encontrado reducción de la expresión hepática de adiponectina y de su receptor adipoRII, recientemente clonado⁽²¹⁾. Así, niveles bajos de adiponectina en el hígado se asocian con fenómenos necroinflamatorios graves, que pudieran contribuir al desarrollo del NASH. En este sentido, parece que los niveles de adiponectina regulan la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias (proteína C reactiva, interleukina-6 y TNF- α), de tal manera que, en sujetos obesos, la disminución de adiponectina contribuiría a la liberación de estas sustancias proinflamatorias, pudiendo contribuir a la aparición de NAFLD/NASH.

Por otro lado, la secreción de resistina por parte del adipocito (aumentada en individuos obesos) estimula la secreción de estas sustancias proinflamatorias, contribuyendo a la insulinoresistencia. Contrariamente a la resistina, la visfatina (otro péptido adipocitario) tiene acciones sinérgicas con la insulina y sus valores se encuentran disminuidos en individuos obesos. Por último, la leptina también podría actuar como mediador de la RI a nivel hepático, atenuando el efecto inhibitorio que la insulina ejerce sobre la expresión de la actividad de una de las enzimas limitantes de la gluconeogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK)⁽²²⁾.

- **Esteatosis:** el aumento del tejido adiposo, particularmente en cintura pélvica, conduce a un incremento en la liberación de ácidos grasos, actividad que aumenta con la mayor expresión de TNF- α , en el tejido adiposo de niños obesos, e induce a resistencia a la insulina y mayor lipólisis. Con un gran aporte de ácidos grasos al hígado, relativamente sensible a la insulina, se provoca incremento de la esterificación hepática de los mismos, almacenamiento lipídico y progresivo desarrollo de esteatosis.

Esta evolución puede potenciarse con el cortisol que inhibe la oxidación de los ácidos grasos y la transferencia de triglicéridos. En cuanto a la leptina, parece proteger los tejidos no adiposos de esteatosis y lipotoxicidad durante el exceso calórico; en el hígado, este efecto viene probablemente mediado por la inhibición de la enzima SCD1, de forma que la resistencia hepática a los efectos de la leptina también puede ser importante en el desarrollo de esteatosis.

Segundo impacto

El segundo paso patogénico se atribuye generalmente al estrés oxidativo, que provoca peroxidación de los lípidos en la membrana del hepatocito, producción de citoquinas e inducción de ligandos Fas. Todo ello es, en gran parte, responsable de la progresión de esteatosis al NASH y a la cirrosis. Otros posibles desencadenantes de la progresión de la enfermedad y la fibrogénesis podrían integrar endotoxinas bacterianas, exceso de citoquinas, otras hormonas y algunos neurotransmisores, así como la alteración del almacén hepático de ATP hepático. Day señala el papel fundamental que juegan los ácidos grasos libres (AGL) en la patogenia de NAFLD/NASH⁽²³⁾.

- **Necroinflamación:** a medida que aumenta la gravedad de la esteatosis y aparece lipotoxicidad, el hígado se vuelve más resistente a la insulina debido, principalmente, al aumento de la concentración intracelular de ácidos grasos poliinsaturados y sus metabolitos. En estas circunstancias, una vez que los ácidos grasos entran en la célula, se dirigen a las mitocondrias y se oxidan por enzimas cuyos genes son regulados, entre otros factores, por el PPAR α .

Por otra parte, un aumento de los niveles de TNF- α en hígado aumenta la generación de especies oxigenadas, que tienen capacidad reactiva durante la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y alteran el flujo de electrones a lo largo de la cadena respiratoria mitocondrial.

Es decir: la regulación al alza de enzimas implicadas en la oxidación microsomal y peroxisomal de ácidos grasos, por el PPAR α y la RI, contribuyen a incrementar el estrés oxidativo, lo cual actúa como un segundo impacto.

Al sumarse a la inicial esteatosis (primer impacto) se favorece la peroxidación de lípidos, con mayor producción de especies oxigenadas reactivas, mayor RI y mayor expresión de TNF- α , degenerando todo ello, en última instancia, en necrosis de hepatocitos e inflamación asociada. La concomitancia de la regulación al alza de UCP2 por las especies oxigenadas reactivas, los ácidos grasos y el TNF- α , junto con los ácidos dicarboxílicos derivados de la oxidación microsomal de ácidos grasos, podría conducir a la alteración de la fosforilación oxidativa y, en consecuencia, al agotamiento de las reservas de ATP y de la permeabilidad de membrana. Estos efectos predisponen al incremento de muerte celular hepática, tanto por apoptosis como por necrosis (Fig. 1).

- **Fibrosis:** inicialmente se había asumido que la fibrosis en NAFLD venía causada por la activación de las células estrelladas hepáticas, por las citoquinas liberadas durante la inflamación y la lesión hepática. Sin embargo, estu-

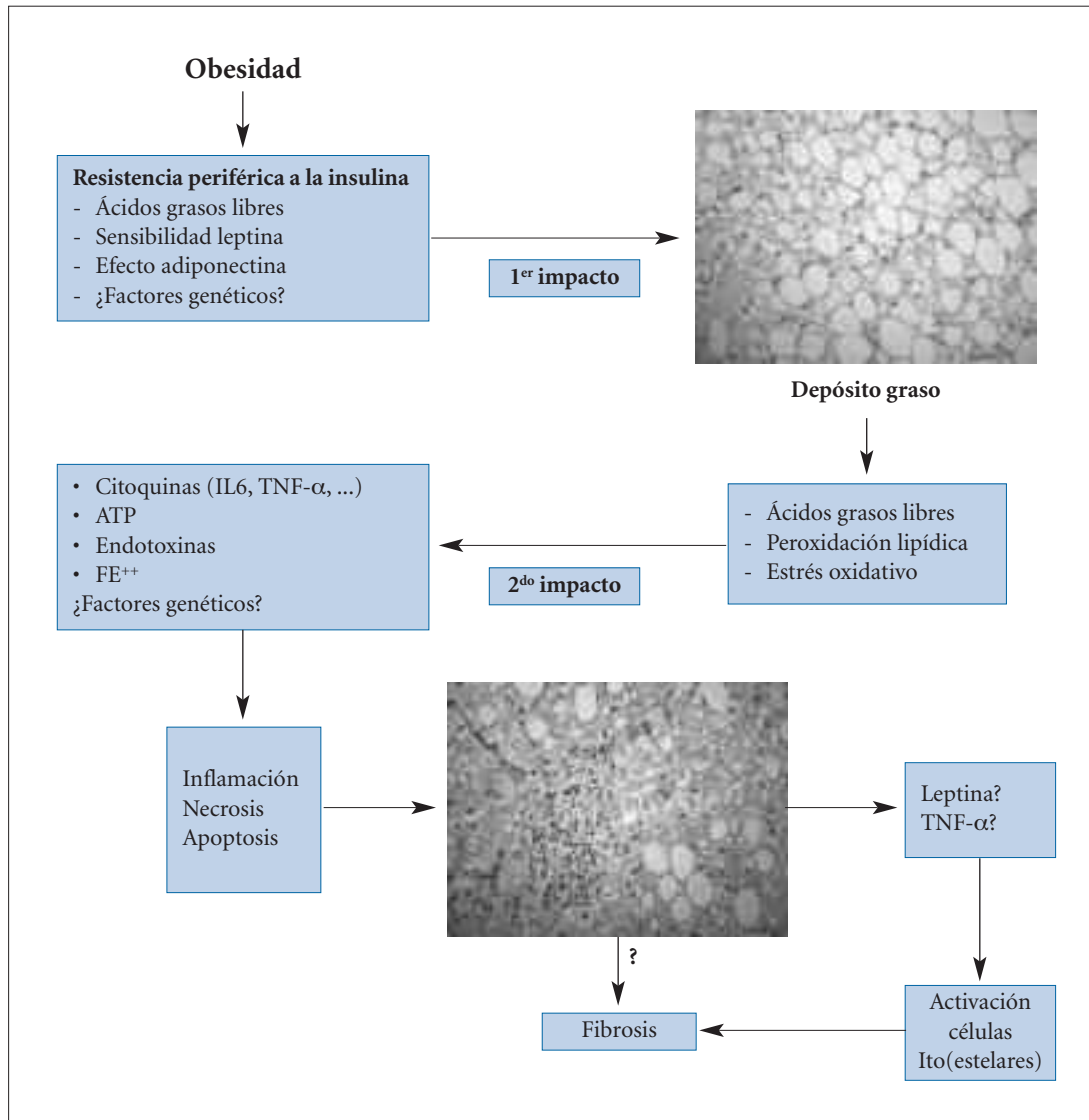


FIGURA 1.
Etiopatogénesis del NAFLD.

dios recientes sugieren otras vías que parecen ser más específicamente patogénicas del NAFLD. Una de estas vías proviene del hallazgo de que el factor de crecimiento fibrogénico, CTFG, se halla sobreexpresado en el hígado de pacientes con NASH; se correlaciona con el grado de fibrosis y su síntesis aumenta en respuesta a la glucosa y la insulina. Por otra parte, estudios en ratones han sugerido que la leptina también podría promover la fibrogenesis hepática (Fig. 1).

Tanto el grado de obesidad como la gravedad de la RI se asocian claramente con el NAFLD y el riesgo de sufrir un avance en la enfermedad. Sin embargo y a pesar de estas fuertes asociaciones, queda claro que sólo una minoría de los pacientes con estos factores de riesgo desarrollarán NASH, mientras que la gran mayoría no pasarán de tener una esteatosis simple. Todo esto lleva a pensar que debe haber otros factores ambientales y/o genéticos necesarios para que se llegue a desarrollar NASH o, incluso, fibrosis hepática.

Estudios recientes de familias, han puesto de relieve que hay factores genéticos que pueden ser importantes a la hora

de determinar la susceptibilidad a desarrollar enfermedad hepática avanzada. Struben et al.⁽²⁴⁾ describen la coexistencia del NASH y de cirrosis criptogénica en 7 de los 8 familiares que estudiaron, y Willner et al.⁽²⁵⁾ encontraron que el 18% de los 90 pacientes con NASH tenían un pariente de primer grado afecto. Sin embargo, es aún difícil distinguir si estos factores genéticos juegan un papel directo en el desarrollo de NASH y fibrosis o si realmente influyen en los factores de riesgo asociados.

Como en la mayoría de las enfermedades hepáticas, los genes que codifican productos implicados en el desarrollo y regulación de inflamación, apoptosis, regeneración hepática y fibrosis son candidatos obvios a tener un papel en la susceptibilidad a un NAFLD avanzado. Los que, potencialmente, podrían determinar el desarrollo y progresión del NASH, se pueden agrupar en 4 bloques: genes implicados en la gravedad de la esteatosis; genes que influyen en la oxidación de ácidos grasos; genes que codifican productos relacionados con la magnitud del estrés oxidativo y genes que modulan la expresión o función de TNF- α .

Los productos codificados por los genes relacionados con la gravedad de la esteatosis incluyen los implicados en el aporte y disposición de los ácidos grasos en el hígado, determinando el patrón y magnitud del acúmulo de tejido adiposo y el desarrollo de RI. Algunos polimorfismos en estos genes tendrían papel en el grado de esteatosis y en el posterior riesgo al NASH.

Con respecto a los determinantes genéticos de la RI, hay varios polimorfismos del gen codificador del factor de transcripción PPARgamma (vital en la determinación de la sensibilidad a la insulina) que aparecen como candidatos potenciales para estudiar su relación con la susceptibilidad al NASH.

El PPARgamma es un factor de transcripción, expresado abundantemente en tejido adiposo y que está implicado en la adipogénesis y regulación de la expresión génica en los adipocitos. El polimorfismo Pro12Ala del PPARgamma2 (PPARgamma existe en 3 isoformas) está relacionado con la patogénesis de obesidad, sensibilidad a la insulina y riesgo de diabetes tipo 2. Este polimorfismo se encuentra en un dominio del PPARgamma implicado en la promoción de la activación independiente del ligando.

Los genes que pueden influenciar en la magnitud y efecto del estrés oxidativo incluyen genes que pueden modificar la respuesta adaptativa al estrés oxidativo. Como componente de la respuesta mitocondrial a este estrés, está el gen codificador de la proteína UCP2, que es un candidato funcional merecedor de ser estudiado en relación con el NASH. La UCP2 pertenece a un grupo de proteínas transportadoras de protones desde la membrana mitocondrial interna y últimamente se ha identificado un polimorfismo en su promotor (en posición 866). Este polimorfismo ha demostrado que modula la expresión de UCP2 en las células beta de los tejidos adiposo y pancreático, asociándose además con variaciones del índice de masa corporal y con la secreción de insulina en pacientes no diabéticos. En pacientes con diabetes tipo 2 se ha asociado con los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol.

Los genes, o algunos de sus polimorfismos, que influyen en la cantidad o efectos del TNF- α también son importantes en cualquier estudio del NASH, debido a la importancia que tiene la expresión de esta citoquina durante dicha enfermedad. Así, el polimorfismo en posición -238 del gen del TNF- α se ha asociado tanto a la esteatohepatitis alcohólica como a la no alcohólica; estas conclusiones están controvertidas por lo que sería preciso estudiar otros polimorfismos funcionales del gen que codifica la expresión de TNF- α , con el fin de encontrar marcadores potenciales de su influencia sobre el NASH. Por ejemplo, el polimorfismo de promotor -308 del gen de la proteína TNF- α se ha asociado con diferente oxidación de la glucosa en sujetos con peso normal y en obesos con almacenamiento lipídico⁽²⁶⁾.

Por último, según los conocimientos actuales, también sería extremadamente interesante estudiar en el NASH polimorfismos en genes que influyen en el efecto del TNF- α . En esta categoría se encuentra el polimorfismo del promotor en la citoquina IL10, que se asocia a baja producción de la misma y relacionado con la esteatosis hepática alcohólica.

TABLA II. Diferencias histológicas de NAFLD/NASH entre niños y adultos.

	Niños	Adultos
Esteatosis	Marcada	<
Inflamación	> Portal	Lobular
Balonización	Rara	Frecuente
Fibrosis	> Portal	Lobular
Cirrosis	Infrecuente	> Frecuente

En NAFLD/NASH, la β -oxidación parece permanecer intacta, ya que en ayunas estos pacientes presentan niveles elevados de β -OH butirato y, como es sabido, en los errores innatos de la oxidación de los ácidos grasos se desarrolla esteatosis hepática, aunque sin progresión al NASH. Se sugiere por ello que puede ser necesaria esta vía para la producción de fibrosis⁽²⁷⁾.

En un reciente estudio de análisis multivariante, en pacientes pediátricos con biopsia hepática, sólo apareció el índice de masa corporal (IMC > 26,3) como único predictor independiente de fibrosis⁽²⁸⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El NAFLD presenta un rango de gravedad muy amplio, desde benigna (esteatosis simple) al NASH (inflamación, fibrosis o ambas); puede evolucionar a cirrosis (incluso en la infancia) fallo hepático y carcinoma hepatocelular⁽²⁹⁾.

La lesión histológica en niños difiere de la de adultos en el grado de esteatosis, de inflamación y de fibrosis portal, siendo infrecuente la cirrosis y la degeneración balónica de los hepatocitos (Tabla II).

En 1999 Brunt et al.⁽³⁰⁾ propusieron para el NASH, un score que incluye grados de actividad necroinflamatoria y estadios de fibrosis, con o sin remodelación de la arquitectura. En 2005 *The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*⁽³¹⁾ propuso y validó un nuevo score de actividad del NAFLD (NAS), tanto para adultos como para niños, que comprende todo el espectro de lesiones del NAFLD e incluye 14 caracteres histológicos, de forma que los pacientes con NAS superior a 5 se corresponden con el NASH y, si son inferiores a 3, se clasifican como "no NASH" (Tabla III).

De forma paralela con este estudio, Schwichmmer et al.⁽³²⁾ publican una serie de 100 pacientes pediátricos con NAFLD y diferencian dos tipos de lesiones histológicas en el NASH: la tipo 1, caracterizada por esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal (similar al NASH en adultos) y la tipo 2, caracterizada por esteatosis, inflamación y fibrosis portal (Tabla IV). La esteatosis simple aparece en el 16% de los sujetos, la fibrosis avanzada en el 8%, el NASH tipo 1 en el 17% (más frecuente en niños blancos de ambos sexos) y el NASH tipo 2 en el 51% (más frecuente en varones, en pacientes de origen asiático, aborígenes norteamericanos e hispanos).

TABLA III. Score del NASH *Clinical Research Network*⁽²⁴⁾.

Grado esteatosis	Estadio fibrosis	Microgranulomas	Cuerpos acidófilos
<5%	0 No	0 Ausente	0 Casi nulo
5-33%	1 Perisinusoidal o periportal	1 Presente	1 Muchos
>33-66%	2 Leve, zona 3, perisinusoidal	1A Lipogranulomas grandes	Macrófagos pigmentados
>66%	3 Moderado, zona 3, perisinusoidal	1B Ausente	0 Casi nulo
Localización esteatosis	Portal/periportal	1C Presente	1 Muchos
Zona 3	0 Perisinusoidal y portal/periportal	2 Inflamación portal	Megamitocondria
Zona 1	1 Puentes fibrosos	3 No a mínima	0 Casi nulo
Azonal	2 Cirrosis	4 Más grande que mínima	1 Muchas
Panacinar	3 Inflamación lobular	Balonización	Hialina de Mallory
Esteatosis microvesicular	No focos	0 No	0 Casi nulo
No presente	0 <2 focos en un campo de 200 aumentos	1 Pocas células balonizadas	1 Mucha
Presente	1 2-4 focos en un campo de 200 aumentos	2 Muchas células/Balonización predominante	2 Núcleos glucogenados
	>4 focos en un campo de 200 aumentos	3	0 Casi nulo
	NASH > 5		0 NO NASH < 3

CLÍNICA

La descripción de síntomas y signos en esta entidad probablemente mejorará cuando sea mayor la experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD.

Su forma de presentación más habitual sucede en un paciente del sexo masculino, asintomático, con obesidad, mayor elevación de ALT que de AST (en caso de presentarse), hipertrigliceridemia y *Acantosis nigricans*. Su diagnóstico suele ser casual, por *screening* y/o ecografía abdominal.

Aunque en su mayoría son asintomáticos, algunos pueden manifestar síntomas en forma de dolor abdominal difuso o en cuadrante superior derecho (en ocasiones asociado a litiasis biliar), astenia o malestar impreciso^(33,34). En resumen, la clínica de NAFLD es totalmente inespecífica y casi siempre asociada a obesidad y síndrome metabólico, síntomas que son irrelevantes con el NAFLD.

Un signo característico en gran parte de ellos es la presencia de *Acantosis nigricans*, que se presenta en forma de placas hiperpigmentadas (de marrones a negras) en los pliegues (sobre todo de la nuca) y axilas, aunque pueda afectar a otras zonas. La *Acantosis nigricans* es consecuencia de la hiperinsulinemia, al estimular los receptores de factores de crecimiento, tipo insulina, en queratinocitos y fibroblastos de la piel, lo que induce a hiperplasia de la misma. Sin embar-

TABLA IV. Tipos de NASH en la edad pediátrica⁽²⁵⁾.

	Tipo 1		Tipo 2	
Balonización	+	+	-	-
Fibrosis perisinusoidal	-	+	+	-
Esteatosis	+	+	+	+
Inflamación portal	-	-	+	+
Fibrosis portal	-	-	-	+

(+) Presente; (-) ausente

go, no todos los individuos que tienen insulino resistencia presentan *Acantosis nigricans*. En ese sentido, influye muchísimo la raza.

En pocos pacientes se detecta hepatomegalia que en muchas ocasiones, por el exceso de grasa, es difícil apreciar por palpación o percusión. Se debe monitorizar la tensión arterial y la detección de posibles apneas obstructivas del sueño, que aumentan el riesgo de inducir esteatohepatitis (independientemente del peso corporal) al inducir isquemia hepática y resistencia a la insulina⁽³⁵⁾.

Los antecedentes familiares de NAFLD son habituales, bien derivados de factores genéticos o de factores ambientales.

DIAGNÓSTICO

El nivel de las cifras de transaminasas puede ser normal o estar elevado de forma constante o intermitente⁽⁶⁾. Su incremento no suele guardar relación con el estadio de la enfermedad, aunque en el estudio de Fishbein M et al.⁽³⁶⁾ las cifras altas de transaminasas se relacionaban con los casos más graves del NAFLD, diagnosticados mediante resonancia magnética y sin biopsia hepática.

En las series pediátricas publicadas con estudio anatómico, en el NASH los valores de ALT variaban entre 100 a 200 UI y los de AST, entre 60 y, 100 UI y, como sucede en adultos, la relación AST/ALT, o índice de Ritis, es usualmente inferior a 1⁽³⁷⁾. En la serie de Peña-Quintana et al.⁽⁶⁾, sólo el 27,7% de los pacientes con NAFLD presentaban elevación del nivel de transaminasas, aunque existía clara relación con la presencia del NAFLD. Aproximadamente, el 25% tenían elevación de las cifras de GGTP y de fosfatasa alcalina, siendo normales las de bilirrubina. Por tanto, las transaminasas no son buen parámetro para el estudio único del NAFLD, lo que obliga a completarlo con pruebas de imagen. Las principales pruebas a realizar en este caso son la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RM).

Es útil la determinación de triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, así como la realización de una sobrecarga oral de glucosa para descartar alteración del metabolismo hidrocarbonado y valorar la existencia de RI (mediante HOMA/QUICKI). Actualmente, la determinación de adipocitoquinas (adiponectina, interleukina-6, TNF- α , proteína C reactiva), está en fase de investigación, con el objeto de evaluar su posible utilidad como marcadores del síndrome metabólico y del mayor riesgo de evolución al NASH.

Las pruebas de imagen (útiles para el diagnóstico de esteatosis hepática) tienen un papel limitado en el diagnóstico del NAFLD, debido a su variable sensibilidad y su incapacidad para diferenciar a esteatosis simple del NASH.

La prueba de imagen más usada es la ecografía, por su facilidad de acceso e inocuidad. Con ella se demuestra generalmente un aumento de la ecogenicidad, de forma difusa y homogénea. Sin embargo, por ecografía sólo se detecta el NAFLD cuando el depósito graso es superior al 33% de los hepatocitos, quedando sin diagnosticar pacientes con depósito graso entre 5 y 33%. Con esta técnica la cuantificación es subjetiva y se clasifica en media, moderada y grave, con un patrón difuso (afectación 75%), geográfico (25-75%) o focal (<25%).

La TAC es una técnica más sensible que la ecografía para la detección de grasa, aunque tampoco es cuantificativa. La emisión de radiaciones la limita en la infancia, sin embargo, aporta buena información sobre el contenido graso hepático, con un 93% de sensibilidad y 76% de valor predictivo positivo.

La técnica más sensible para detectar y casi cuantificar la grasa hepática es la RM, modificada con el método de Dixon. Se considera fracción de grasa normal los niveles inferiores al 9%⁽³⁸⁾. Estas cualidades le permiten poder usarse para el control de la enfermedad⁽²⁹⁾.

Sin embargo, ninguna de estas técnicas puede distinguir entre esteatosis simple y el NASH, siendo precisa para

ello la biopsia hepática y posterior estudio anatomopatológico⁽⁴⁰⁾. Éste permite la confirmación del diagnóstico, la gravedad de la esteatosis y posible existencia del NASH con sus diferentes grados de fibrosis o cirrosis, además de la exclusión de otras entidades que hubieran podido inducir la esteatosis hepática.

Otras técnicas usadas en adultos, que precisan de validación en la infancia, son la detección de fibrosis hepática por RM con contraste como gadolinio u óxidos de hierro o por Fibroscan. Cuando son utilizados de forma independiente, cada agente tiene una eficacia limitada, la cual se incrementa al emplearlos conjuntamente.

Otras técnicas novedosas que pueden servir de ayuda son los test cinéticos de funcionalismo hepático, como el de aliento con metacetina ¹³C para cuantificar la reserva funcional hepática, o el de aliento con aminopirina ¹³C, para valorar disfunciones hepáticas graves.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque claramente la gran mayoría de niños con NAFLD, en países desarrollados, muestran obesidad, su diagnóstico es por exclusión. En todos los casos se deben descartar otras etiologías que incluyan aspectos nutricionales, infecciosos, metabólicos y tóxico-medicamentosos, ya que pueden cursar con esteatosis macrovesicular hepática y estar asociadas a inflamación y fibrosis (Tabla V).

También es fundamental descartar en la infancia otras posibles causas metabólicas, como, entre otras, la enfermedad de Wilson, los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, la fibrosis quística y el déficit de α_1 - antitripsina, así como otras etiologías de hepatopatía crónica, como virus C y B, hepatitis autoinmune y las tóxico-medicamentosas, incluyendo la ingesta de alcohol en adolescentes (Tabla V). En los niños menores de 6 años de edad también deberían descartarse con exactitud los demás errores innatos del metabolismo.

En la tabla VI se especifican las exploraciones complementarias sugeridas para realizar el diagnóstico diferencial⁽³⁾. De interés en la actualidad, pudiera ser la determinación de adipocitoquinas, para intentar dilucidar su utilidad como marcadores de riesgo de desarrollar esteatohepatitis.

Los errores innatos de la β -oxidación se suelen presentar en las edades más tempranas de la vida. Su clínica y las pruebas complementarias analíticas son útiles en el diagnóstico de sospecha de estas entidades y generalmente, cuando ocurre, la esteatosis hepática suele ser más frecuentemente microvesicular que macrovesicular, a diferencia de lo que aparece en el NAFLD.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los pacientes con esteatosis simple presentan un curso clínico benigno sin progresión histológica⁽⁴¹⁾. Sin embargo, los pacientes con el NASH podrían progresar a cirrosis. Aunque esta consecuencia es infrecuente en niños y adolescentes, sí se han descrito algunos casos en esta etapa de la vida⁽²⁹⁾. En este sentido, varios estudios han demostrado que la obesidad y la diabetes son más prevalentes en pacientes con cirrosis criptogénica⁽²⁷⁾.

TABLA V. Causas de esteatosis hepática.**Nutricionales/generales**

- Obesidad
- Malnutrición proteico-energética (kwashiorkor)
- Nutrición parenteral total
- Síndrome de Mauriac
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad aguda sistémica: deshidratación, infección grave
- Inanición aguda
- Síndrome nefrótico
- *Bypass* yeyuno-ileal
- Hepatitis autoinmune
- Trasplante hepático

Infeciosas

- Hepatitis C

Metabólicas

- Galactosemia
- Fructosemia
- Glucogenosis (tipos I, VI)
- Tirosinemia tipo I
- Abetalipoproteinemia
- Sialidosis, mannosidosis, fucosidosis
- Homocistinuria
- Abeta o hipobetalipoproteinemia
- Enfermedad de Refsum
- Enfermedad de Tangier
- Hiperlipoproteinemia familiar
- Trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos
- Lipodistrofias
- Enfermedad de Wolman
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Déficit de α 1- antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Weber-Christian
- Síndrome de Shwachman
- Trastornos del ciclo de la urea
- Porfiria cutánea tarda

Tóxico-medicamentosa

- Valproato
- Prednisona
- Estilbesterol
- Perhexilina
- Metotrexato
- Tetraciclinas
- Amiodarona
- L-asparraginasas
- Vitamina A
- Tamoxifeno
- Zidovudina y tratamiento anti-HIV
- Etanol
- Éxtasis

La evolución observada a hepatocarcinoma parece precisar de un tiempo prolongado, superior a la etapa infantil, ya que sólo se ha descrito en adultos.

TABLA VI. Exploraciones complementarias en NAFLD/NASH.

- Hemograma, bioquímica, lipidograma, test de función hepática
- Lactato y piruvato séricos
- Ferritina
- Cupremia, ceruloplasmina y cupruria de 24 horas
- Serología VHB y VHC
- Electrolitos en sudor
- α 1- antitripsina y fenotipo
- Ácidos grasos plasmáticos y acilcarnitinas
- Metabolitos esteroides urinarios
- Test de tolerancia a la glucosa
- Insulina basal (hiperinsulinismo) y resistencia a la insulina (HOMA/QUICKI)
- Test específicos sugeridos por la historia y examen físico
- Biopsia hepática
- Investigaciones específicas si hay sospecha de metabolopatías

Los estudios publicados con pacientes adultos y NASH⁽⁴²⁾, tras un período de seguimiento de 10 años, demuestran cirrosis grado 3 en el 21% y grado 4 en el 28% de los casos. Otro estudio, con seguimiento entre 1 a 7 años, no demostró progresión histológica en la mitad de los pacientes. En la mitad restante, entre el 8 y 17% evolucionaron a cirrosis⁽⁴³⁾.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en NAFLD/NASH, pero sí lo hay en asegurar que su mejor prevención es evitar la obesidad.

Básicamente debe evitarse el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, para prevenir el desarrollo de fibrosis, que podría derivar en cirrosis e hipertensión portal⁽⁵⁾. Por ahora, no existe tratamiento específico medicamentoso para el NAFLD. El tratamiento para la reducción de peso, de la grasa hepatocitaria y de la resistencia a la insulina, consistirá fundamentalmente en el aporte de una dieta con bajo índice glucémico (disminución de sacarosa, azúcares refinados,...) para evitar la hiperglucemia post prandial, así como el aumento de ejercicio físico preferentemente aeróbico, que disminuye la hiperinsulinemia. Una reducción del 5% de peso normaliza las cifras de transaminasas en los primeros tres meses⁽³⁴⁾.

La metformina (500 mg 2 veces al día durante 6 meses) reduce la hiperinsulinemia y disminuye la resistencia hepática a la insulina, habiéndose utilizado en niños con buenos resultados: reducción de los niveles de ALT y de la esteatosis hepática, a pesar de mantener el IMC por encima de 2 DE para la edad y el sexo y sin efectos adversos⁽⁴⁴⁾.

Otro aspecto interesante es evitar el daño oxidativo, para lo que se han experimentado varios fármacos. El ácido ursodeoxicólico, a dosis de 10-15 mg/kg/día, actúa como estabilizador de la membrana hepatocitaria y tiene un efecto citoprotector, pero no ha resultado efectivo en pacientes pediátricos con esta entidad. En adultos, en estudios piloto, se han ensayado antioxidantes como betaína, a dosis de 20g/día, N-acetilcisteína y una mezcla de lecitina, vitamina C, bajas dosis

de vitamina E, β -caroteno, selenio y complejo vitamínico B, observando disminución de transaminasas y mejoría de las lesiones histológicas; no obstante, se precisan ensayos controlados para poder extraer conclusiones válidas. La vitamina E, otro potente antioxidante, se ha utilizado a dosis entre 400 y 1.200 UI/día, entre 2 y 4 meses de tiempo^(45,46), observando en los ensayos disminución de las cifras de transaminasas, pero no de la esteatosis. Este aspecto, también controvertido, ha inducido a creer que pudiera ser en la actualidad una alternativa terapéutica eficaz en pacientes que no sigan el tratamiento dietético.

Otra alternativa posible es la del uso de determinados probióticos; varias endotoxinas bacterianas intestinales, junto con la proteína TNF- α pueden modular el daño hepático en estos pacientes. Al respecto, se ha ensayado el *Lactobacillus johnsonii* en ratas, observando disminución de la expresión hepática de TNF- α , de la lesión hepática, de la grasa total hepatocitaria y del nivel de ALT.

También se ha contemplado la posibilidad del uso de flebotomías para tratar el incremento de hierro, cuyo acúmulo hepático es indeseable.

Finalmente, el trasplante hepático en estos pacientes representa menos del 1% de los casos en la infancia y la enfermedad puede recurrir después del mismo. Los donantes cadáveres de hígado con esteatosis superior al 40% suelen excluirse, ya que poseen una pobre función en el huésped⁽²⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434-8.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983; 78: 374-7.
- Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 648-52.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen K, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sic.* 1995; 40: 2002-9.
- Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 413-27.
- Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 686-7.
- Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Effect of weight changes on serum transaminase activities in obese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39: 210-4.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115: 561-5.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 1428-32.
- Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 1257-63.
- Quirós-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI \geq 95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 228-36.
- Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodríguez C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 725-32.
- Serra Majem L, Ribas L, Pérez Rodrigo C, García Closas R, Peña Quintana L, Aranceta J. Determinants of Nutrient Intake among Children and Adolescents: Results from the enKid Study. *Ann Nutr Metab.* 2002; 46: 31-8.
- Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology.* 1998; 114: 842-5.
- Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 83-8.
- Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 1046-51.
- Colino E, Peña L, Ramos JC, Saavedra P, Quintana P. Insuline resistance syndrome in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(Suppl 1): 76-7.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007; 369: 2059-61.
- De Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 446-52.
- Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2005; 147: 835-8.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005; 54: 117-21.
- Trujillo ME, Scherer P. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on health disease. *Endocr Rev.* 2006; 27: 762-78.
- Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16: 663-78.
- Struben VMD, Hespeneheide EE, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med.* 2000; 108: 9-13.
- Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with non-alcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2957-61.
- Pihlajamaki J, Ylisen M, Karhapaa, Vauhkonen I, Laakso M. The effect of -308A allele of the TNF- α gene on insulin action is dependent on obesity. *Obes Res.* 2003; 7: 912-7.
- Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 613-8.
- Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 7821-5.

29. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2460-2.
30. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2467-74.
31. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41: 1313-21.
32. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 641-9.
33. Sathya P, Steven M, Álvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 593-600.
34. Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003; 5: 253-9.
35. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology.* 2005 ; 41: 1290-6.
36. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalckson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relation-ship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 54-61.
37. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 636-41.
38. Duman DG, Celikel C, Tuney D, Imeryuz N, Avsar E, Tozun N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 346-51.
39. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 619-25
40. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 539-43.
41. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004; 53: 750-5.
42. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1413-9.
43. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990; 11: 74-80.
44. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 871-9.
45. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr.* 2000; 136: 734-8.
46. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 48-55.

3.4.17 Tumores hepáticos en el niño

E. García Menor, F. Sánchez Ruiz

INCIDENCIA

La incidencia de tumores hepáticos en niños de todas las edades es de 0,5 a 2,5 casos por cada millón de población pediátrica y aproximadamente 2/3 partes son malignos⁽¹⁻³⁾. Los tumores hepáticos representan el 1,1% de todas las neoplasias malignas de la infancia. La incidencia de hepatoblastoma es de 1,5 por millón de población y del hepatocarcinoma, el 0,2 por millón de población⁽⁴⁾.

La presentación de los distintos tumores varía con la edad: el hepatoblastoma es infrecuente que se diagnostique después de los 4 años y el hepatocarcinoma tiene su máximo pico durante la adolescencia y generalmente está relacionado con enfermedades hepáticas subyacentes.

En la tabla I se relacionan los tumores hepáticos más frecuentes según la edad de presentación⁽⁵⁾.

ETIOLOGÍA

Los tumores hepáticos se han asociado a diferentes síndromes genéticos y están vinculados a factores ambientales. (Tabla II).

Los factores genéticos son especialmente importantes en el desarrollo del hepatoblastoma: existe una relación clara entre el desarrollo de éste y anomalías congénitas. La pérdida de un gen heterocigoto de un alelo recesivo 11p15.5 se ha relacionado con la patogenia del hepatoblastoma, del rhabdomyosarcoma, de algún caso de tumor de Wilms y con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Otros genes también relacionados se asocian con la poliposis colónica familiar y el síndrome de Gardner (cromosoma 5q). Otras anomalías genéticas observadas son la trisomía del cromosoma 20, 2 y 8⁽⁶⁻⁸⁾.

Existe también una relación evidente entre el hepatocarcinoma y enfermedad hepática previa. La incidencia de hepatocarcinoma, en adultos portadores crónicos del virus B de la hepatitis, es aproximadamente 100 veces más frecuente que en la población no portadora por lo que es más frecuente en áreas endémicas de hepatitis B. También la infección crónica por el virus C de la hepatitis aumenta el riesgo de padecer cáncer hepático, siendo necesario dos requisitos: alta replicación viral y progresión de la hepatitis crónica a cirrosis⁽⁴⁾. Este riesgo aumenta si existe coinfección con VIH. En los niños, la relación cirrosis-hepatocarcinoma no es tan importante como en adultos, en los cuales el 70-90% de los

tumores asienta sobre hígados cirróticos. En los niños aproximadamente un tercio asientan sobre hígados ya cirróticos, sobre todo en enfermos de tirosinemia o atresia de vías biliares^(1-3,9,10).

TUMORES MALIGNOS HEPÁTICOS EN EL NIÑO

El tumor hepático más frecuente es el hepatoblastoma, que afecta principalmente a lactantes y niños más pequeños. Se caracteriza por ser asintomático y presentarse como una masa abdominal en el cuadrante derecho o a nivel epigástrico. El debut suele cursar con síntomas inespecíficos. La insuficiencia respiratoria sólo se da en casos muy avanzados.

El segundo en frecuencia es el hepatocarcinoma, que se presenta en niños de mayor edad y con patología hepática subyacente.

Hepatoblastoma

Tumor embrionario, que se manifiesta precozmente, antes de los cuatro años. Representa un 1% de todos los tumores malignos pediátricos⁽⁶⁾ y un 79% de todos los tumores hepáticos en niños menores de 15 años de edad.

Existe un aumento de la incidencia del hepatoblastoma en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, lo que sugiere una relación entre el desarrollo de hepatoblastoma y la existencia de alteraciones genéticas en el cromosoma 11. También se asocia con la hemihipertrofia y con la poliposis adenomatosa familiar, esta última relacionada con el cromosoma 5. Se ha visto un aumento de la incidencia en pacientes con un peso < 1.000 g al nacimiento⁽⁶⁾. Se recomienda en estos casos el *screening* familiar con alfafetoproteína (AFP). Otros marcadores biológicos incluyen trisomía 2, 8 y 20 y translocación del gen NOTCH 2 en el cromosoma 1^(3,6,11).

Existen cinco subtipos histológicos: el fetal puro (31%), caracterizado por tener células más pequeñas que los hepatocitos, con una baja relación núcleo-citoplasma, un nucléolo pequeño y zonas con glucógeno en el citoplasma; el embrionario (19%), con células más pequeñas y menos diferenciadas, que presentan una alta actividad mitótica y pocos depósitos de glucógeno; el hepatoblastoma macrotrabecular (3%) con células fetales características separadas por macrotrabéculas; el hepatoblastoma de células pequeñas indiferenciadas (3%), con células similares en apariencia a las del neuroblastoma, al rhabdomyosarcoma y al linfoma; y el mix-

TABLA I. Tumores hepáticos primarios.

Edad	Benigno	Maligno
0-3 años	Hemangioendotelioma Hamartomas Teratomas	Hepatoblastoma Tumor rabdoide Tumor del saco vitelino Rabdomiosarcoma
3-12 años	Angiolipoma	Carcinoma hepatocelular Sarcoma indiferenciado Angiosarcoma
>12 años	Adenoma Cistoadenoma biliar	Carcinoma hepatocelular (fibrolamelar) Leiomiomasarcoma Linfomas

to epitelial/mesenquimatoso, los elementos mesenquimatosos más comunes son el hueso y el cartílago y su presencia se ha asociado con mejor pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada. De todos ellos es el fetal el de mejor pronóstico, y el de peor pronóstico el de células indiferenciadas^(1,3,5,6).

El hepatoblastoma se presenta generalmente como una masa asintomática, aunque también puede presentarse como pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Otra presentación más atípica es el desarrollo de pubertad precoz⁽⁶⁾. Aproximadamente el 90% presentan niveles elevados de alfafetoproteína (AFP), existiendo una correlación entre los niveles de alfafetoproteína y la extensión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento. Bajos niveles de AFP (<100 ng/ml) suelen estar asociados a histología de células indiferenciadas y a un peor pronóstico^(6,7). Los niveles de AFP deben ser interpretados con precaución debido a que sus niveles suelen estar altos desde la época neonatal hasta los 6 meses de edad, también en situaciones de daño hepático o durante la regeneración del parénquima hepático.

El diagnóstico se realiza mediante ecografía abdominal, la TAC, y por resonancia magnética que evalúa la extensión

del tumor, la relación de este con estructuras venosas y la existencia de metástasis. La TAC torácica diagnóstica metástasis pulmonares en el 20% de los casos. Radiológicamente el hepatoblastoma aparece bien definido, dentro de la estructura hepática, aunque no encapsulado. El tumor puede invadir las venas hepáticas, diseminarse hacia los pulmones o penetrar en la cápsula hepática para invadir tejidos contiguos.

Se recomienda la realización de biopsia hepática en todos los niños con sospecha de hepatoblastoma antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.

La clasificación del hepatoblastoma se hará dependiendo de la extensión en la cirugía o tras la misma (Tabla III).

El Grupo de Oncología Pediátrica (GOP) distingue 4 estadios^(5-7,9,12):

- Estadio 1. Completa resección al diagnóstico.
- Estadio 2. Resección quirúrgica macroscópicamente completa pero márgenes con tumor microscópico residual.
- Estadio 3. Biopsia sólo al diagnóstico, o crecimiento del tumor residual o resección incompleta con crecimiento de la enfermedad intrahepática.
- Estadio 4. Metástasis al diagnóstico.

El grupo de estudio de tumores hepáticos de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL) usa dos categorías de clasificación: riesgo estándar y alto riesgo. La asignación de este riesgo depende del estadio PRETEXT (extensión pretratamiento). Se considera de riesgo estándar el PRETEXT I, II y III; de alto riesgo sería el PRETEXT IV, o tumores con metástasis, crecimiento en la vena cava, en la vena porta o extensión extrahepática y tumores que no expresan alfafetoproteína (AFP) o con AFP <100 al diagnóstico⁽³⁾ (Fig. 1).

La curación del tumor conlleva una resección completa del tumor primario. Para ello existen dos escuelas^(3,5). El grupo norteamericano *Children Oncology Group* (COG) utiliza la quimioterapia como adyuvante a la resección quirúrgica inicial que es recomendada, siempre que sea posible, tras una evaluación cuidadosa. La pauta a seguir por la COG es recomendar la cirugía al diagnóstico para tumores localizados, unifocales

TABLA II. Factores genéticos y ambientales asociados con tumores hepáticos malignos en niños.

	Hepatoblastoma	Carcinoma hepatocelular
Factores genéticos	Poliposis adenomatosa familiar Síndrome de Beckwith-Wiedemann Hemihipertrofia Síndrome de Gardner Trisomía 18 Prematuridad y bajo peso al nacimiento Síndrome de Prader-Willi Tumor de Wilms	Tirosinemia hereditaria Enfermedad por almacenamiento de glicógeno tipo I Déficit de alfa-1-antitripsina Cirrosis biliar Ataxia-telangiectasia Hemocromatosis Anemia de Fanconi
Factores ambientales	Síndrome del alcoholismo fetal Prematuridad Uso oral de contraceptivos Uso oral de gonadotrofinas Exposición de padres a metal, pinturas y productos de petróleo	Hepatitis B y C Esteroides anabólicos Consumo de alcohol Aflatoxina Carcinógenos pesticidas

TABLA III. Estadios del Hepatoblastoma.

Estadio	SIOP	GOP
I	Tres sectores de hígado libre de tumor +V: invasión de las venas suprahepáticas	Resección completa
II	Dos sectores contiguos de tumor hepático libre +P: invasión de la vena portal	Tras resección existe tumor residual microscópico
III	Un sector hepático libre del hígado +E: invasión de órganos extrahepáticos	Tumor residual macroscópico, irresecable al diagnóstico o ruptura de la cápsula
IV	Ningún sector hepático libre	Metástasis al diagnóstico

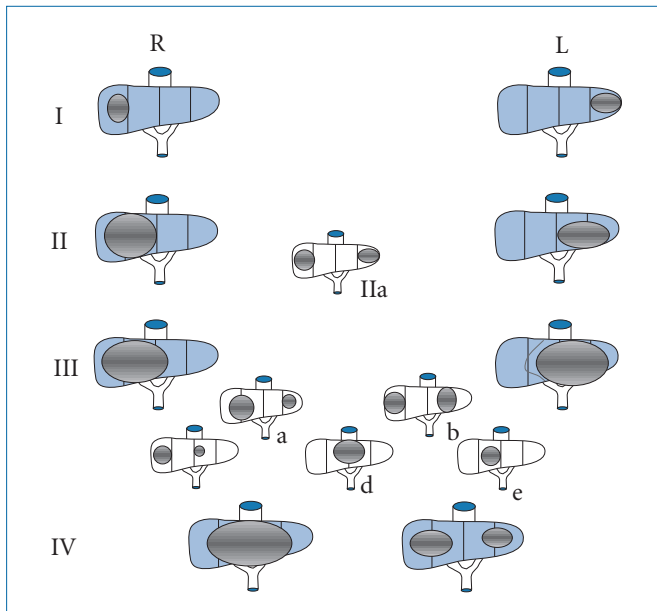


FIGURA 1. Pretext clasificación del tumor hepático.

en estadio PRETEXT I y II, seguido de quimioterapia. Cuando el tumor exija una resección muy amplia, ésta se debe realizar sólo en centros donde existan cirujanos hepáticos y con posibilidad de realizar trasplante hepático. Cuando el tumor es mayor (PRETEXT III o IV), multicéntrico, o exista radiográficamente evidencia de invasión de vena porta o suprahepáticas o presente lesiones metastásicas pulmonares, debe retrasarse la cirugía hasta la quimioterapia neoadyuvante.

Por otra parte, el grupo SIOPEL plantea la resección del hepatoblastoma de forma tardía y quimioterapia neoadyuvante en todos los pacientes. Argumentan que la quimioterapia reduce los tumores y mejora los límites tumorales por lo que es más fácilmente resecable. El aumento de la toxicidad de la quimioterapia se compensa por lograrse una mejor resección quirúrgica⁽⁷⁾.

Si al diagnóstico el tumor es irresecable, la mayoría de los hepatoblastomas son quimiosensibles, especialmente a agentes derivados "platino". La pauta recomendada por el grupo norteamericano *Children Oncology Group* es: cisplatino/5FU/vincristina (C5V) para tumores de bajo riesgo, C5V+doxorubicina para riesgo intermedio y se espera inves-

tigar nuevos agentes para tumores de alto riesgo^(3,6). Varias investigaciones demuestran que la quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y doxorubicina, seguidas de resección, han aumentado la supervivencia desde el 78% al 93% a los 5 años.

Los pacientes que debutan con metástasis, principalmente pulmonares, son potencialmente curables con una combinación de quimioterapia y resección completa del tumor mediante hepatectomía o trasplante hepático y metastasectomía pulmonar.

La mayor experiencia en el trasplante hepático ha demostrado que es una buena opción terapéutica en tumores primarios irresecables y sin enfermedad metastásica después de la quimioterapia neoadyuvante, con resección de las metástasis pulmonares si es necesario. En tumores grandes, con invasión de los cuatro sectores hepáticos, el trasplante hepático ha obtenido una supervivencia del 80% en los niños, a los 10 años^(3,4,7,13).

Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es un tumor maligno poco frecuente en niños y que, suele afectar a adolescentes con enfermedad hepática subyacente. Se relaciona con hígados cirróticos (atresia de vías biliares, síndrome de Fanconi y hepatitis B); aunque la existencia de cirrosis previa en niños con HCC es mucho menor que en adultos (20-25% frente al 60-70%). También puede aparecer *de novo* teniendo mayor incidencia en pacientes con glucogenosis tipo I (el 50% desarrollan adenomas, y un 11% evolucionan a hepatocarcinoma), con tiro-sinemia... Otros factores de riesgo son el tratamiento con esteroides, anticonceptivos orales y metotrexato^(1,4,5,8).

Macroscópicamente este tumor se caracteriza por ser multifocal e invasivo. Suele afectar a ambos lóbulos hepáticos e invade las estructuras vasculares intrahepáticas, siendo frecuente la existencia de metástasis al diagnóstico, las más frecuentes en pulmón y en los ganglios linfáticos regionales.

Microscópicamente el HCC se presenta de dos tipos; el más frecuente, que suele presentarse en hígados cirróticos, es de células más grandes que los hepatocitos normales, con bordes bien definidos, núcleo grande, redondo y uniforme y nucléolo central bien definido y que se distribuyen al crecer de varias maneras: trabecular, macrotrabecular, pseudoglandular, y el fibrolaminar caracterizado por células muy grandes, eosinofílicas, que crecen en cordones delimitados por ban-

das gruesas de colágeno⁽¹⁾. La variante fibrolamelar raramente se asocia con cirrosis, pocas veces produce aumento de alfa-fetoproteína y tiende a afectar a personas más jóvenes^(1,10).

La clínica más frecuente son molestias abdominales, debido al tamaño del tumor, y manifestaciones sistémicas que incluyen pérdida de peso, fiebre y anorexia. La alfa-fetoproteína está elevada en el 50% de los casos y las transaminasas la mayoría de las veces.

La supervivencia reportada en distintas series del hepatocarcinoma es pobre, inferior al 30% a los cinco años, generalmente debido a lo avanzado del tumor en el momento del diagnóstico. Los factores que afectan al pronóstico son la existencia de metástasis al diagnóstico y el estadio PRE-TEXT, así como la respuesta a la quimioterapia postoperatoria. La resección completa del tumor representa la única garantía de supervivencia a largo plazo, ya que el HCC suele ser quimiorresistente, por lo que tiene pobre pronóstico^(3,10,12,13).

El trasplante hepático está restringido sólo a los tumores localizados en el hígado, aceptando en el niño los criterios establecidos en adultos, Criterios de Milan, para la realización del trasplante, que consisten en menos de 3 nódulos y cada uno de ellos menor de 3 cm o un nódulo menor de 5 cm^(3,4).

Se utilizan tratamientos adyuvantes como la quimioembolización, que consiste en la inyección de una sustancia quimioterápica (doxorubicina, mitomicina o cisplatino) y un agente embolizante por vía intra-arterial hepática, así como la inyección con etanol y la ablación con radiofrecuencia. Estos tratamientos están dirigidos a disminuir el tamaño del tumor para hacerlo resecable⁽⁴⁾.

Sarcoma hepático

Es un tumor mesenquimatoso hepático, el tercero en frecuencia de los tumores malignos. Representa el 13% de todos los tumores hepáticos y generalmente ocurre entre los 6 y 10 años de edad. No se han descrito factores de riesgo para su desarrollo^(3,5,9).

Debuta como masa abdominal, fiebre y dolor abdominal. Los niveles de alfa-fetoproteína son normales y no existe alteración de los parámetros de función hepática.

El diagnóstico por ecografía muestra una masa amplia, de aspecto sólido con muchas áreas hipoeoicas que corresponden a zonas quísticas. El tumor suele ser avascular. La RMN y la TAC mostrarán su localización y la invasión de estructuras vasculares.

La evolución dependerá de la respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia, y a la posibilidad de poder realizar una resección completa. Una combinación apropiada de quimioterapia y cirugía ha reportado una supervivencia de 70-83% a los 4 años del diagnóstico^(2,8).

Rabdomiosarcoma biliar

Suele presentarse en niños entre 3 y 4 años, debutando con ictericia, dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos y fiebre. Histológicamente es embrionario o en racimo de uvas, ambos subtipos histológicos de sarcoma tienen un

pronóstico favorable. La resección total es rara, pero el tumor es sensible a la quimio y a la radioterapia, con una supervivencia a largo plazo del 60-70%.

Angiosarcoma

Es el tumor vascular menos frecuente en el niño, muy raro en la infancia, suele presentarse entre los 3 y 5 años de edad, más frecuente en las niñas. Es de rápida extensión, afecta a ambos lóbulos y con frecuencia presenta metástasis al diagnóstico. La clínica es muy llamativa, con importante distensión abdominal e ictericia, así como síntomas generales: fiebre, dolor abdominal, disnea y anemia.

Al diagnóstico suele afectar a ambos lóbulos, por lo que habitualmente es irreseccable quirúrgicamente. Las metástasis también son frecuentes al diagnóstico, afectando a pulmón, nódulos linfáticos, pleura, hueso y glándulas suprarrenales. Una forma rara de presentación es la evolución de un hemangioendotelioma tipo II^(2,3,9).

El pronóstico del angiosarcoma hepático es muy pobre, el tratamiento combinado con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, consigue una media de supervivencia de 10 meses a 2 años.

Tumor rabdoide

Es un tumor poco frecuente que suele manifestarse por ruptura espontánea en niños más grandes. El pronóstico es malo, aunque parece ser quimiosensible a la terapia con ifosfamida, vincristina y actinomicina D^(1,3).

Sarcoma indiferenciado

Es un tumor muy poco frecuente en niños. El tratamiento incluye cirugía conservadora al diagnóstico, quimioterapia múltiple y una segunda operación en caso de enfermedad residual⁽⁹⁾.

TUMORES BENIGNOS HEPÁTICOS

Hemangioma

Es el tumor vascular más frecuente en el hígado en la infancia^(3,9). El diagnóstico suele hacerse de forma precoz antes de los 6 meses⁽¹⁴⁾. Un tercio de los pacientes presentan síntomas poco específicos al diagnóstico, la mayoría presentan abombamiento abdominal, y un 11% de los niños presentan angiomas cutáneos o en otras vísceras^(5,9). En el 50% de los lactantes debuta con síntomas de insuficiencia cardíaca, causando la muerte en el 70% de los lactantes no tratados.

La ecografía, la TAC o la resonancia magnética pueden usarse para evaluar la masa hepática. La angiografía ayuda a diferenciar un angioma cavernoso de un hemangioendotelioma. Hallazgos frecuentes del laboratorio son anemia, hiperbilirrubinemia y elevación de AST. La trombocitopenia está presente en niños con síndrome de Kasabach-Merritt⁽⁵⁾. La alfa-feto-proteína puede estar elevada. Se debe investigar el hipotiroidismo secundario producido por la posibilidad de algunos tumores de producir anticuerpos frente a la TSH⁽³⁾.

Existen dos tipos histológicos: el tipo I, caracterizado por células epiteliales inmaduras en línea entre los espacios vas-

culares, separadas por tejido fibroso con ductus biliares. Esta variedad es más frecuente en neonatos y se caracteriza por crecer rápidamente, produciendo importantes signos clínicos: hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, síndrome de Kasabach-Merritt, ictericia y rotura espontánea. El tipo II presenta células epiteliales pleomórficas más grandes y sin conductos biliares. Ambos tipos pueden encontrarse a la vez. Ninguno de éstos predice la evolución.

La evolución natural es hacia la resolución espontánea, desgraciadamente cuando existen síntomas es obligado tratarlo. Se utilizan altas dosis de prednisona: 4-5 mg/kg por día durante 28 días, con reducción en 3-5 semanas. También se ha utilizado la ciclofosfamida sola o en combinación con corticoides^(2,9). En algunos casos, también se ha utilizado el interferón alfa para inducir la involución de este tumor. Un nódulo solitario puede ser tratado con resección quirúrgica completa o embolización selectiva de la arteria hepática. El trasplante hepático ha sido utilizado para los casos en los que cualquier otra terapia ha fallado. La supervivencia del trasplante es equiparable a la de los trasplantes por otra causa^(4,5,15,16).

Hamartoma

También conocido como linfangioma de células gigantes, hamartoma mesenquimatoso, hamartoma quístico y fibroadenoma de células biliares. Es un tumor benigno muy raro que usualmente se presenta en menores de 2 años con distensión abdominal. El diagnóstico puede hacerse por ecografía a nivel prenatal, el tumor es multiquístico y, frecuentemente asintomático^(2,3,5,9). La histología está caracterizada por áreas quísticas, epitelio biliar, hepatocitos y elementos mesenquimatosos. La resección quirúrgica es curativa, aunque también se recomienda el seguimiento con ecografía para monitorizar la involución del tumor⁽³⁾.

Hiperplasia focal nodular

Tumor que afecta más frecuentemente a mujeres de 15 años de edad se caracteriza por masas no encapsuladas que pueden ser múltiples o simples. La apariencia típica es de fibrosis estrellada, el septo contiene vasos sanguíneos y ductus biliares con infiltrado inflamatorio. El parénquima hepático entre el septo es hiperplásico y puede confundir con nódulos regenerativos de hiperplasia. El diagnóstico definitivo se hace por biopsia abierta y se recomienda la resección precoz antes de que se produzca la rotura espontánea o la hemorragia^(2,3,5,14).

Adenoma hepático

Muy raro en niños, suele manifestarse como una masa abdominal. Más frecuente en adolescentes que toman anti-conceptivos, pacientes que han tomado corticoides, diabetes mellitus familiar, glucogenosis tipo I, hemosiderosis post-transfusional y galactosemia. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el hepatocarcinoma. Se debe hacer resección al diagnóstico porque tiene alta probabilidad de romperse y sangrar^(3,5).

BIBLIOGRAFÍA

- Ortega J, Malogolowkin M, Monforte H. Tumores Hepáticos. En: L Sierrasesúmaga y F Antillón(eds). Tratado de Oncología Pediátrica. Madrid: Pearson; 2006. p.507-532.
- Reynolds M. Pediatric liver Tumors. Seminars in Surgical Oncology. 1999; 16: 159-172.
- Meyers RL. Tumors of the liver in children. Surg Oncol. 2007; 16(3): 195-203.
- Hertl M. Liver Transplantation for Malignancy. The Oncologist. 2005; 10: 269-281.
- Morland B, Ville De Goyet J. Primary Hepatic Tumours. En: K Kelly (ed). Diseases of the liver and biliary System. 2ª Edición. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004. p. 363-378.
- Herzog C, Andrassy R, Eftekhari F. Childhood Cancers: Hepatoblastoma. The Oncologist. 2000; 5: 445-53.
- Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G, (SIOPEL), Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era-recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). Eur J Cancer. 2005; 41(7): 1031-6.
- Von Schwinitz D. Management of liver tumors in childhood. Seminars in Pediatric Surgery. 2006; 15(1): 17-24.
- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. Pediatric Transplantation. 2004; 8: 632-8.
- Katzenstein H, Kralio M, Malogolowkin M, Ortega J, Qu W, Reynolds M, Quinn J, Newman K, Finegold M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in children and adolescents. Cancer. 2003; 97(8): 2006-12.
- D'Antiga L, Vallortigara F, Cillo U, Talenti E, Rugge M, Zancan L, Dall'Igna P, De Salvo GL, Perilongo G. Features predicting unresectability in hepatoblastoma. Cancer. 2007; 110(5): 1050-8.
- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, Mackinlay G, Maibach R, McHugh K, Olsen OE, Otte JB, Pariente D, Plaschkes J, Childs M, Perilongo G; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. Pediatr Radiol. 2007 Feb;37(2): 123-32; quiz 249-50. Epub 2006 Dec 21.
- Dower N, Smith L. Liver Transplantation for Malignant Liver tumors in children. Medical and Pediatric Oncology. 2000; 34: 136-40.
- Hart I. Fetal and neonatal hepatic tumors. Journal of Pediatric Surgery. 2007; 42(11): 1797-803.
- Austin MT, Leys CM, Feurer ID, Lovvorn HN, O'Neill JS, Pinson C, Pietsch JB. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. Journal Pediatric Surgery. 2006; 41(1): 182-186.
- Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. Ann Surg. 2007 Dec; 246(6): 949-57; discussion 957.
- De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, Pritchard J, Shafford L, Zsiros J, Czauderna P, Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. Eur J Cancer. 2007. Ahead of print.

3.4.18 Trasplante hepático: indicaciones y complicaciones

C. Díaz Fernández, L. Hierro Llanillo

INDICACIONES Y COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es, en la actualidad, una alternativa de tratamiento consolidada, eficaz y válida para enfermedades hepáticas avanzadas e irreversibles, o con complicaciones graves, que originan un deterioro importante de la calidad de vida. Sirve, además, como opción terapéutica “curativa” en ciertos déficits enzimáticos del hígado. La supervivencia es del 90% al año postrasplante en Europa, Estados Unidos y Japón. Los avances se correlacionan con mayores experiencias⁽¹⁾ quirúrgica y médica, junto con progresos farmacológicos (inmunosupresores, antibióticos, antifúngicos y antivirales) y tecnológicos (pruebas de imagen y tratamientos con radiología intervencionista).

INDICACIONES

Es el tratamiento de elección en las hepatopatías en las que existe un riesgo vital a corto plazo, o alteración significativa de la calidad de vida. La mitad de los receptores pediátricos son menores de tres años de edad. Es importante un diagnóstico preciso, con el fin de realizar una estimación pronóstica que nos permita establecer el momento oportuno para indicar el trasplante. Momento adecuado sería aquel que antecede a la aparición de complicaciones graves, porque esperar una situación terminal deteriora el estado del paciente, aumenta el riesgo de mortalidad y la morbilidad postrasplante; por el contrario, adelantarse a la indicación, origina riesgos innecesarios por la intervención en sí y por la necesidad de inmunosupresión.

La decisión se apoya en comparar la previsión de supervivencia y calidad de vida del paciente con su enfermedad, de la del paciente trasplantado. Sin embargo en algunas patologías poco frecuentes como las metabólicas, etc., los criterios pueden no ser uniformes. También en la insuficiencia hepática aguda es difícil, en ocasiones, establecer con cierta fiabilidad la posibilidad de no precisar trasplante.

Son factores a valorar diferentes circunstancias: previsión de espera (según número de donantes anual, accesibilidad a donantes adultos mediante técnicas de *split*, trasplante reducido o segmentario, posibilidad de donante vivo) y número de receptores en lista. Si la lista de espera es numerosa, será necesario establecer prioridades, mediante criterios objetivos de gravedad, como índice PELD, ect.^(2,3).

Diferentes tipos de hepatopatía pueden ser susceptibles de trasplante hepático: la insuficiencia hepática aguda, hepatopatía crónica, enfermedad metabólica (déficit enzimático) y tumores hepáticos (Fig. 1).

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

El pronóstico dependerá de la etiología, debido a que en algunos casos se dispone de un tratamiento médico eficaz como la galactosemia, tirosinemia tipo I, setas, paracetamol. En la hepatitis viral la supervivencia espontánea en niños occidentales (80% de casos noA-noG) es del 43% en VHA, 16% en VHB y 9% en noA-noG. En niños mayores la sospecha de hepatitis fulminante: nivel inicial muy elevado de transaminasas en rápida disminución, coagulopatía con APP < 30-40%, con rápida progresión e inicio de encefalopatía no permite dilación. En la enfermedad de Wilson, cuando debuta como hepatitis fulminante, es excepcional la supervivencia sin trasplante; es útil, como indicador de riesgo de mortalidad, el índice de Nazer o un *score* que incluye valores de AST, bilirrubina, albúmina, INR y leucocitos. Una puntuación mayor de 11 indicaría el trasplante⁽⁷⁾. En la hepatitis autoinmune, la mayoría de los casos fulminantes, suceden en niños menores de 2 años con anti LKM positivos. El tiempo de observación con tratamiento, antes de indicar el trasplante, depende de la situación clínica y bioquímica. Si el fallo se produce por sobredosis de paracetamol, la posibilidad de supervivencia es del 75% en niños (tras tratamiento con acetilcisteína). La indicación de trasplante se establece si el pH es menor de 7,30, o si existe encefalopatía grado III-IV con INR > 7 y creatinina > 300 $\mu\text{mol/L}$ ⁽¹⁾.

Como criterios de trasplante en fallo hepático agudo⁽⁷⁾, nuestro grupo utiliza prácticamente los mismos del *King's College*^(8,9): INR mayor de 7, o tres de los siguientes:

- Edad < 10 años o > 40 años
- Etiología: hepatitis noA-E, hepatitis “viral” sin agente identificado, hepatitis por halotano, reacción idiosincrásica a drogas.
- Duración de la ictericia hasta la aparición de encefalopatía > de 7 días, INR > 3,5, bilirrubina > 300 $\mu\text{mol/L}$ (> 15 mg/dL)⁽⁶⁾.

Si la etiología es desconocida, son criterios desfavorables los siguientes: edad menor de 2 años, leucocitosis (> 9 x 10⁹/L), alteración máxima de bilirrubina > 235 $\mu\text{mol/L}$, INR \geq 4. La encefalopatía no se asoció a peor pronóstico, pero los grados I-II tuvieron un 44% de mortalidad comparado con el 78% en los grados III-IV (datos del *King's College*). El pronóstico de supervivencia depende del reconocimiento precoz de la insuficiencia hepática, sus características y, el envío rápido a un centro de trasplante. El riesgo es mayor en menores de tres años y en la mitad de los casos no se encuentra causa conocida⁽⁵⁾. Es obligado excluir enfermedades que al

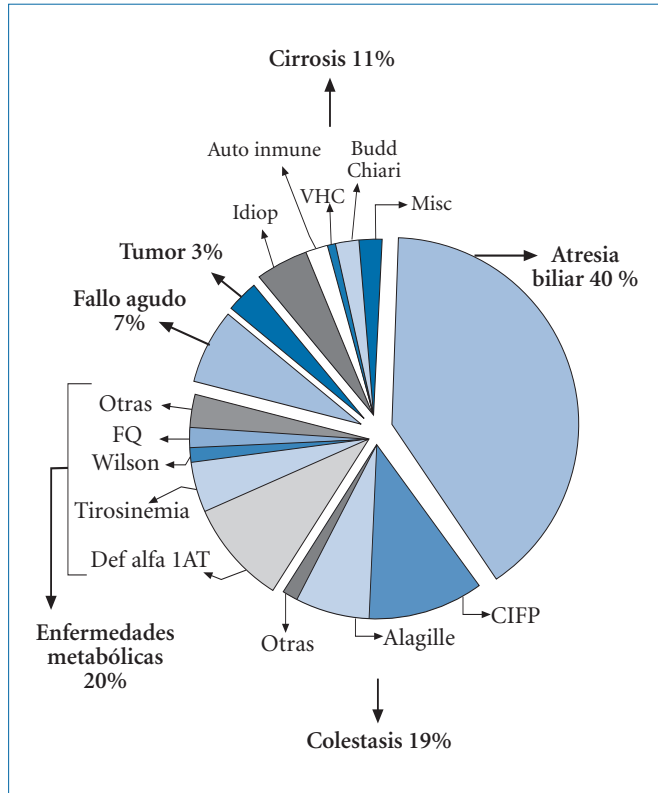


FIGURA 1. Motivos del trasplante.

ser sistémicas, puedan contraindicar el trasplante, como enfermedad mitocondrial, eritrofagocitosis familiar, infiltración neoplásica, etc.

Una vez descartado que la causa sea susceptible de tratamiento eficaz, la persistencia de afectación grave o progresiva indica el trasplante. Debe sin embargo tenerse en cuenta:

1. Que un cuadro grave de afectación hepática aguda es teóricamente capaz de resolverse espontáneamente con regeneración, pero si existe encefalopatía grado III, virus desconocido o no tratamiento etiológico, el riesgo de fallecimiento es alto y supera el riesgo de mortalidad del trasplante.
2. No existen indicadores totalmente fiables de pronóstico de supervivencia.
3. Las técnicas de soporte (MARS...) permiten un apoyo al paciente, pero las complicaciones (sangrado por trombopenia, embolia, trastornos hemodinámicos, etc.) hacen que su uso no modifique la supervivencia.
4. Muchos niños tienen contraindicación por sepsis o fallo multiorgánico; 50% en edad < 1 año, Francia, 1986-2000; 27% en todas las edades, Reino Unido, 1991-2000.

Dificultades añadidas para la decisión podrían ser:

1. La aplasia de médula ósea con anemia y/o trombopenia, asociada a hepatitis "viral", puede contraindicar el trasplante o ser necesario un trasplante de médula ósea posttrasplante hepático si no hay respuesta al tratamiento médico (corticoides, inmunoglobulina, ciclosporina).
2. La coagulopatía por insuficiencia hepática y por consumo: dímero D elevado, trombopenia, hipofibrinogene-

mia; debido a infección bacteriana, síndrome hemofagocítico/linfoma o necrosis hepática. Mejora rápidamente al extraer el órgano en el trasplante.

3. Pancreatitis: por virus o drogas (carbameceptina, valproato).

HEPATOPATÍA CRÓNICA

Atresia biliar^(3,7,10,11)

La realización de una derivación bilio-digestiva antes de los dos meses de edad intenta solucionar la obstrucción biliar extrahepática; un tercio (35%) consigue buena calidad de vida y supervivencia a los 10 años.

Si, a pesar de la derivación, persiste la ictericia, la supervivencia es similar a la evolución natural de la enfermedad. Si con la intervención no hay restablecimiento de flujo biliar, la historia natural es el desarrollo de malnutrición, ascitis, hipoalbuminemia, sangrado y encefalopatía, con fallecimiento precoz. La porta involuciona y presenta flujo disminuido o hepatofugal. Estos niños deben trasplantarse a partir del cuarto-sexto mes de edad, aunque en el momento de la inclusión no hayan presentado complicaciones graves.

Los pacientes anictéricos post-derivación presentan signos de hipertensión portal y algunos, complicaciones precoces que indicarían el trasplante en un 30% de ellos en los primeros cinco años de vida. Más tardíamente, el trasplante se indica cuando aparecen complicaciones, como el sangrado digestivo, que puede coincidir con signos de insuficiencia hepática (colinesterasa baja).

Menos de un 5% de los casos de atresia biliar con larga supervivencia pueden desarrollar hipoxemia, por vasodilatación arteriolar pulmonar y/o shunts arteriovenosos intrapulmonares. Los que llegan a los 15 años sin complicaciones suelen ser formas de atresia proximal o distal, siendo excepcional en la atresia de toda la vía. Algunos alcanzan la edad adulta sin trasplante.

La mortalidad deriva básicamente del grupo de niños que no restablece flujo tras la intervención: En este grupo un 50% fallecen: 23% en lista de espera, un 9% por cardiopatía asociada y un 18% por complicaciones postrasplante. Por ello la indicación de trasplante debe ser precoz y la espera, corta (valorar trasplante de donante vivo).

Síndrome de Alagille^(7,12-14)

El pronóstico depende de la edad de comienzo de los síntomas de la hepatopatía, las lesiones cardíacas o renales asociadas y las complicaciones cerebrales hemorrágicas, independiente de la coagulopatía. Si existe colestasis neonatal, puede persistir colestasis crónica. Un 23% quedan anictéricos, como media a los 2,5 años, pero el 77% persisten con ictericia. Un 85% muestran prurito rebelde al tratamiento desde lactante. La hipercolesterolemia es habitual, con xantomas asociados a cifras > 500 mg/dL en el 30% de pacientes. Para la mayoría de los niños la calidad de vida es mala, aunque la mortalidad por insuficiencia hepática o hipertensión portal sea baja.

El trasplante se indica cuando el tratamiento médico no es eficaz, para mantener una calidad de vida aceptable. Sue-

le ser a partir de los tres años. En nuestra experiencia, la supervivencia actuarial del síndrome de Alagille, que se manifiesta con ictericia neonatal, es de un 80% a los 2 años, 60% a los 5 años, 36% a los 10 años y 20% a los 18 años. En los pacientes sin ictericia neonatal (10-20% de casos), un 50% tienen ictericia continua o intermitente y el 77% presentan prurito. Tras el trasplante es común una gran mejoría en el carácter, atención y capacidad intelectual. Se han descrito una mayor tasa de trombosis arterial postrasplante y complicaciones hemorrágicas.

Estratégicamente puede tomarse la decisión del trasplante poco antes de la edad escolar. El 80% de los niños trasplantados sobreviven a largo plazo, con un buen crecimiento. Las lesiones previas de xantomas dejan cicatrices fibrosas planas.

Colestasis intrahepáticas hereditarias^(1,15)

Defecto de FIC-1 (mutaciones en ATP8B1)

La expresión clínica es la de una colestasis intrahepática progresiva fatal (CIFP) o de una colestasis intermitente (colestasis benigna recurrente). Hay cuadros clínicos de superposición entre ambos fenotipos. Los síntomas se inician en periodo neonatal o lactantes pequeños con ictericia seguida de prurito grave; analíticamente tienen poca alteración o normalidad de las transaminasas, con GGT y colesterol normales. Los ácidos biliares séricos están elevados. El estudio genético objetiva mutaciones, en homocigosis o heterocigosis compuesta, del gen ATP8B1 situado en el cromosoma 18.

En estos pacientes hay bajo riesgo de insuficiencia o hipertensión portal antes de los 10 años. El trasplante se indica como tratamiento de los síntomas colestáticos intolerables. Con ello se resuelve la colestasis, pero no el crecimiento y es posible la aparición de diarrea crónica, rebelde al tratamiento, atribuida a la exposición del intestino a sales biliares que no maneja de forma adecuada, posiblemente por defecto de FIC intestinal. Además, el hígado implantado suele presentar una disfunción crónica, no progresiva, con esteatosis; ocasionalmente, pancreatitis aguda. Algunos pacientes con colestasis benigna recurrente se han trasplantado por padecer brotes frecuentes y/o prolongados o evolucionar a colestasis mantenida. Las características clínicas en los brotes son: prurito intenso, ictericia y GGT normal; la biopsia no muestra evolución a cirrosis.

Defecto de BSEP (mutación ABCB11)

Clínicamente es una CIFP, con inicio neonatal o en el lactante pequeño. La proteína BSEP es el transportador canalicular de sales biliares; su falta de función ocasiona retención intrahepatocitaria de ácidos biliares, tóxicos para la célula. La colestasis cursa con GGT y colesterol normales, ictericia y, posteriormente, prurito grave. La cifra de transaminasas es muy alta, con frecuencia AST es mayor que ALT. La cifra de α -fetoproteína es alta. En la biopsia hay colestasis y la mayoría (80%) tienen hepatocitos multinucleados y no se evidencia BSEP mediante inmunohistoquímica. El estudio del gen ABCB11, en el cromosoma 2, objetiva mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta.

Teóricamente el ácido ursodeoxicólico precisa BSEP para su excreción biliar, por lo que no debería ser eficaz, sin embargo suele emplearse. Los síntomas de insuficiencia aparecen bruscamente, con coagulopatía y ascitis, a partir de los tres años de edad. El trasplante debe indicarse si la colestasis causa complicaciones (óseas o retraso de talla) o síntomas intolerables. Todos los pacientes de nuestra serie precisaron trasplante antes de los 14 años, preferentemente a edades entre 3-6 años. Hemos observado en algunos niños episodios de disfunción del injerto, resueltos con inmunosupresión, que recuerdan la enfermedad original en sus características histológicas y funcionales y que se acompañan de anticuerpos anti-canalículos biliares.

Defecto de MDR3 (mutación en ABCB4)

La expresión clínica es polimorfa: colestasis neonatal transitoria, hepatopatía crónica de inicio neonatal (rara), cirrosis, litiasis biliar, colestasis por anticonceptivos o en el embarazo. El MDR3 es el transportador canalicular de los fosfolípidos. Su defecto ocasiona un trastorno en la suspensión micelar de colesterol-fosfolípido-ácido biliar, que produce una cristalización de colesterol y daño canalicular por ácidos biliares.

El espectro de los síntomas se atribuye a la diferente actividad residual de MDR3 según el tipo de mutación. Puede existir colestasis neonatal con GGT elevada y lesiones histológicas con proliferación ductal, con posible necesidad de laparotomía para diferenciar de la atresia biliar, cirrosis o hepatopatía crónica. No es frecuente el prurito, la cifra de transaminasas es alta, con GGT muy elevada y colesterol normal.

Mediante inmunohistoquímica hepática, el 66% tienen ausencia de tinción de MDR3 y el 22%, una tinción débil. Con el estudio de mutaciones del gen ABCB4, en el cromosoma 7, puede identificarse correctamente al 11%, que muestra una expresión histoquímica normal.

El tratamiento con ácido ursodeoxicólico (30 mg/kg/día) puede ser muy eficaz, revertir la disfunción y evitar la progresión de la enfermedad en un 30% de los pacientes, probablemente los de mayor actividad residual de MDR3. Los niños que no responden, evolucionan con hepatoesplenomegalia y progresión a cirrosis con insuficiencia e hipertensión portal y el trasplante es la opción terapéutica para la hepatopatía avanzada.

Deficiencia de α 1-antitripsina (α 1AT)^(1,16)

Las mutaciones en el gen condicionan la síntesis de α 1AT anómala. El diagnóstico se establece por la detección de α 1AT retenida en los hepatocitos, mediante inmunohistoquímica en lactantes, o amilasa-PAS, la cuantificación sérica de α 1AT es baja y el genotipo PiZZ o PiSZ. Los genotipos PiMZ o PiMS no se asocian a enfermedad hepática.

El pronóstico depende de los síntomas iniciales, con ictericia neonatal (70% casos) o sin ictericia neonatal (30% casos). En estos últimos, es poco frecuente la descompensación hepática antes de los 18 años. Cuando cursa con ictericia neonatal, generalmente el 70% de todos los casos, la evolución es grave antes de los 18 años. El trasplante debe indicarse cuando hay datos bioquímicos sugerentes de insuficiencia hepática (disminución de colinesterasa y APP) que,

generalmente, aparecen antes de las complicaciones clínicas de hemorragias o ascitis. Pocos niños (10%) precisarán trasplante antes de los 5 años de edad. Sin embargo el 60% lo necesitan entre los 5 y 15 años. La ausencia de esplenomegalia es un buen indicador de supervivencia sin necesidad de trasplante (90% a los 15 años).

Cirrosis

La indicación de trasplante se establece por los signos analíticos de insuficiencia hepática con complicaciones, como la ascitis o el sangrado.

Hepatitis B

Menos del 3% de niños desarrollan cirrosis por hepatitis crónica B. Si existe replicación viral elevada: HBeAg+ y/o DNA-VHB > 10⁵ copias/mL, debe probarse tratamiento médico con lamivudina (3 mg/kg/día, máximo, 100 mg) y/o adefovir (10 mg/día), pues es posible la estabilización o mejoría de la hepatopatía. Si ésta no se produce, por lo menos, se logra disminuir el riesgo de reinfección del injerto postrasplante.

Hepatitis C

Menos del 1% de niños desarrollarán cirrosis. El trasplante conlleva reinfección del injerto en el 98% de los casos, sin embargo, esta circunstancia no contraindica el trasplante, al proporcionar una buena calidad de vida y una supervivencia larga.

Hepatitis autoinmune

El trasplante es necesario en el 25% de niños que inicialmente presentan signos de hepatopatía crónica grave. Si hay datos de cirrosis descompensada, con pocos signos de inflamación (transaminasas bajas), la indicación de trasplante debe ser precoz, tras un tiempo corto de observación con inmunosupresión. La hepatitis con test de Coombs positivo puede responder a la inmunosupresión en el 60%; si no hay respuesta, la realización de trasplante va seguida de recidiva en el injerto, por lo que se considera contraindicado.

Colangitis esclerosante primaria

En la forma aislada o ligada a enfermedad inflamatoria intestinal u otras enfermedades autoinmunes, el trasplante se indica si existe prurito refractario, bilirrubina > 10 mg/dL o complicaciones que incluyen infección biliar recidivante o sangrado por hipertensión portal. Debe excluirse si existe una estenosis biliar tratable o un colangiocarcinoma. La necesidad de trasplante es del 50% a los 7 años del diagnóstico. Puede recidivar la colangitis en el postrasplante.

Síndrome de Budd-Chiari

Este síndrome es raro en niños; puede deberse a diferentes causas: síndromes mielodisplásicos, defectos congénitos en la proteína C, proteína S, antitrombina III, factor V de Leyden, anticoagulante lúpico, protrombina con mutación G20210A, CDG. Es necesario descartar obstrucción/estenosis tratable mediante cirugía o angioplastia y enfermedad cardia-

ca inadvertida, como la pericarditis constrictiva. Se recomienda administrar dicumarínicos para evitar la progresión de la trombosis. La hepatopatía descompensada indica el trasplante, que sólo estaría contraindicado por tumor o cardiopatía.

HEPATOPATÍA METABÓLICA

Tirosinemia I^(1,17,18)

Desde 1992 hay tratamiento disponible: NTBC 1 mg/kg/día dosis inicial, ajustando dosis según nivel y resultados y asociando restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta a 50 mg/kg de ambas en lactantes, y 900 mg/día de fenilalanina y tirosina en niños mayores. Con ello, la enfermedad mejora y disminuye el riesgo de hepatocarcinoma. Antes de realizar trasplante debe esperarse de 2 a 6 semanas con NTBC y dieta, indicando éste si no se lograra la mejoría.

Enfermedad de Wilson

El trasplante es necesario, en un contexto clínico "agudo" de fallo hepático con hemólisis (histológicamente son cirrosis con necrosis hepatocitaria).

Fibrosis quística

Un 5% de estos pacientes desarrollan cirrosis. El trasplante está indicado si hay hipertensión portal grave con sangrado, alteración protrombínica o malnutrición.

Para la indicación se puede utilizar la siguiente escala de puntuación: a) hipertensión portal con esplenomegalia y varices (4 puntos); ascitis (6 puntos), hemorragia (10 puntos), leucopenia < 4.000 (2 puntos), trombopenia < 100.000 (2 puntos); b) función hepatocelular: tiempo de protrombina > 19 segundos (2 puntos); c) nutrición: índice de masa corporal < 16 (2 puntos). Existiendo indicación si existen más de 10 puntos. Los inmunosupresores, en el post trasplante, pueden precipitar la diabetes.

Defecto de lipasa ácida lisosomal

En las formas de defecto parcial, de manifestación hepática exclusiva, el trasplante está indicado en la hepatopatía descompensada, resultando curativo a largo plazo, sin signos de recidiva en el injerto ni afectación cardíaca.

Enfermedades por depósito de glucógeno

En la glucogenosis tipo I el trasplante hepático es controlado; evitaría la evolución final de múltiples órganos, pero debería indicarse en las fases anteriores de enfermedad, cuando el niño realiza una vida muy cercana a la normalidad. La trombopatía es una limitación para cualquier cirugía. El trasplante está indicado si existen adenomas múltiples, ya que un 10% de los casos evolucionan a hepatocarcinoma o si existe confirmación de hepatocarcinoma, sin embargo existe el inconveniente del posible compromiso renal/cardíaco. En la glucogenosis tipo Ib, la neutropenia y el déficit funcional de los neutrófilos no se resuelven después del trasplante.

Las glucogenosis III y IV son susceptibles de trasplante hepático, si no hay contraindicación clínica, derivada de la afectación muscular o cardíaca, cuando se plantea la indicación.

Crigler-Najjar^(20,21)

El defecto total o parcial de UDP-glucuroniltransferasa ocasiona hiperbilirrubinemia indirecta con alto riesgo de encefalopatía bilirrubínica, que origina ataxia, sordera, crisis, alteración visual, defecto intelectual y parálisis espástica. En 57 pacientes, con edades comprendidas entre 0 y 23 años, recopilados en un estudio multicéntrico, el 26% tenían daño cerebral. El objetivo es mantener la bilirrubina menor de 17,5 mg/dL (< 350 μmol/L). El riesgo de encefalopatía bilirrubínica existe a cualquier edad. Por eso la decisión de trasplante es inconcreta y depende de la eficacia del tratamiento médico, aunque podría aplicarse desde los primeros meses de vida, antes de que exista lesión cerebral. Podría también realizarse trasplante de hepatocitos, que disminuye la bilirrubina a cifras sin riesgo neurológico.

Jarabe de arce clásico

Hay un acúmulo de aminoácidos ramificados, con efecto neurotóxico, y de sus alfacetoácidos, con detección de alioleucina y actividad menor del 2% de la enzima (complejo alfacetoácido dehidrogenasa) en fibroblastos. Ocurren síntomas de letargia y coma en la primera semana de la vida. A pesar de la dieta restringida en aminoácidos ramificados tienen descompensaciones y retraso psicomotor con imagen cerebral de hipomielinización difusa y atrofia cortical. El trasplante hepático permite la normalidad metabólica sin dieta y restablece la mielinización, con recuperación psicomotriz. La indicación de trasplante debe ser precoz en todos los casos, pero sin garantía de recuperación psicomotriz completa.

Déficit de ornitín transcarbamilasa (OTC)⁽²²⁾

El 66% son varones, con afectación en la primera semana de vida en el 50%, con mortalidad o secuelas graves, y el otro 50% (con actividad residual de OTC del 1 al 60%) a otras edades; la mitad fallece en el primer episodio hiperamoniémico, el resto generalmente se controlan bien, aunque un tercio tiene secuelas. En mujeres heterocigotas la presentación es tardía y solamente el 18% sobreviven con normalidad neurológica (Hospital Necker Enfants Malades, Francia). Con este pronóstico, el tratamiento con trasplante, es una buena opción antes de que ocurra daño neurológico, especialmente en niñas.

Hiperoxaluria primaria⁽²³⁾ (defecto de alanina: glioxilato transferasa peroxisomal)

El defecto hepático causa aumento de oxalato derivado de glioxilato y su eliminación en la orina origina nefrocalcinosis, litiasis y, finalmente, insuficiencia renal. A partir del comienzo de la insuficiencia renal, con filtrado glomerular menor de 40 mL/min, aumenta el nivel de oxalato en sangre, que se deposita en hueso y corazón. El tratamiento es el trasplante hepático aislado antes de que exista lesión renal, o el trasplante hepático y renal combinados, si el paciente tiene insuficiencia renal. No son válidos el trasplante auxiliar ni el trasplante de hepatocitos.

TUMORES HEPÁTICOS

La indicación de trasplante vendrá definida por el tamaño, extensión tumoral y la no resecabilidad⁽²⁴⁾.

Hepatoblastoma⁽²⁵⁻²⁷⁾

La necesidad de trasplante se estima entre un 8-10%. La experiencia mundial, que recoge a 147 niños trasplantados, con edad media de 26 meses, describe una tasa de supervivencia global que se sitúa por encima del 80%. El mejor factor pronóstico predictivo postrasplante es el grado de respuesta a la quimioterapia pretrasplante, con reducción del tamaño tumoral y descenso de alfa-fetoproteína, con supervivencias publicadas de hasta el 100% en los casos con respuesta. Para otros factores predictivos (multifocalidad tumoral o invasión vascular macroscópica), no existe consenso en las series publicadas. La presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico no contraindica el trasplante, si éstas desaparecen tras la quimioterapia, ya que la supervivencia oscila entre un 58-80% tras el mismo.

El trasplante hepático estaría indicado en:

1. Tumores multifocales que afecten a los cuatro sectores hepáticos al diagnóstico.
2. Tumores grandes, únicos, con afectación de los cuatro sectores hepáticos, salvo que se compruebe tras la quimioterapia un claro descenso de su volumen, con liberación de un segmento hepático.
3. Lesiones unifocales de extensión menor, pero localizadas centralmente, con afectación de las estructuras principales del hilio hepático o las tres venas suprahepáticas o vena cava inferior en el momento del diagnóstico, ya que no es probable que la quimioterapia preoperatoria pueda tener efecto sobre estas localizaciones.

Indicaciones menos precisas:

1. Tumores que, tras la quimioterapia, siguen invadiendo microscópicamente las estructuras vasculares (porta, suprahepáticas, cava inferior), debido a que éstas son susceptibles de ser resecaadas completamente durante el trasplante.
2. El trasplante planteado como “rescate” tras recidiva tumoral intrahepática después de la hepatectomía inicial, o cuando esta resección fue incompleta, dejando tumor residual.
3. Pacientes con metástasis pulmonares al diagnóstico, pero que desaparecen tras la quimioterapia o mediante resección quirúrgica.

La contraindicación absoluta del trasplante vendría definida por la persistencia de enfermedad extrahepática tras la quimioterapia no susceptible de resección quirúrgica.

Hepatocarcinoma⁽²⁶⁾

La experiencia es muy limitada, debido a su escasa incidencia (0,5-1 caso/millón de habitantes). En adultos, por el contrario, representa el quinto tumor más frecuente (500.000 casos nuevos al año). Los desalentadores resultados iniciales con el trasplante en adultos, con supervivencia inferior al 40% a los cinco años y con una tasa de recidiva del 50%, estaban relacionados con mala selección de los receptores. Modificada esta situación y aplicando los criterios de Milán: tumores únicos menores de 5 cm o hasta 3 tumores menores de 3 cm, los resultados han mejorado sensiblemente hasta lograr una supervivencia aproximada del 70% a los 5 años y con recidivas inferiores al 15%.

Factores de riesgo para la recidiva serían la presencia de invasión vascular y de lesiones satélite. La mayor serie de niños (19 casos) demuestra una supervivencia libre de recurrencia al año y a los 5 años del trasplante del 79 y 63%, respectivamente, e identifica como factores de riesgo para la recaída, la presencia de invasión vascular, metástasis a distancia, afectación ganglionar y tamaño tumoral.

Hemangioendotelioma hepático multifocal infantil^(28,29)

La experiencia en trasplante es muy reducida. La indicación es difícil y cuestionada porque un elevado porcentaje de casos son tumores que van a regresar de manera espontánea, a partir del primer año de vida; de ahí que la indicación se plantearía sólo en situación de riesgo vital. Además, a veces no es fácil identificar, antes del trasplante, formas tumorales de hemangioendotelioma (serían tipo II) con un componente sarcomatoso o incluso angiosarcomas con un riesgo elevado de recidiva posterior, que contraindicarían el trasplante. Por ello, la experiencia se reduce a casos aislados, con buenos resultados tras el trasplante, salvo aquellos tumores con un componente sarcomatoso inadvertido en el tumor original, que presentan una tasa de recidiva elevada.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las complicaciones precoces, suelen estar relacionadas con la propia intervención quirúrgica. Así, el clampaje de la cava inferior puede producir disfunción renal e hipertensión y la manipulación diafragmática y rotura linfática pueden ocasionar derrame pleural del lado derecho y paresia diafragmática. La hemorragia postoperatoria, favorecida por la situación pretrasplante de hipertensión portal y/o coagulopatía, es frecuente, sobre todo en injerto reducido o segmentario. Pueden existir alteraciones metabólicas: hiperglucemia, alcalosis metabólica por citratos de los hemoderivados y su metabolización a bicarbonato e hipopotasemia, si el injerto funciona adecuadamente lo cual es debido a la captación de potasio por los hepatocitos al iniciar su función. En el postoperatorio inmediato, existe elevación de transaminasas y bilirrubina, junto con un mayor o menor grado de coagulopatía, que se normalizan si el injerto funciona adecuadamente, a lo largo de la primera semana postrasplante.

Lesión de preservación

Se produce durante el período de extracción e implante del hígado donante debida a la falta de flujo sanguíneo. Es la lesión de isquemia fría. Puede agravarse tras el restablecimiento de la circulación sanguínea, cuando el hígado se implanta en el receptor, ocasionando la lesión de reperfusión. Son factores de riesgo la insuficiencia renal previa del receptor y la administración masiva de hemoderivados durante la intervención. Otros agravantes estarían relacionados con las alteraciones metabólicas que, en mayor o menor grado, ocurren durante el trasplante; se inician al final de la fase de disección, aumentan tras la reperfusión (aumento de lactato, citrato, hiperpotasemia, radicales libres de oxígeno, etc.) y serán mayores cuanto peor sea la situación del receptor, ya que estas sustancias van a ser metabolizadas posteriormente por el nuevo

hígado. Influirá también la cirugía realizada y los problemas técnicos intraoperatorios. Un daño de preservación grave puede ser causa de un fallo primario del injerto.

Fallo primario del injerto

Complicación muy grave, caracterizada por una insuficiencia hepática irreversible desde el momento del implante. Ocurre en las primeras 48 horas postrasplante, en un porcentaje que oscila entre un 2 y un 10%, según diferentes series. El paciente fallece si no se realiza un retrasplante. Un daño de preservación grave puede condicionar esta situación.

En ocasiones, el hígado en el postoperatorio inmediato puede funcionar mal, existiendo una insuficiencia hepática grave inicial, pero el injerto progresivamente consigue mantener una funcionalidad suficiente. Correspondería esta situación a lo que denominamos función inicial del injerto perzosa o pobre. Esta situación es menos grave que la anterior, ya que puede existir un margen de una semana o más antes de claudicar totalmente el hígado y precisar un retrasplante, o bien conseguir una regeneración suficiente para evitarlo, aunque posteriormente persistan secuelas en el injerto. El fallo primario constituye una causa importante de retrasplante (10-30%), con una mortalidad elevada (5-30%, tras el retrasplante).

Clínicamente existe inestabilidad hemodinámica, oliguria, ictericia, y coagulopatía. No hay producción de bilis o ésta es escasa y de mala calidad. Puede existir encefalopatía. La cifra de transaminasas es elevada (por encima de 3.000-4.000 UI/L), lo mismo que la hiperbilirrubinemia y la actividad de protrombina desciende (< 20%), además de acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiperamonemia. Histológicamente se observa una necrosis isquémica, localizada en zonas subcapsulares, con zonas de infartos hemorrágicos y microesteatosis. Más tardíamente aparece proliferación de conductos biliares, colestasis y colangitis, que semejan obstrucción biliar y/o infección. Se debe descartar trombosis arterial o portal. El tratamiento es el de soporte y perfusión continua de prostaglandina E1, o análogos (0,3-0,8 mg/kg/h), ya que se le atribuye capacidad para mejorar la microcirculación hepática y la lesión endotelial existente. Si no hay respuesta en 24-48 horas y persiste deterioro clínico y bioquímico, debe indicarse el retrasplante como urgencia 0.

Rechazo^(1,7,30-33)

El rechazo es la complicación más frecuente del injerto. Mediado por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el injerto. El reconocimiento de esos antígenos pone en marcha la liberación de interleucina 1 (IL-1) e interleucina 2 (IL-2), con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8, desencadenándose la producción de citoquinas que estimulan el reclutamiento de linfocitos hacia el espacio porta y modulan la expresión de moléculas de adherencia. Un correcto tratamiento inmunosupresor es fundamental para la supervivencia del injerto y del paciente. Según el momento de aparición y las características clínicas e histológicas, el rechazo puede ser:

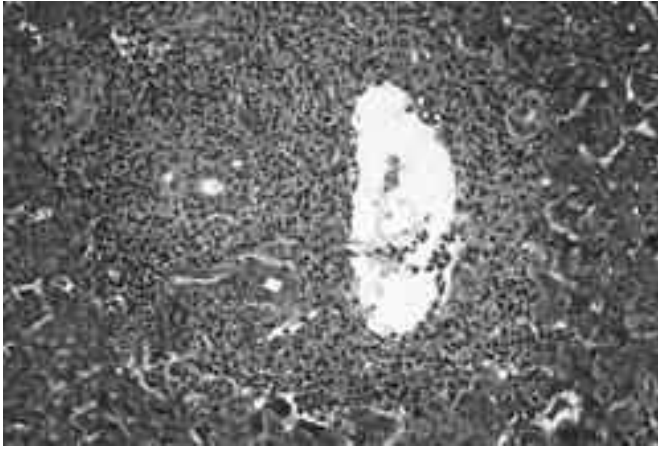


FIGURA 2. Rechazo agudo o celular.

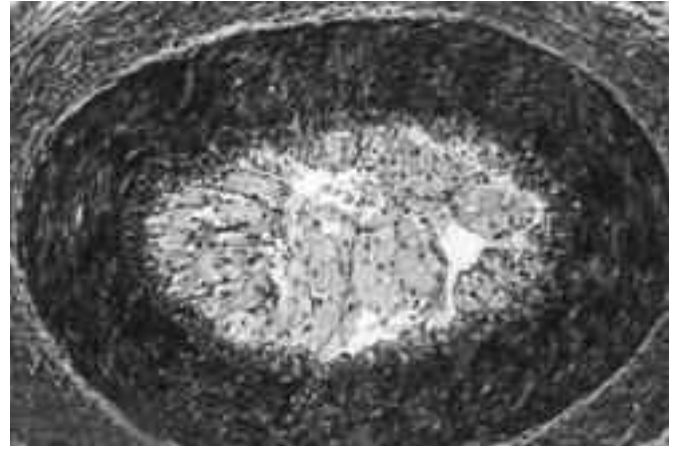


FIGURA 3. Rechazo crónico (ductopenia, arteriopatía obliterativa).

- a. **Hiperagudo.** Es excepcional en el trasplante hepático. Existe mayor riesgo de que ocurra en el receptor trasplantado con injerto ABO incompatible, y se produce por una reacción mediada por anticuerpos citotóxicos preformados. Clínicamente se manifiesta con insuficiencia hepática grave. Histológicamente se observa una vasculitis necrotizante, con oclusión vascular y necrosis hepática masiva. El único tratamiento es el retrasplante.
- b. **Agudo o celular.** Se involucran varios factores de riesgo: infección por citomegalovirus y factores inmunológicos que no se han podido confirmar. Si puede tener importancia la enfermedad de base que indicó el trasplante, ya que se ha descrito mayor riesgo en trasplantados por insuficiencia hepática aguda grave, enfermedad autoinmune o rechazo crónico. Afecta a un 40-60% de los niños. Aparece, en la mayoría de los casos, durante el primer mes postrasplante, con mayor incidencia entre el 7° y 21° días, aunque puede aparecer en cualquier momento de la evolución, sobre todo en relación con abandono de la inmunosupresión.

La clínica es variable; los niños pueden estar asintomáticos o presentar fiebre, decaimiento, dolor abdominal, etc. Existe alteración bioquímica, con elevación de las transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina, leucocitosis y eosinofilia. El diagnóstico es histológico (Fig.2) y demuestra reacción inflamatoria de los espacios porta, incluyendo linfocitos blásticos, polinucleares y eosinófilos, con cambios inflamatorios y displásicos en el epitelio de los conductos biliares e inflamación subendotelial de las ramas venosas portales y/o centrolobulillares. La gravedad histológica de rechazo se gradúa actualmente siguiendo el esquema de Banff, pero la verdadera gravedad del proceso se determina clínicamente, en función de la respuesta terapéutica.

Los progresos en terapia inmunosupresora condicionan que menos de un 4% de los episodios de rechazo, sean refractarios a tratamiento médico. Si el rechazo es leve, sólo se realizará un ajuste de inmunosupresión. En el rechazo agudo moderado o grave, los “bolos” de corticoides son el tratamiento de elección. Además de la inmu-

- nosupresión convencional, se administrará metil prednisolona en dosis de 15-20 mg/kg/día, 3 días, en cuatro dosis, con reciclaje posterior; si no se consigue la remisión, se realizará nuevo control histológico y, si persiste lesión, se considerará un rechazo resistente a esteroides. Se individualizará, entonces la estrategia inmunosupresora; en los pacientes con ciclosporina se realizará su conversión a tacrolimus ya que, si el rechazo es resistente a esteroides, es el mejor tratamiento para evitar la progresión a rechazo crónico. Si el paciente está con tacrolimus, se asociará micofenolato mofetilo o basiliximab. Varios estudios han demostrado la eficacia del tacrolimus en los casos de rechazo corticorresistente, reportándose tasas de éxito de un 89%, por lo que es considerado como el fármaco de elección. Si hay disfunción renal grave, puede considerarse la administración de sirolimus.
- c. **Crónico** (Fig.3)

Se caracteriza histológicamente por la destrucción progresiva de los conductos interlobulares y por la presencia de arteriopatía obliterativa. Clínicamente se manifiesta como un síndrome colestático progresivo. Su incidencia se sitúa entre un 8 y un 20% en la edad pediátrica. La necroinflamación parenquimatosa precede y/o acompaña al rechazo ductopénico. Esta fase hepática anticipa la pérdida de ductos, por lo que su diagnóstico precoz debe hacer modificar la terapia inmunosupresora. Hay elevación de transaminasas y gammaglutamiltranspeptidasa y la ictericia puede ser progresiva con posterior exacerbación de transaminasas e histología de necrosis lobulillar llamativa. La exclusión de patología biliar, viral y vascular, hace probable el diagnóstico de rechazo, aunque la confirmación debe hacerse mediante biopsia. Progresivamente hay destrucción de los conductos biliares interlobulares y arteriopatía obliterativa de las arterias de mediano calibre. Como las arterias hepáticas de mediano calibre están localizadas en el hilio hepático, es muy difícil detectar la arteriopatía obliterativa (< 5% de los casos) en las biopsias convencionales.

El rechazo crónico es un proceso progresivo que evoluciona hacia la pérdida del injerto. Puede ser reversible, siem-

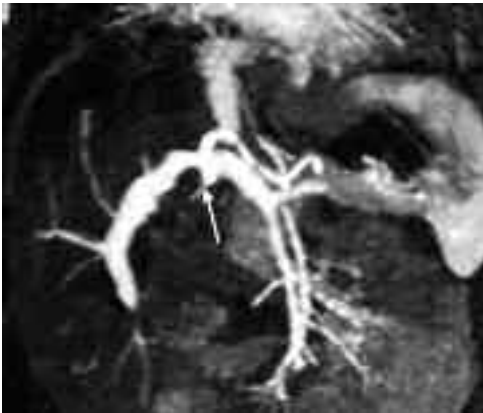


FIGURA 4.
Trombosis
arteria
hepática.

pre que el diagnóstico sea precoz, aunque el tratamiento puede no ser eficaz si en la biopsia hepática hay ausencia de conductos biliares interlobulares.

Si el estado general es bueno y no hay datos de insuficiencia hepática, la actitud será expectante ya que, tras meses de colestasis, puede conseguirse la normalidad del injerto. Si no hay respuesta al tratamiento y la bioquímica empeora, se impone el trasplante. En los pacientes trasplantados, el estudio de la pieza de hepatectomía puede objetivar una destrucción ductal y xantomización en el endotelio arterial, a pesar de que sus biopsias previas fueran inicialmente inespecíficas.

Trombosis de la arteria hepática^(1,34,35) (Fig. 4)

Es una complicación quirúrgica grave. En muchas ocasiones obliga a un trasplante urgente. Su incidencia varía en las distintas series pediátricas entre 5 y 15%. Es más frecuente en niños pequeños con suturas complejas y varias anastomosis o uso de injertos. La trombosis más precoz, y por tanto más grave, se manifiesta como un fallo hepático agudo grave, que obliga a un trasplante urgente en muchos de los casos. Hay formas más tardías y atípicas con una menor gravedad de síntomas hepáticos, que pueden manifestarse por la infección consiguiente con episodios repetidos de bacteriemia, o por alteraciones derivadas de la isquemia en la vía biliar.

Las medidas de prevención se desarrollan desde el intraoperatorio, cuidando la disección y manejo del epitelio vascular arterial, el uso de técnicas de magnificación y la realización por un cirujano experto, evitando si es posible anastomosis complejas e injertos de pequeño calibre. En el postoperatorio hay que mantener al paciente con cifras de hematocrito del 30-33%, no utilizar plasma fresco y factores de coagulación salvo cuando haya sangrado activo o gran riesgo de producirse.

El tratamiento se iniciará con perfusión continua de heparina a 300 UI/kg/día en cuanto cese el sangrado y las cifras de coagulación mejoren y posteriormente antiagregantes, como dipiridamol (1 mg/kg/8 horas), que se prolongarán según el riesgo del paciente.

Deben realizarse controles ecográficos frecuentes para un diagnóstico precoz. Si no se visualiza flujo arterial, la explo-

ración debe completarse mediante angiorresonancia magnética y/o tomografía axial computarizada helicoidal (TAC helicoidal); sólo ocasionalmente será necesario confirmar con arteriografía cuando se decida realizar trombectomía y administración directa de agentes trombolíticos: uroquinasa en bolo a 4.500 UI/kg y posteriormente a 4.000 UI/kg/hora durante 24 horas, con control posterior y continuando el tratamiento con heparina. Los trombolíticos pueden ser eficaces, cuando el diagnóstico de la trombosis es muy precoz y no hay lesiones isquémicas en el parénquima hepático. En la mayoría de los casos de trombosis arterial, sobre todo si es precoz, hace necesario el trasplante. En el estudio de grupos de EE.UU. y Canadá de los años 1995 al 2005, la trombosis arterial supuso el 36,3% de las indicaciones de trasplante, siendo la causa más frecuente de ello.

Estenosis de la arteria hepática (Fig. 5)

Si es precoz, suele reflejar un problema técnico que puede precisar reintervención. A veces, es debida a rechazo o problemas intraoperatorios. El diagnóstico se realiza por ecografía Doppler y sólo excepcionalmente se precisa angiorresonancia o angiografía. Si la estenosis persiste, puede originar isquemia del parénquima y son típicos los problemas de la vía biliar con colangitis de repetición y/o bacteriemia. Si se detecta después de un mes del trasplante, es posible tratarla con angioplastia y dilatación con balón, generalmente, con buenos resultados y escasas complicaciones.

Trombosis y estenosis portal⁽³⁵⁾

Es menos frecuente que la trombosis arterial (2% en nuestra serie). El riesgo aumenta si el paciente es menor de un año o de 10 kg, si tiene un bajo flujo portal o una vena porta de tamaño inferior a 4 mm. Ocurre más frecuentemente en niños con atresia biliar extrahepática, en los que puede existir una hipoplasia con escaso flujo portal o inversión del mismo, o, incluso, una trombosis portal completa pretrasplante. Los estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteínas C y S) pueden, también, favorecer el desarrollo de obstrucciones al flujo venoso.

Si la alteración se produce precozmente, la expresión clínica puede ser grave con signos de insuficiencia hepática y puede ser necesario el trasplante. Si es más tardía, al desarrollar colaterales, el flujo hepático es aceptable, aunque con desarrollo de hipertensión portal prehepática. La trombosis o estenosis suele producirse en la zona de la anastomosis quirúrgica. En algunos pacientes se producen tras la zona de estenosis dilataciones aneurismáticas asintomáticas, pero que tienen riesgo de trombosis en la zona y sólo excepcionalmente de rotura y sangrado. El diagnóstico suele ser por ecografía Doppler, angiorresonancia, TAC y angiografía del tronco mesentérico, técnica imprescindible antes de la cirugía o intentar el uso de fibrinolíticos para evitar la necesidad de un trasplante. Cuando es tardía, puede ser útil la dilatación percutánea con colocación de prótesis en algún caso. En trombosis tardías, si la función hepática es buena, puede plantearse a veces la realización de cirugía derivativa portosistémica.

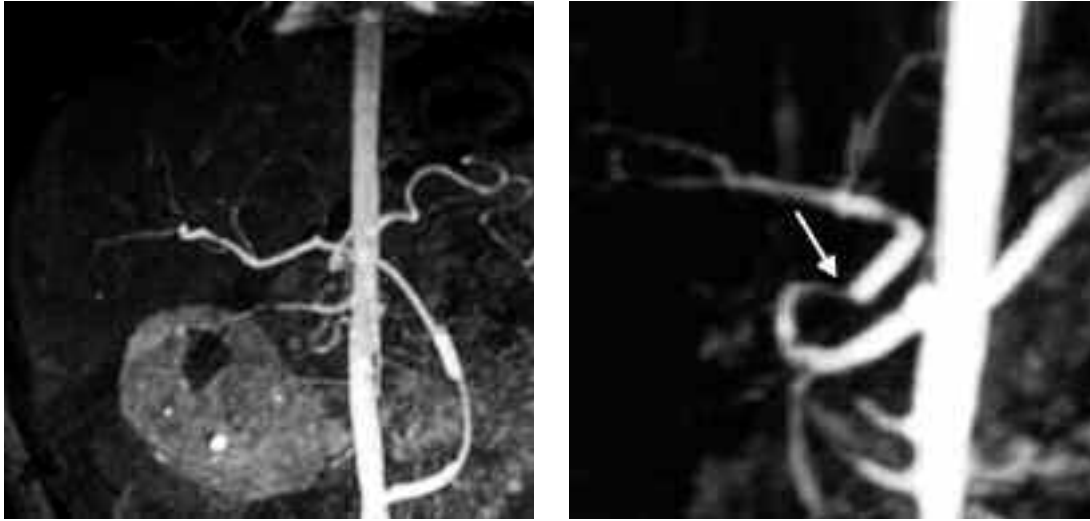


FIGURA 5. Estenosis de la arteria hepática.

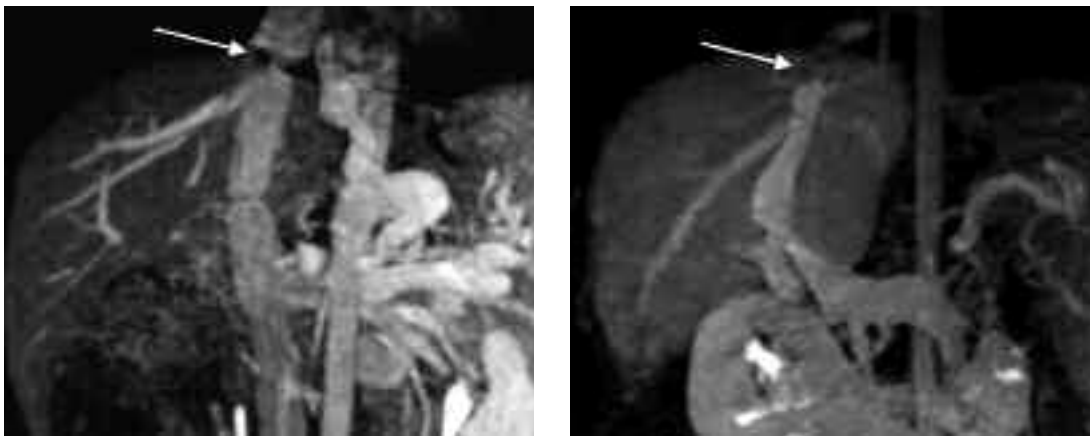


FIGURA 6. Estenosis de la vena cava inferior.

Trombosis y estenosis de vena cava inferior (Fig. 6)

En nuestra experiencia se observa precozmente en el 3,2% de pacientes. Clínicamente, en la afectación de la cava infrahepática hay alteración renal y edemas de miembros inferiores o ascitis, y derrame pleural del lado derecho en la de la cava suprahepática, como datos fundamentales. La estenosis de venas suprahepáticas se observa frecuentemente, cuando se realiza la anastomosis mediante la técnica de preservación de cava (*piggy back*). Otras veces la estrechez se produce por compresión extrínseca o por alteración de la disposición del injerto hepático tras el implante. En los casos de trombosis completa precoz, la expresión clínica puede ser un síndrome de Budd Chiari, con datos de fallo hepático agudo grave con necrosis centrolobulillar masiva y necesidad de retrasplante.

El diagnóstico puede hacerse por ecografía pero, generalmente, es necesario realizar angiorresonancia o incluso cavografía. En los casos de estenosis debe intentarse la angioplastia percutánea con balón y, en ocasiones, la colocación de una prótesis, con buen resultado en muchos casos. Esta técnica tiene peor resultado cuando la causa es una compresión externa por la disposición del injerto, puesto que con frecuencia se reproduce el estrechamiento y son necesarias varias dilataciones.

Complicaciones biliares^(1,36)

Las complicaciones derivadas de la vía biliar son muy frecuentes, tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío, sobre todo con injertos segmentarios y reducidos. En nuestra experiencia la incidencia global de complicaciones biliares es del 23% (del 9,5% para injerto entero y 20% en segmentarios), muy similar a otras series, como Chicago con 38,4%, San Francisco con 25%, Bruselas con 18,7% y Kyoto con 18,2%. La realización de trasplantes de donante vivo relacionado y donante *split* conllevan un mayor número de complicaciones de la vía biliar y son responsables de un elevado número de reintervenciones. En nuestros pacientes con injerto de donante vivo la probabilidad acumulada de desarrollar complicaciones biliares en algún momento es del 50%.

Fístula, fuga biliar y biloma (Figs. 7 y 8)

Se producen, sobre todo, en fases tempranas del postoperatorio y generalmente en relación con problemas arteriales, puesto que su vascularización depende de la arteria hepática. Generalmente, las fístulas se localizan en la anastomosis, mientras que las fugas biliares se originan por injertos reducidos en cuya superficie de corte se produce salida de bilis o cuando existe algún conducto biliar accesorio. Los bilomas se deben al acúmulo de bilis en la cavidad abdominal y favo-

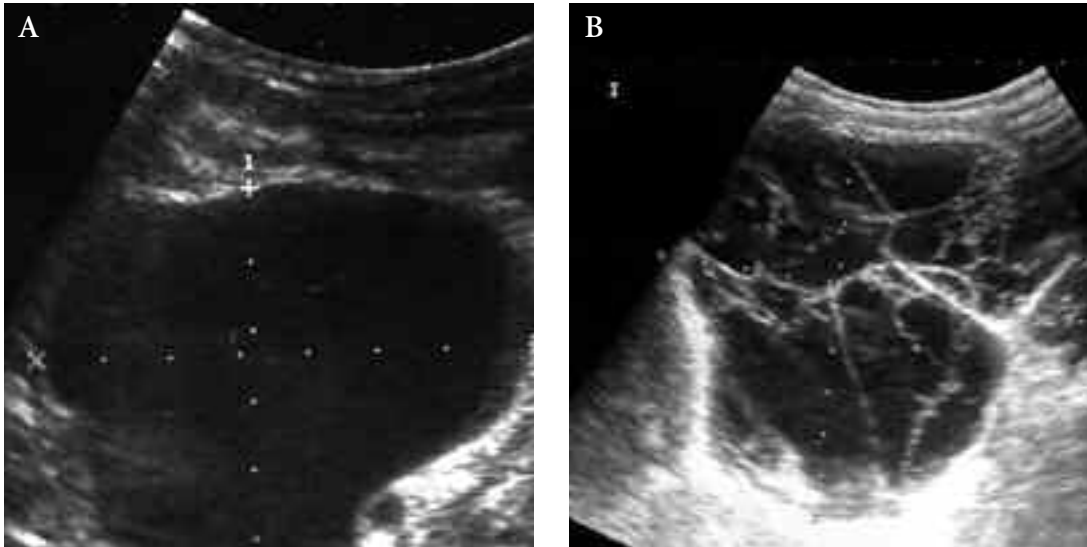


FIGURA 7. Biliar en la anastomosis. A) colección perihiliar o perihepática (biloma extrahepático). B) Ascitis (peritonitis biliar).

recen las infecciones bacterianas y fúngicas, por lo que deben ser evacuados en la mayoría de los casos e instaurar una cobertura antibiótica y antifúngica amplia. Las manifestaciones clínicas pueden ser intensas, con fiebre y clínica de peritonitis biliar con dolor y distensión abdominal. En estos casos se requiere la cirugía. Si se produce una fistula pequeña o fuga de escasa cuantía, queda recogida y evacuada por el drenaje percutáneo de salida, se puede presentar, como única manifestación, por la presencia de contenido bilioso en el mismo. Si no se acumula bilis en la cavidad abdominal, puede mantenerse una actitud conservadora hasta que cese la salida de bilis. El diagnóstico, tras la sospecha clínica, se realizará por ecografía y colangiografía.

Estenosis biliar

Es una complicación más tardía. Puede producirse a nivel de la anastomosis biliar o bilio-digestiva por defecto quirúrgico o isquemia arterial. En estos casos puede ser necesaria la reintervención para resolver la obstrucción cuando no se obtiene un buen resultado con la dilatación transparieto-hepática con balón. En otros casos se producen estenosis intrahepáticas localizadas o difusas, que pueden originar o ser consecuencia de colangitis de repetición (10%, en nuestra serie). Si estas estenosis no se resuelven, puede desarrollarse posteriormente litiasis en el árbol biliar.

El tratamiento de elección, si es posible técnicamente por existir radicales biliares intrahepáticos dilatados, es la dilatación de la zona de estenosis por colangiografía percutánea transparieto-hepática y colocación de un drenaje interno-externo hasta la desaparición de la dilatación. A veces, si las estenosis intrahepáticas son generalizadas y los episodios de colangitis son muy frecuentes, no es útil la dilatación transparieto-hepática y pueden precisarse trasplante.

Litiasis biliar (Fig. 9)

Puede ser generalizada y ocupar prácticamente todo el árbol biliar. Origina colangitis de repetición y patrón analítico de colestasis. Las colangitis de repetición pueden dañar el injerto gravemente. El diagnóstico puede realizarse por

ecografía, aunque es más sensible la colangiografía magnética. El tratamiento puede intentarse a través de una colangiografía transparieto-hepática con inyección de disolvente y colocación de drenaje interno-externo para salida de los cálculos. Cuando no es eficaz para el vaciado de los fragmentos del cálculo, o éstos se reproducen frecuentemente, puede ser necesario el trasplante.

Mucocele

En algún caso y tras la sutura del conducto cístico, puede acumularse material y dilatarse. Muchas veces no origina síntomas, pero puede producir compresión extrínseca en la zona, sobre todo biliar, y esto puede hacer necesaria una reintervención para su resección.

Fístula arterio-biliar intrahepática

Algunas intervenciones percutáneas frecuentes, como la biopsia hepática por punción o el drenaje biliar por colangiografía transparieto-hepática, pueden originar complicaciones iatrogénicas intrahepáticas, como la fístula arterio-biliar. En ocasiones son asintomáticas o se resuelven espontáneamente. Sin embargo, en un pequeño porcentaje pueden producir hemobilia significativa y anemia grave, por lo que precisan tratamiento con embolización por el radiólogo intervencionista.

Infección^(1,37)

Representa una de las complicaciones más frecuentes del postoperatorio y es un factor importante de morbimortalidad. El apoyo del laboratorio de microbiología es fundamental para el diagnóstico y tratamiento precoces y adecuados.

Infección bacteriana

Es una complicación frecuente y, generalmente, temprana en el primer mes postrasplante. Su incidencia varía según las diferentes series pediátricas; en nuestra experiencia se produjo infección clínica o simple aislamiento bacteriano en el 69% de los trasplantes. El 35% han presentado un proceso infeccioso; el 30%, dos episodios, tres el 10% y hasta

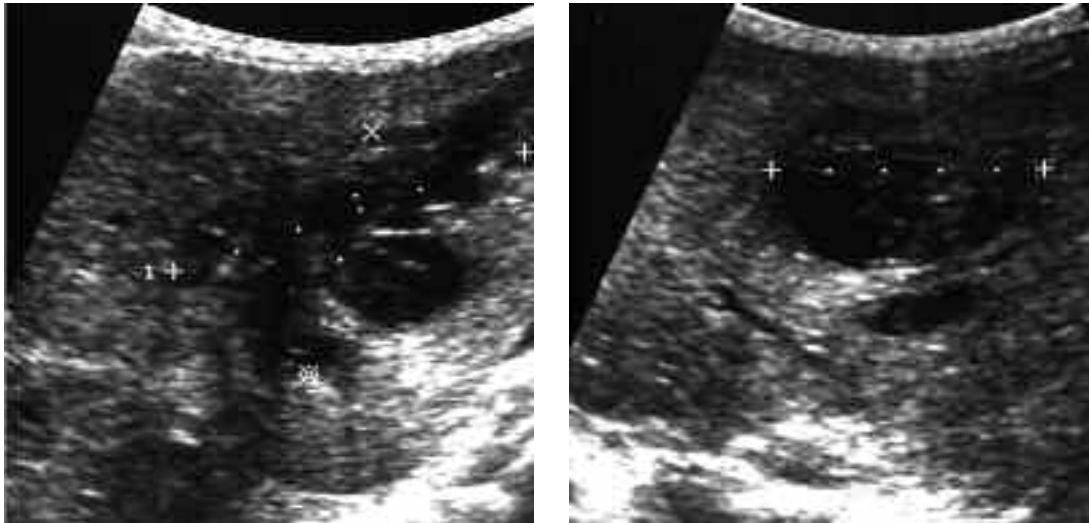


FIGURA 8. Fuga biliar. Biloma intrahepático.

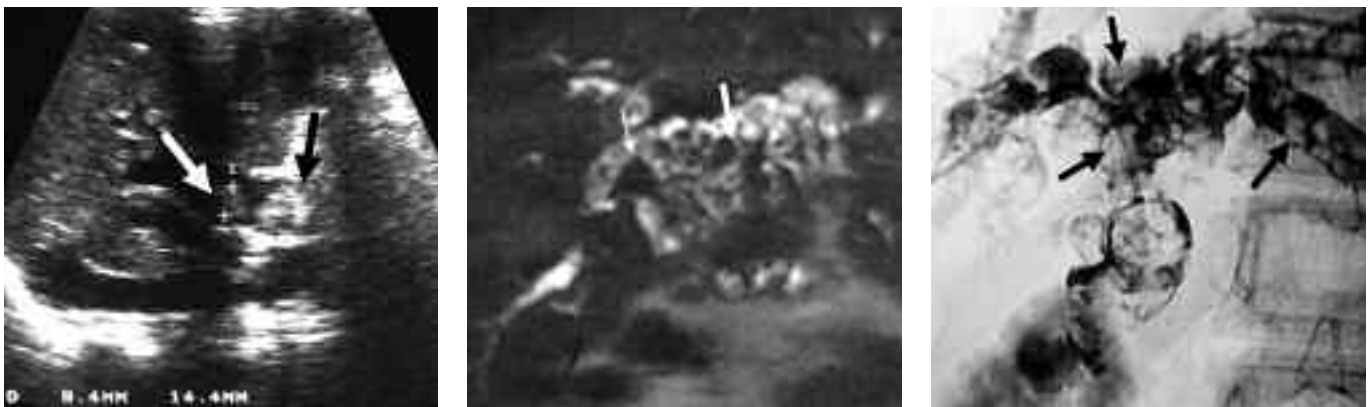


FIGURA 9. Litiasis biliar postrasplante.

cuatro en el 3%; no suele originar mortalidad, pero sí elevada morbilidad y prolongación del tiempo de estancia hospitalaria. Los factores que favorecen el desarrollo de infección bacteriana son la situación previa del receptor, edad menor de un año, peso inferior a 10 kg, el estado nutricional, las colangitis previas y los ingresos prolongados pretrasplante.

Relacionado con la cirugía influiría sobre todo, un tiempo de isquemia fría prolongado, así como el uso de injertos reducidos y segmentarios, con amplia superficie de corte, que predisponen a sangrado e infección. Suele ser precoz, durante el primer mes, aunque puede presentarse en cualquier momento evolutivo. La localización más frecuente es abdominal, sobre todo, en pacientes con injertos reducidos y reintervenciones precoces, seguida de la sepsis, foco pulmonar y/o infección de la herida quirúrgica. En nuestra experiencia suponen el 44%, 31, 19 y 6%, respectivamente; un 24%, debidas a bacterias anaerobias y un 58%, de origen polimicrobiano. Además, puede existir derrame pleural y paresia diafrágica del lado derecho por lesión del nervio frénico.

La descontaminación intestinal selectiva⁽³⁸⁾ pretende disminuir la tasa de infección bacteriana precoz disminuyendo las bacterias aeróbicas intestinales y respetando la flora anaeróbica.

Se discute su eficacia por la posibilidad de aumentar la infección por gérmenes grampositivos y seleccionar organismos resistentes. Existen distintas pautas que utilizan generalmente antibióticos no absorbibles, eficaces frente a gramnegativos, así como antifúngicos. Los más utilizados son los aminoglucósidos tobramicina, neomicina, colimicina, etc. y la nistatina como antifúngico.

A partir del día 21° postrasplante se inicia profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol a 3-5 mg/kg/día como prevención de infecciones tardías por *Listeria*, *Nocardia* y algunos hongos, como el *Pneumocystis carinii*.

Se ha descrito la existencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en un porcentaje algo superior a la población general (2,4%). En nuestra experiencia, sólo un paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar con derrame pleural, años después del trasplante. Recibió tratamiento y evolucionó favorablemente.

Infección fúngica⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Complicación frecuente, potencialmente fatal. Se debe pensar en ella, identificar los factores de riesgo, intentar un diagnóstico precoz, e instaurar el tratamiento oportuno lo más precozmente posible. Una estrategia de profilaxis o tera-

pia anticipada puede estar justificada si coexisten factores de riesgo. La incidencia se sitúa entre un 7-26% para *Candida* y entre un 2-4% para *Aspergillus*, Inicialmente puede utilizarse un antifúngico que sea bien tolerado, eficaz y lo menos tóxico posible, valorando que por la situación de inmunosupresión puede ser más difícil obtener cultivos positivos. Si la *candidase* aísla, puede valorarse en principio la administración de fluconazol i.v. en dosis de 5 mg/kg/día durante 7-14 días. Puede también utilizarse anfotericina B liposomal a dosis de 1,5-3 mg/kg/día.

La terapia empírica debe ser valorada, aunque no se aísla el hongo:

- Ante la existencia de un síndrome febril persistente con cultivos bacterianos negativos y/o leucocitosis o leucopenia mantenida. Se subirá progresivamente la dosis de anfotericina hasta 5-6 mg/kg/día.
- También debe sospecharse si existe un síndrome febril con foco infeccioso (condensación pulmonar, colección abdominal, absceso o pielonefritis), que no responde a antibioterapia, previo abordaje agresivo del foco para intentar obtener el diagnóstico etiológico (biopsia para cultivo y diagnóstico anatomopatológico, TAC, etc.).
- Ante la aparición de clínica neurológica en el curso de un cuadro febril, sobre todo si existe un foco pulmonar, planteándose además el diagnóstico diferencial con el síndrome linfoproliferativo, sobre todo en lactantes y niños pequeños.

La candidiasis invasiva aparece con mayor frecuencia en los dos primeros meses postrasplante. El foco inicial puede presentarse en la herida quirúrgica, absceso intraabdominal, catéter central o pulmón, en pacientes con gran presión antibiótica e intubación prolongada; ante la sospecha, se debe iniciar el tratamiento, eliminando además los factores de riesgo existentes, lo antes posible (goretex, tubo endotraqueal, catéter central, antibioterapia, etc.).

La aspergilosis hay que considerarla como una complicación muy grave, potencialmente letal, ya que la mortalidad es elevada. La puerta de entrada suele ser la vía respiratoria y la herida quirúrgica. La localización más frecuente es la pulmonar y/o cerebral. El tratamiento ha de ser precoz y agresivo, intentando ante todo, evitar la progresión hacia una aspergilosis invasiva. Puede ser útil la combinación de antifúngicos, como terapia de rescate, con fármacos de acción sinérgica (anfotericina y caspofungina), o valorar el tratamiento con voriconazol.

La infección por *Mucor*, aunque infrecuente, es extremadamente grave. La puerta de entrada suele ser pulmonar. Se presenta con hipoxemia y un deterioro respiratorio muy rápido que puede llevar al fallecimiento en 2 ó 3 días.

Infección por herpesvirus⁽⁴²⁾. Los virus del grupo herpes son virus DNA que producen infecciones graves en pacientes inmunocomprometidos, al estar implicados los linfocitos T en el control de la infección. Una vez pasada la fase aguda, producen infección latente de linfocitos (citomegalovirus –CMV–, virus de Epstein-Barr –EBV–, herpes 6 y herpes 7) y células nerviosas (herpes simple, herpes varicela-zoster), y pueden reactivarse.

En nuestra experiencia, el 60% de los niños receptores de trasplante son seronegativos para CMV y, en ausencia de profilaxis, el 80% se infectaría si recibe el órgano de un donante positivo, desarrollando enfermedad la mitad de ellos. Para el diagnóstico, la detección de viremia es el método que predice mejor la infección aguda, y el más sensible es la detección de ADN en sangre por PCR, tanto para CMV como VEB. La profilaxis o tratamiento con ganciclovir en dosis de 10 mg/kg/día durante 3 a 4 semanas, en el postoperatorio inmediato ha erradicado prácticamente este tipo de infección. Por vía oral el valganciclovir es una prodroga que se metaboliza rápidamente en intestino e hígado a ganciclovir y con una dosis oral de 520 mg/m², podría conseguirse idéntico efecto. Por tanto la profilaxis de herpes virus en trasplantados, debe ser universal y comenzar en la primera semana postrasplante, cuando la cifra de neutrófilos sea mayor de 1.000/mL y la de plaquetas mayor de 60.000/mL. En situaciones de riesgo, como aumento de inmunosupresión, se debe reinstaurar la profilaxis.

Otras infecciones víricas y/u oportunistas, que pueden originar morbilidad en el posttrasplante, exceden la extensión de este capítulo.

Síndrome linfoproliferativo⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

Inducido por VEB, origina morbilidad importante en trasplantados. Incluye un grupo heterogéneo de procesos, con linfoproliferación anómala desde hiperplasia reactiva linfoide a linfoma diseminado. Esta proliferación afecta a linfocitos B, excepcionalmente también a células T. Una vez infectado el receptor por virus Epstein-Barr (VEB), por primoinfección o reactivación, el virus entra en fase de replicación lítica, infectando los linfocitos B, promoviendo su transformación y expansión. Algunas proteínas virales (EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2A) inducen mecanismos oncogénicos. En inmunocompetentes, se activa una respuesta inmune celular específica, pero en inmunodeprimidos la ausencia de esta respuesta puede provocar una expansión incontrollada de clones de células B.

La prevalencia es variable, con tasas descritas entre un 6,8 y un 20%, frente a un 1% en pacientes adultos. Este mayor riesgo en los niños se debe a que más de un 50% de niños son seronegativos para VEB en el momento del trasplante y una mayoría (60-80%) adquieren la infección viral en los primeros meses postrasplante. La incidencia varía entre 1-2 por 100 pacientes/año. Constituyen factores de riesgo la corta edad (menor de dos años) la seronegatividad en el momento del trasplante con injerto VEB positivo y la infección primaria postrasplante. La prevalencia es más alta en nuestra serie entre los niños menores de dos años en el momento del trasplante, que en los mayores (12,5% vs 3,9%). Parece confirmado el riesgo en pacientes con primoinfección VEB con viremias altas (por encima de 1 genoma-VEB/1.000 células mononucleares en sangre periférica), el riesgo se incrementa si además de la viremia alta se asocia con ausencia de anticuerpos frente al antígeno temprano viral.

Puede afectarse cualquier órgano; las formas más frecuentes cursan con adenopatías, hepatoesplenomegalia y/o hiper-

TABLA I. Clasificación del síndrome linfoproliferativo (Knowles 1995).**Morfología de la lesión**

- Localización (nodal/extranodal)
- Arquitectura órgano donde asienta
- Histología, proliferación
 - Polimorfa, monomorfa
 - Clonalidad (recordenamiento)

trofia amigdalara o un cuadro mononucleósico con fiebre, malestar general y leucopenia, que puede semejar una sepsis. Puede existir localización gastrointestinal, pulmonar o del sistema nervioso central, y un 80% debutan en los dos primeros años postrasplante.

En la práctica es útil su clasificación en tres tipos: 1) hiperplasia plasmacítica o linfoide: proliferación policlonal, sin alteraciones genéticas; 2) síndrome linfoproliferativo (SLP) polimorfo: proliferación monoclonal, sin alteraciones genéticas; y 3) SLP monomorfo con proliferación monoclonal, con alteraciones genéticas-mutaciones de oncogenes o genes supresores P53, c-myc, etc. Es fundamental para su diagnóstico un elevado índice de sospecha. La confirmación diagnóstica siempre es histológica, tras biopsia de las lesiones sospechosas. Es muy importante el estudio inmunohistoquímico, virológico y molecular en dichos tejidos, para tipar la lesión lo mejor posible (Tablas I y II).

En cuanto al tratamiento, el objetivo debe ser, además de eliminar la linfoproliferación, limitar la toxicidad sistémica y mantener la función del injerto hepático. La monitorización de la respuesta al tratamiento se realiza de forma clínica (mejoría sintomática y/o regresión de las lesiones), virológica (reducción de la viremia en sangre) e inmunológica (aumento de la respuesta celular inmune específica para el VEB).

La medida inicial en el manejo de estos pacientes es la retirada de la inmunosupresión, salvo la dosis basal de esteroides. A esta medida responden la gran mayoría de lesiones siempre que no sean linfomas malignos, en cuyo caso, el tratamiento es específico.

Aunque no se ha establecido claramente su efectividad, se recomienda la utilización de tratamiento antiviral con ganciclovir intravenoso (10 mg/kg/día en dos dosis) asociado con gammaglobulina (100 UI/kg/día) con título alto, frente al VEB hasta la evidencia clínica o virológica de resolución. Su justificación reside en que siendo improbable el efecto antiviral sobre la proliferación de células B inducida por el VEB en su fase latente, sí puede prevenir la infección y diseminación de nuevos linfocitos por la vía de replicación lítica.

Actualmente parecen prometedoras dos opciones: los anticuerpos monoclonales antilinfocitos B y la quimioterapia de baja intensidad. Se han desarrollado diferentes anticuerpos antilinfocitos B (anti-CD21, antiCD24, antiCD20 y antiIL6). El único disponible comercialmente es el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino específico del antígeno de superficie CD20 de las células B. Es útil en aquellos tumores CD20 +, no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no sirve para el SLP

TABLA II. Grados síndrome linfoproliferativo.

	PTDL Grado I	PTDL Grado II	PTDL Grado III
Inmunohistoquímica CD20	pos	pos	pos
Expansión linfos B	Polimorfo	Polimorfo	Polimorfo
Hibridación EBER	pos	pos	pos
Reordenamiento IgH (PCR)	Policlonal	Policlonal	Policlonal
Estudio citogenético			Mutaciones p53, C-myc, N-ras.

con afectación del sistema nervioso central. En niños con trasplante de hígado se han publicado los resultados del tratamiento con rituximab y retirada de inmunosupresión en seis casos con SLP, poli o monomorfos, con obtención de remisión completa y buena tolerancia, aunque con alta mortalidad final (50%), en relación directa o indirecta con el desarrollo de un rechazo crónico del injerto. Los resultados de un estudio prospectivo en 55 pacientes trasplantados tratados con rituximab, en los que había fracasado la retirada de la inmunosupresión, refieren una respuesta del 45,5% a los 80 días y un 36,5% al año, con una supervivencia a los 12 meses del 63%. La pauta de administración más utilizada fue una dosis semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas. En general, se tolera bien, aunque es habitual la aparición de una hipogammaglobulinemia duradera que, en ocasiones, precisa de tratamiento sustitutivo.

Otra posibilidad es el uso de quimioterapia de baja intensidad. Se ha publicado la remisión completa de un 82% del SLP en 39 niños con trasplante de órgano sólido, que no habían respondido a la retirada de la inmunosupresión, tras seis ciclos de ciclofosfamida (dosis única de 600 mg/m²) y prednisona (2 mg/kg/día, 5 días) con una supervivencia del injerto del 90%, supervivencia de los pacientes a los dos años del 73% y recaída del SLP en el 22%. Existen, por otra parte, resultados satisfactorios con la combinación de ambas estrategias, con respuesta en todos los casos (83% completa). Se ha utilizado el interferón α -recombinante aunque, los pocos casos publicados, su alta toxicidad y la posibilidad de rechazo, lo relegan ante otros tratamientos. Una posible opción en el futuro sería el uso de terapia celular con células T citotóxicas, autólogas y específicas frente al VEB. Los SLP calificados como linfomas malignos (linfomas noHodgkin o linfomas de Burkitt), es improbable que regresen únicamente con la aplicación de medidas conservadoras (retirada de inmunosupresión) y deben tratarse con quimioterapia. El tratamiento quirúrgico se reservará para lesiones localizadas.

El mayor empeño ha de realizarse en las medidas de profilaxis; hay dos tipos de actuación:

- a. Profilaxis inmediata tras el trasplante con ganciclovir intravenoso en el primer mes, y posteriormente oral para evitar infección en el período de máxima inmunosupresión.

- b. Monitorización seriada de la carga viral, mediante PCR cuantitativa en sangre y tratamiento de anticipación con ganciclovir intravenoso y reducción de la inmunosupresión, si hay incremento significativo de dicha viremia. Con ello se ha conseguido una reducción en la incidencia de hasta un 50% en algunas series.

La posibilidad de monitorizar la respuesta inmune celular específica frente al VEB, con resultados recientes publicados, ha despertado expectativas ya que podría anticipar el desarrollo de SLP, además de poder valorar la respuesta al tratamiento, una vez efectuado el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Jara P, Díaz MC, Camarena C, Frauca E, Hierro L, Muñoz Bartolo G, de la Vega A. Trasplante hepático en niños. Majadahonda, Madrid: Editorial Ergon; 2006.
- McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 74: 173-81.
- Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Fukuzato Y, Fujita S, Nishi T. Evaluation of the PELD risk score as a severity index of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 1001-4.
- Baker A, Alonso ME, Aw MM, Ciocca M, Porta G, Rosenthal P; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(Supl 2): S632-639.
- Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 584-8.
- Squires RH Jr, Schneider BL, Bucuvalas J, Sokol RJ, et al. Acute liver failure in children first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatrics*. 2006; 148: 652-8.
- Muiean P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol*. 2007; 46(2): 340-8.
- Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's Disease in Children: 37-year experience and revised King's Score for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, Vol 11, No 4 (April); 2005. p.441-448.
- Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, López S, Cernadas C, Álvarez F. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child*. 2008; 93(1): 48-51.
- Jara P, Díaz MC, Hierro R, y cols. Atresia biliar extrahepática: estimación del pronóstico basada en datos precoces". *Gastroenterol Hepatol*. 1999; 22(Suppl 1): 75.
- Jara P, Díaz MC, Martín-Ibáñez M, y cols. Trasplante hepático pediátrico: cambios en el tipo de pacientes y en los problemas que deben afrontarse. *Gastroenterol Hepatol*. 1999; 22(Suppl 1): 75.
- Jara P, Díaz MC, Hierro L, y cols. Importancia de la clínica inicial en el pronóstico de la hepatopatía por síndrome de Alagille. *An Esp Pediatr* 1998; (Supl 116): 51-2.
- Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Sem Liver Dis*. 2001; 21: 525-34.
- Lykaveris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernerd O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001; 49: 431-5.
- Álvarez L, Jara P, López-Collazo E, Díaz MC, et al. Reduced expression of Farnesoid X Receptor in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 1): 68-69. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Paris: 2004.
- Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric transplantation. *J Hepatol*. 2000; 32: 986-92.
- Holme E. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr*. 1995; 7: 726-32.
- Murcia J, Vázquez J, Gámez M, López-Santamaría M, de la Vega A, Díaz MC, et al. Liver transplantation in type 1 Tyrosinemia. *Transplantation Proceedings*. 1995, 27: 2301-2.
- Dhawan A, Mieli-Vergani G. Liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorders: to be or not to be? *Transplantation*. 2001; 71: 596-8.
- Camarena C, Muñoz Bartolo G, Díaz MC, y cols. Síndrome de Crigler-Najjar: Pronóstico y tratamiento. *Pediatrica*. 2004; 24: 21.
- Van der Veere C, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odievre M, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology*. 1996; 24: 311-5.
- Saudubray JM, Touati G, Delonlay P, Jouvét P, Narcy C, Laurent J et al. Liver transplantation in urea cycle disorders. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(Supl 2): S55-S59.
- Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, Feber J, Jamieson NV, Rolland MO et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Supl 2): S75-S80.
- Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R et al. International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 74-83.
- Pimpalwar AP, Sharif K, Ramani P, Stevens M, Grundy R, Morland B et al. Strategy for hepatoblastoma management: Transplant versus nontransplant surgery. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: 240-5.
- Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, Kocoshis S, Jaffe R, Gerber D et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr*. 2000; 136: 795-804.
- Cillo U, Ciarleglio FA, Bassanello M, Brolese A, Vitale A, Boccagni P et al. Liver transplantation for the management of hepatoblastoma. *Transplant Proc*. 2003; 35: 2983-5.
- Daller JA, Bueno J, Gutiérrez J, Dvorchik I, Towbin RB, Dickman PS et al. Hepatic hemangioendothelioma: clinical experience and management strategy. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 98-105.
- Ryckman F, Ziegles M, Pedersen S, Balistreri W. Liver transplantation in children. En: Suchy J dir. *Liver disease in children*. Filadelfia: Mosby-Year Book; 1994. p.930-50.
- Mazariegos GV, Salzedas AA, Zavatsky J, Sindhi R, Parizhskaya M, McGhee W, Jain A, Reyes J. Long term management of liver transplante rejection in children. *BioDrugs*. 2007 Jul; 14(1): 31-48.
- Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykaveris P, Burdelski M, Becker M et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemul-

- sion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet*. 2004; 364: 1054-61.
32. Jain A, Demetrio Aj, Kashyap R, Blakomer K, Ruppert K, Khan A et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl*. 2001; 7: 623-30.
 33. Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhasus R, Settmacher U, et al. Mycophenolatemofetil for inmunosupresión after liver transplantation: a follow-up study of 191 patients. *Transplantation*. 2003; 76: 130-6.
 34. Heffron TG, Pillen T, Welch D, Smallwood GA, Redd D, Romero R. Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *Transplant*. 2004; 8: 178-84.
 35. Zanotelli M, Vieira S, Alencastro R, Kieling C, Leipnitz I, Ferreira C et al. Management of vascular complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36: 945-46.
 36. Kling K, Lau H, Colombiani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 178-84.
 37. Keough WL, Michaels MG. Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatric Clin North Am*. 2003; 50: 1451-69.
 38. Hjortrup A, Rasmussen A, Hansen BA, Hoiby N, Heslet L, Moesgaard F et al. Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. *Transplant Proc*. 1997; 29: 3106-10.
 39. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995; 21: 1328-36.
 40. Fung JJ. Fungal infection in liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2002; 4 Supl.
 41. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 75: 229-33.
 42. McDiarmid S, Jordan S, Lee G, Toyoda M, Goss J, Vargas J et al. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation*. 1998; 66: 1604-11.
 43. Gross TG. Low-dose chemotherapy for children with post-transplant lymphoproliferative disease. *Recent Results Cancer Res*. 2002; 159: 96-103.
 44. Orjuela M, Gross T, Cheung YK, Alobeid B, Morris E, Cairo MS. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(10 Pt 2): 3945S-3952S.
 45. Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, Bcell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 389-393.

3.4.19 Enfermedad fibroquística hepática

A. Millán Jiménez, G. Silva García

ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA HEPÁTICA

Definición

El término enfermedad fibroquística hepática engloba un grupo de entidades nosológicas que tienen en común la malformación en el periodo embrionario de la placa ductal, origen de los conductos biliares intrahepáticos. Pueden expresarse de forma aislada o combinadas entre sí. Bajo este concepto se pueden incluir la enfermedad poliquística hepatorenal, la fibrosis hepática congénita, la enfermedad de Caroli y los complejos de von Meyenburg. La intensidad y nivel de afectación del árbol biliar determinarán el tipo de enfermedad. Por ejemplo, en la enfermedad de Caroli están afectados los grandes conductos biliares intrahepáticos, en la fibrosis hepática congénita la distorsión afecta a los conductos interlobares y en los complejos de von Meyenburg, la alteración radica en los conductos pequeños intralobares⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de todas ellas comprenden tres aspectos: lesión ocupante de espacio, hipertensión portal y colangitis, que se expresarán en diferente proporción en función del tipo de enfermedad.

En la infancia las lesiones quísticas del parénquima hepático y de las vías biliares han experimentado un importante aumento en el número de diagnósticos. Este incremento se debe, en parte, a la facilidad en el uso de técnicas diagnósticas por imagen.

Fisiopatología

En la semana séptima del periodo embrionario, el hígado fetal está compuesto por líneas celulares de hepatoblastos intercaladas entre plexos capilares de venas vitelinas. Aún no se ha esbozado lo que será el sistema de conductillos biliares intrahepáticos. Este proceso se inicia alrededor de la semana octava de la gestación. En ese momento comienzan a advenirse estructuras lineales que darán lugar a las ramas de la vena porta. Los hepatoblastos que están en el mesénquima que rodea a esas estructuras lineales inician su diferenciación adelgazando y mostrando una intensa inmunorreactividad para las citoqueratinas 8, 18 y 19. Esta fina capa de células que han iniciado su diferenciación, rodea las futuras ramas de la vena porta a modo de manguito. A esta estructura tubular monocapa se le denomina placa ductal y representa el inicio de los conductos biliares intrahepáticos.

Posteriormente aparece una segunda capa de células similar a la anterior, que duplica la placa ductal en diferentes zonas de su perímetro y con diferente longitud. Esta doble capa de células son las primitivas células biliares.

Durante las sucesivas semanas el resto de hepatoblastos

que no están en contacto con el mesénquima periportal, y por lo tanto no constituyen la placa ductal, pierden la citoqueratina 19 y adquieren la condición de células parenquimatosas. Así, se pone de manifiesto, la doble potencialidad en la diferenciación de los hepatoblastos que constituyen el hígado embrionario.

A partir de la semana 12ª de gestación se produce la dilatación parcial del espacio entre las dos capas de la placa ductal que se prolongan a lo largo de las ramas de la vena porta. Estas dilataciones se inician en la zona del hilio hepático y se prolongan hacia la periferia. Estas formaciones tubulares constituirán los conductos biliares (Fig. 1).

En las semanas sucesivas, parte del mesénquima que rodea estas estructuras tubulares recién formadas involucionará dando lugar a un espacio virtual que constituirá los futuros tractos portales. Estos espacios se continuarán con la luz de los tubos formados a partir de la placa ductal, a través de pequeños poros o canalillos, que serán el origen de los futuros ductos biliares.

Este proceso de remodelación y diferenciación irá progresando de forma hiliofugal hasta alcanzar la periferia hepática durante el periodo fetal^(2,3,4).

Malformación de la placa ductal

La distorsión en la correcta formación, evolución y maduración de la placa ductal da lugar a dos grandes grupos patológicos en función de la alteración predominante:

- El primero, definido por la destrucción necroinflamatoria, que dará lugar a aquellas enfermedades que se caracterizan por “atresia” y eventual fibrosis del sistema biliar, como el síndrome y enfermedad de Alagille y la atresia biliar extrahepática.
- El segundo, definido por ectasia en los conductos biliares intrahepáticos y algún grado de fibrosis, que constituyen el grupo de enfermedades fibroquísticas hepáticas. Entre ellas, es posible distinguir a aquellas en las que la fibrosis está prácticamente ausente (como la enfermedad de Caroli y los complejos de von Meyenburg), de otras en las que la fibrosis secundaria a procesos necroinflamatorios afecta a los conductos biliares intrahepáticos (como el síndrome de Caroli y la fibrosis hepática congénita).

Estas enfermedades con predominio de ectasia, y algún grado de fibrosis, son las que se desarrollan en este capítulo. Todas ellas comparten lesiones histológicas semejantes (en mayor o menor medida) y manifestaciones clínicas similares⁽¹⁾. En consecuencia, las medidas terapéuticas serán comunes.

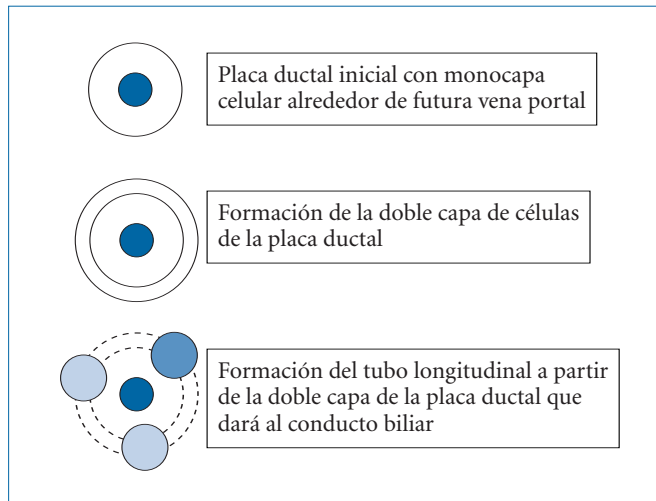


FIGURA 1. Formación de los conductos biliares.

FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA

Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva, existiendo algunos casos descritos de forma esporádica. En un reciente estudio publicado de 19 pacientes con fibrosis hepática congénita, sólo uno de ellos presentaba la enfermedad de forma aislada⁽¹⁾. Generalmente se asocia a enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD) y, en menor frecuencia, a la enfermedad de Caroli. Con respecto a la relación con ARPKD se ha sugerido que ambas son manifestaciones de una misma enfermedad, causadas por una mutación en el gen de los riñones poliquísticos y de la enfermedad hepática tipo I (PKHD1).

La verdadera frecuencia de este proceso es desconocida, pues sólo se han publicado unos cientos de casos en la forma aislada. Cuando se asocia a ARPKD⁽⁵⁾, la prevalencia se estima en torno a 1/20.000 de personas afectadas en la población general.

Histología

El hígado de estos pacientes es de tamaño normal, sin quistes macroscópicos y con punteado blanco difuso que corresponde a zonas de fibrosis. Las manifestaciones histológicas son variables. Algunos casos presentan sólo tractos portales alargados con conductos biliares bien configurados, mientras que otros pacientes muestran segmentos de tejido conectivo con restos de la placa ductal que fusionan tractos portales próximos. Es común encontrar ramas de la vena porta pequeñas, hipoplásicas, finas y agrupadas como en una madeja y sin funcionalidad. No es infrecuente encontrar signos de colestasis y de degeneración de conductos biliares, aun cuando no existan datos de asociación con la enfermedad de Caroli⁽³⁾.

Estas variables histológicas obedecen a cambios dinámicos en la evolución de la enfermedad desde el periodo fetal. Al nacimiento el hígado puede presentar únicamente la expresión especular de la lesión renal de la ARPKD, es decir, la lesión de la placa ductal a nivel de los conductos biliares inter-

lobulares. Progresivamente los conductos biliares inmaduros o malformados sufren un proceso de colangitis destructiva que los va haciendo desaparecer a la vez que se incrementa la fibrosis periportal. Esta evolución morfológica es variable de un individuo a otro y es la responsable de que la fibrosis biliar fetal permanezca más o menos estable, progrese o se detenga durante la infancia⁽⁴⁾.

Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen de su asociación o no a la ARPKD y en este caso de la gravedad de la afectación renal. Cuando ésta es grave el paciente puede fallecer en la primera infancia por fallo renal a lo cual contribuye, en gran medida, la colangitis secundaria a las lesiones hepáticas.

Cuando la fibrosis hepática congénita no va asociada a lesiones renales los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta la adolescencia o la edad adulta. Es a esa edad cuando la fibrosis periportal ocasiona hipertensión portal, la cual dominará el espectro clínico: dolor en hipocondrio derecho, esplenomegalia, transformación cavernosa de la vena porta y varices esofágicas⁽⁶⁾.

En la mayoría de estos pacientes el primer síntoma es la hematemesis o la melena, secundaria a la rotura de varices esofágicas; de esta forma, entre el 30 y 70% de los casos se presenta como hemorragia digestiva. En los niños, los síntomas de hematemesis o melena pueden aparecer de forma precoz en el primer año de vida, siendo más frecuentes entre los 5 y 13 años⁽⁷⁾. La segunda complicación en frecuencia es la colangitis recurrente, que origina un deterioro más rápido y grave de la función hepática.

Los tres síntomas principales fueron descritos en 1877 por Charcot: fiebre, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Sin embargo, se requiere un alto índice de sospecha ante un paciente con fiebre sin foco claro debido a que, en la infancia, el dolor en hipocondrio derecho puede estar ausente.

Diagnóstico

La exploración clínica suele poner de manifiesto ligera hepatomegalia con aumento de la consistencia.

Las pruebas hepáticas de laboratorio muestran de forma constante elevación de fosfatasa alcalina y de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Sólo si existe colangitis podremos encontrar elevación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina, asociadas a datos de infección: leucocitosis con desviación izquierda, aumento de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG). Si la hipertensión portal ocasiona hiperesplenismo se puede encontrar leucopenia y plaquetopenia⁽⁶⁾.

Cuando existe afectación renal asociada se verán afectados los niveles de urea, creatinina y aclaramiento de creatinina.

La ecografía abdominal ofrece información sobre el aumento de densidad del hígado, tamaño y distribución de quistes, grado de hipertensión portal y otras alteraciones como hiperesplenismo y lesiones renales asociadas, además

de ser una técnica imprescindible para la realización de biopsias hepáticas o renales.

Los datos proporcionados por el estudio ecográfico, pueden requerir la utilización de tomografía axial computerizada (TAC) con contraste, para delimitar con mayor precisión lesiones anatómicas renales y hepáticas. Esta técnica, permite además precisar con exactitud la presencia y extensión de varices y colaterales vasculares secundarias a la presencia de hipertensión portal. Sin embargo, ni la TAC ni la ecografía abdominal permiten distinguir entre formaciones quísticas aisladas y las que comunican con el árbol biliar, dato imprescindible para realizar el diagnóstico diferencial entre estas lesiones y las que caracterizan a la enfermedad de Caroli⁽⁸⁾.

La angiografía y pielografía intravenosas deberían reservarse para aquellos casos con alteración renal asociada que, además, puedan requerir cirugía paliativa.

Por otra parte, la endoscopia digestiva alta es de obligada realización en pacientes con anemia refractaria al tratamiento, pirosis o dolor epigástrico y siempre que hayan presentado hematemesis o melenas en alguna ocasión. Esta exploración permite, además de la visualización de las varices esofágicas, y valoración del grado de evolución que presenten, proceder a la ligadura o esclerosis de las mismas en el mismo acto endoscópico, o si se objetiva sangrado activo,.

La biopsia hepática es imprescindible para el diagnóstico de fibrosis hepática congénita. Es preferible obtenerla mediante mini laparotomía que con aguja, con el fin de disponer de suficiente tejido hepático que incluya un número adecuado de tractos portales que garanticen el diagnóstico, ya que las lesiones pueden distribuirse de forma no homogénea.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica que combina ondas de ultrasonido de baja frecuencia y amplitud denominada elastometría (Fibroscan™ Echosens). Mediante su aplicación se puede determinar la elasticidad del tejido hepático y deducir de esos datos el grado de fibrosis hepática. Ha sido validada en adultos, fundamentalmente en casos de hepatitis crónica por virus C, obteniéndose una muy buena correlación con marcadores bioquímicos e histológicos de fibrosis. Esta exploración sería muy útil, no sólo para determinar el grado de fibrosis hepática, sino también la evolución mediante la realización de determinaciones seriadas, debido a que es indolora y carece de riesgos. La principal limitación para su uso es que se precisa un índice de masa corporal elevado. La experiencia en niños es limitada, porque hasta fechas recientes no existía una sonda pediátrica apropiada. No obstante, los resultados obtenidos utilizando esta nueva sonda avalan su eficacia y permitirán su aplicación en la fibrosis hepática congénita^(9,10).

Tratamiento

El tratamiento médico va dirigido a controlar los episodios de colangitis infecciosa, mejorar el flujo biliar, disminuir la hipertensión portal y tratar las complicaciones.

El ácido ursodeoxicólico se emplea con éxito para mejorar el flujo biliar. Su mecanismo de acción consiste en desplazar los ácidos biliares más tóxicos ejerciendo, además, un

efecto protector sobre los hepatocitos. A las dosis utilizadas habitualmente de 15-30 mg/kg/día fraccionada en tres tomas es relativamente bien tolerado. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, lo que ocurre en menos del 7% de los pacientes^(11,12).

En la colangitis activa se utiliza como primera opción terapéutica, hasta obtener el resultado de los cultivos, amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de 3ª generación asociada a clindamicina. Las dosis recomendadas de utilización son: amoxicilina-clavulánico 100 mg/kg/día cada 8 horas, cefotaxima, 150 mg/kg/día cada 8 horas, ceftioxona a 75-100 mg/kg/día cada 12-24 horas y clindamicina a 30 mg/kg/día cada 8 horas.

Como segunda opción, en pacientes con varios episodios de colangitis previos o antecedentes de mala evolución se utilizará imipenem a 40-60 mg/kg/día cada 6 horas, o bien se asociará a ceftazidima a 100-150 mg/kg/día cada 8 horas y vancomicina a 40 mg/kg/día cada 6 horas⁽¹³⁾ (Tabla I).

La frecuente disfunción esplénica secundaria a hipertensión portal hace aconsejable el vacunar a estos pacientes frente a las bacterias encapsuladas *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*⁽¹⁴⁾.

El tratamiento del paciente con hipertensión portal incluye medidas higiénico-dietéticas, profilaxis del sangrado digestivo y tratamiento urgente de la hemorragia por varices esofágicas.

Las medidas higiénico-dietéticas comprenden una dieta rica en fibras que evite estreñimiento, disminución del consumo de sal, no realizar ejercicios violentos o isométricos, y control riguroso de los procesos infecciosos de vías altas que puedan provocar tos. Se evitarán fármacos con capacidad gastrolesiva, como los antiinflamatorios no esteroides, corticoides y aspirina.

Para la profilaxis del sangrado digestivo es recomendable disminuir la producción ácida del estómago mediante la administración de ranitidina (4-6 mg/kg/día), u omeprazol (1-1,5 mg/kg/día), en dosis nocturna única.

Si el riesgo de sangrado es elevado pueden utilizarse los betabloqueantes, que disminuyen el gasto cardiaco y producen vasoconstricción del área esplénica. Los más utilizados son propranolol a 1-5 mg/kg/día en tres dosis, y atenolol a 1 mg/kg/día en dos dosis. El efecto terapéutico se controla mediante la frecuencia cardiaca, que debe disminuir un 25% con respecto a la basal. No hay que olvidar que está contraindicado su uso cuando coexista bronquitis obstructiva o bloqueo cardiaco^(15,16). Existe controversia en la utilización de la esclerosis o ligadura de varices esofágicas en niños, como profilaxis primaria del sangrado digestivo. No obstante, es una indicación clara en caso de contraindicación del tratamiento farmacológico. Cuando se ha producido un primer episodio de sangrado la escleroterapia o ligadura de varices debe realizarse cada 1-6 meses, dependiendo de los hallazgos endoscópicos, hasta la erradicación de las mismas con posteriores controles anuales.

En caso de sangrado agudo puede administrarse octreótido en un bolo inicial de 1 mg/kg/hora, seguido de perfusión continua a 1-5 mg/kg/hora. Es un análogo sintético de

TABLA I. Antibióticos utilizados vía intravenosa en caso de colangitis.

Fármaco	Dosis
Amoxicilina-clavulánico	100 mg/kg/día cada 8 horas
Cefotaxima	150 mg/kg/día cada 8 horas
Ceftriaxona	75-100 mg/kg/día cada 12-24 horas
Clindamicina	30 mg/kg/día cada 8 horas
Ceftazidima	100-150 mg/kg/día cada 8 horas
Imipenem	40-60 mg/kg/día cada 6 horas
Vancomicina	40 mg/kg/día cada 6 horas

la somatostatina que ha desplazado el uso de ésta y de la vasopresina, para la disminución del flujo y de la presión portal mediante vasoconstricción esplácnica. Además, cuenta con otras ventajas, como una mayor vida media y la posibilidad de administración subcutánea⁽¹⁷⁾.

No obstante, el tratamiento de elección para el control de la hipertensión portal es la realización de derivación portosistémica que tiene una baja incidencia de encefalopatía o hiperamoniemia posquirúrgica. En caso de realizarla debe tenerse en cuenta el tipo de derivación que se practica, ya que se podrían limitar las opciones de un trasplante posterior⁽¹⁸⁾.

La colangitis recurrente de difícil o mal control y las complicaciones recurrentes de la hipertensión portal son dos indicaciones de trasplante hepático en esta enfermedad. En ocasiones el paciente debe recibir un trasplante combinado renal y hepático.

ENFERMEDAD DE CAROLI

Descrita por primera vez en 1906 por Jacques Caroli, que le dio su nombre en 1958^(19,20). Se define por dilataciones o ectasia de conductos biliares intrahepáticos grandes, segmentarios o lobulares, comunicadas entre sí, asociada a colangitis recurrente y formación de cálculos en dichas formaciones saculares.

Cuando se afectan además los conductos biliares pequeños y está presente algún grado de fibrosis hepática congénita, se denomina síndrome de Caroli, que suele estar asociado a enfermedad poliquística renal. En esta variedad la herencia es autosómica recesiva, mientras que en la enfermedad de Caroli su presentación es esporádica.

La complicación más temida es la capacidad de malignización, debido a la presencia de inflamación recurrente y crónica del epitelio de dichos sáculos: el colangiocarcinoma puede ocurrir hasta en el 7% de los casos⁽²¹⁾.

Histología

La enfermedad de Caroli presenta, en el estudio histológico, dilataciones cavernosas de los conductos biliares que mantienen la comunicación con el resto del árbol biliar, a diferencia de lo que ocurre en los quistes hepáticos asociados a la poliquistosis renal autosómica dominante⁽²²⁾.

Estas dilataciones afectan a los grandes conductos biliares intersegmentarios, presentando en su epitelio pequeñas

úlceras, zonas de hiperplasia y, ocasionalmente, proyecciones papilariformes. En el interior la bilis es espesa, con material calcáreo o pus⁽⁶⁾.

En el síndrome de Caroli estos hallazgos histológicos se superponen con los descritos en el apartado de fibrosis hepática congénita.

Clínica

Al ser una patología congénita, esporádica o de herencia autosómica recesiva, está ya presente en el momento del nacimiento, aunque los síntomas no suelen aparecer antes de los cinco años de edad y en el 80% de los casos después de los 30 años⁽²³⁾. Es entonces cuando debutan los episodios de colangitis que, al contrario de lo que ocurre en la colangitis asociada a obstrucción de la vía biliar, la fiebre puede no asociarse a dolor en hipocondrio derecho ni a ictericia⁽²⁴⁾. Por lo tanto, es necesario tener un alto índice de sospecha de esta complicación, sobre todo cuando no existen antecedentes familiares o personales que nos orienten en este sentido.

Es posible encontrar una historia previa de dolor abdominal recurrente más o menos específico en el hipocondrio derecho y tinte subictérico de mucosas antes de la aparición del primer episodio de colangitis. Estos episodios parecen estar relacionados con estasis biliar o el paso de pequeños cálculos biliares⁽²³⁾.

En el caso del síndrome de Caroli, estos síntomas se superponen con los derivados de la hipertensión portal.

Diagnóstico

El diagnóstico debe plantearse en cualquier paciente que presente episodios de colangitis de repetición, con o sin aumento de enzimas de colestasis, o signos clínicos de hipertensión portal.

En la exploración clínica encontraremos habitualmente un hígado aumentado de tamaño, que será de consistencia normal en caso de enfermedad de Caroli y duro si se asocia a fibrosis hepática congénita. Las pruebas analíticas mostrarán niveles de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa⁽²⁴⁾ siempre elevados.

La ecografía hepática o la tomografía axial computarizada con contraste pueden revelar la presencia de numerosas áreas anecoicas, de densidad agua, distribuidas de forma difusa o segmentaria. Este tipo de lesiones pueden interpretarse como formaciones quísticas pero no pueden establecer la existencia o no de continuidad entre ellas y el resto del árbol biliar.

Con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o transhepática percutánea se puede llegar al diagnóstico de certeza, pero ello conlleva un riesgo elevado de colangitis bacteriana ascendente. Por este motivo la colangi-resonancia es considerada hoy como el mejor método diagnóstico, al ser una prueba no invasiva que permite demostrar la existencia de comunicación entre las dilataciones quísticas y el resto del árbol biliar. Además, puede demostrar la presencia de litiasis intrahepáticas y, si se asocia a estudio parenquimatoso con contraste (resonancia magnética y angio-

resonancia) pone de manifiesto cambios sugestivos de cirrosis, colangitis, hipertensión portal o anomalías renales asociadas⁽²⁵⁾.

Tratamiento

El pronóstico de la enfermedad de Caroli es malo. La mortalidad varía, según diversos estudios, entre el 20% en los primeros cuatro años hasta el 48% en el primer año^(26,27). No existe tratamiento médico curativo para la enfermedad de Caroli. El tratamiento consistirá en el trasplante hepático o la hepatectomía parcial, en los casos en que la afectación hepática no sea difusa y esté limitada a un lóbulo o segmento. Ocasionalmente es necesario el drenaje de abscesos del interior hepático⁽²⁸⁾.

El cuidado del paciente es conservador hasta decidir el momento del trasplante. Se basa en controlar el dolor, mejorar el flujo biliar mediante la administración de con ácido ursodesoxicólico y el tratamiento antibiótico agresivo en los episodios de colangitis. En el síndrome de Caroli la presencia de hipertensión portal agrava el pronóstico y obliga a poner en marcha las medidas de control de la hipertensión portal.

Las indicaciones de trasplante hepático son: descompensación hepática, colangitis recurrente, afectación bilobar, cirrosis hepática secundaria y degeneración maligna. Se considera descompensación hepática si existe ascitis, encefalopatía, alteración de la coagulación, hipertensión portal, ictericia o alteración en la síntesis proteica: prolongación del tiempo de protrombina y o hipoalbuminemia⁽²³⁾.

Existen dos factores de mal pronóstico en la evolución del paciente trasplantado, sobre los que podemos influir: la edad del paciente y la colangitis activa en el momento del trasplante. Posiblemente se deba plantear el trasplante hepático en estadios precoces de la enfermedad, aun cuando las indicaciones de realizarlo no estén absolutamente establecidas. La sepsis es una de las causas principales de muerte en el primer año postrasplante, en aquellos pacientes que presentaban colangitis en el momento quirúrgico; por lo tanto se debe sospechar y tratar enérgicamente⁽²³⁾ (Tabla I).

Otro factor de mal pronóstico en la evolución del paciente trasplantado es la presencia de fibrosis hepática congénita, sin existir una explicación válida para ello⁽²³⁾.

En el Registro Europeo de Trasplante Hepático están recogidos 110 pacientes con enfermedad o síndrome de Caroli que han sido sometidos a trasplante⁽²⁹⁾. El tiempo medio de vida del paciente trasplantado es de 7,7 años, con un porcentaje de supervivientes a los 10 años del 56%. Estos datos son similares a los obtenidos en trasplante hepático por otras causas⁽²³⁾.

COMPLEJOS DE VON MEYENBURG

También llamados microhamartomas. No suelen desarrollarse de forma aislada sino asociados, en un 30% de los casos, a otras manifestaciones de enfermedad fibroquística hepática.

Es difícil determinar su prevalencia, ya que suelen tener un curso silente y son diagnosticados de forma casual en la

sexta década de la vida o bien constituyen hallazgos de autopsias⁽⁶⁾.

Consisten en dilataciones de los pequeños conductos biliares intrahepáticos más periféricos, y son secundarios a la alteración de la placa ductal en los estadios más avanzados del desarrollo intrauterino. Suelen describirse como agrupaciones de dilataciones, más o menos marcadas, de los conductos biliares con bilirrubina en su interior y rodeados de cierta fibrosis⁽²⁴⁾.

Cuando se presentan de forma aislada las pruebas analíticas son normales, y sólo si se asocian a fibrosis hepática congénita o al síndrome de Caroli pueden reflejar las alteraciones propias de estas enfermedades.

A pesar de la ausencia de síntomas, en un reducido número de pacientes se ha descrito la posibilidad de desarrollo de colangiocarcinoma⁽²³⁾. Por ese motivo en ocasiones hay que recurrir a laparotomía y toma de biopsia, pues los hallazgos radiológicos no permiten diferenciar los complejos de von Meyenburg de adenoma y/o adenocarcinoma⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yönm O, Özkayar N, Balkancı F, Harmancı Ö, Sökmensüer C, Ersoy O, Bayraktar Y. Is Congenital Hepatic Fibrosis a Pure Liver Disease? *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1253-9.
2. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992; 16: 1069-83.
3. Desmet VJ. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73: 80-88.
4. Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis. *Histopathology.* 1992; 20: 465-77.
5. Housset C. Maladies Kistiques du foie. Génétique et biologie cellulaire. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29: 861-9.
6. Summeerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, Cadafalch J and Scheuer PJ. Hepatobiliary Fibropolycystic Disease. A clinical and histological review of 51 patients. *Journal of Hepatology.* 1986; 2: 141-56.
7. Fiorillo A, Migliorati R, Vajro P, Caldore M, Vecchiore R. Congenital hepatic fibrosis with gastrointestinal bleeding in early infancy. *Clin Pediatr.* 1982; 21: 183-5.
8. Akhan O, Karaosmanoglu AD, Ergen B. Imaging findings in congenital hepatic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007; 61: 18-24.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 1705-13.
10. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miente V, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 443-50.
11. Sierra Salinas C. En Moraga F, editor: Protocolos de hepatología (9) Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/hepatologia/9.pdf>
12. McDiarmid SC. Treatment of end-stage liver disease. En: Walker A. 3ª ed. *Paediatric Gastrointestinal Disease.* Hamilton: B.C. Decker Inc.; 200. p.1250-1271.
13. Núñez Cuadrado E, García Martín FJ. Colecistitis y colangitis. En: Moreno Pérez D, Mellado Peña MJ y Ramos Amador JT

- (eds). *Infectología Pediátrica. Guía de actuación diagnóstico-terapéutica*. Edika Med, S.L.; 2007. p.49-50.
14. Gunnay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, Choyke PL, Flynn JT, Germino GG, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first national institutes of health/office of rare diseases conference. *J Pediatr*. 2006; 149: 159-64.
 15. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in Prevention of Portal Hypertensive Hemorrhage in Children: A Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 12-7.
 16. Schreiber RA. Propranolol and portal hypertension: Should kids be on the block? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 10-1.
 17. Corley DA, Cello JP, Adkinson W, Wei-Fang KO, Kerlilowske K. Octreotide for acute esophageal varicela bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2001; 120: 946-54.
 18. Álvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Leblanc A, Odievre M, et al. Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr*. 1981; 99: 370-5.
 19. Vachell HR, Stevens WM. Case of intrahepatic calculi. *Br Med J*. 1906; 1: 434-6.
 20. Caroli J, Couihaud C. Une affection nouvelle, sans doute congenitale, des voies biliares: la dilatation kystique unilobaire des canaux hepatices. *Sem Hop Paris*. 1958; 14: 496-502.
 21. Gupta AK, Gupta A, Bhardwaj VK, Chansoria M. Caroli's disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 233-5.
 22. Gutiérrez Junquera C, Vidal Company A, Atienzar Tabarra M, Ruiz Cano R, Tébar Gil R. Fibrosis hepática congénita y enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 473-475.
 23. Habib S, Shakil O, Couto OF, Demetrio AJ, Fung JJ, Marcos A, Chopra K. Caroli's Disease and Orthotopic Liver Transplantation. *Liver transplantation*. 2006; 12: 416-21
 24. Dhumeaux D. Lésions Kystiques congénitales des voies biliaires intra et extra-hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29: 878-82
 25. Asselah T, Ernst O, Sergent G. Caroli's disease: a magnetic resonance colangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 109-10
 26. Tsuchida Y, Sato T, Sanjo K, Etoh T, Hata K, Terawaki K. et al. Evaluation of long term results of Caroli's disease: 21 years observation of a family with autosomal dominant inheritance, and review of literature. *Hepatogastroenterology*. 1995; 42: 175-81.
 27. Dagli U, Atalay F, Sasmaz N, Bostanoglu S, Temucin G, Sahlın B. Caroli's disease: 1977-1995 experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 10: 109.
 28. Mabrut JY, PArtensky C, Jaeck D, Oussoultzoglou EB, Aulieux J, Boillot O, et al. Congenital intrahepatic bile Duch dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg*. 2007; 246: 236-45.
 29. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and síndrome. *Transplant International* 2006; 19: 381-8.
 30. Karaham OI, Kahrıman G, Soyuer I, Ok E. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cystadenocarcinoma. *Clin Imaging*. 2007; 31: 50-3.

3.4.20 Enfermedades de la vesícula. Litiasis biliar

M.D. Acuña Quirós, J. Álvarez-Coca González

LITIASIS BILIAR

Se define la litiasis biliar como la presencia de cálculos en la luz de la vía biliar que pueden obstruir el flujo biliar. Los cálculos son material cristalino o amorfo precipitado en la bilis. Las complicaciones de la litiasis son la infección, emigración del cálculo al colédoco con obstrucción total o parcial al flujo biliar y la impactación del cálculo en cístico o en el esfínter de Oddi produciendo pancreatitis.

La litiasis biliar en la edad pediátrica se ha considerado hasta hace pocos años como una enfermedad infrecuente cuya presencia guardaba relación con un proceso hemolítico. En la actualidad su prevalencia es mayor debido al uso generalizado de la ecografía en las situaciones de riesgo y la mayor supervivencia de niños con patologías graves que conllevan al uso de nutrición parenteral prolongada. Puede darse a cualquier edad con un incremento durante la pubertad. La incidencia se ha establecido entre 0,15 y 0,22% en los menores de 16 años. La prevalencia de cálculos biliares sintomáticos o no en menores de 5 años es de 3/10.000. La localización más frecuente es en la vesícula biliar (90 a 95%) y más raramente en el cístico o colédoco (5 a 10%).

Prevalencia

Con frecuencia los cálculos en los niños no tienen una causa conocida. La litiasis se considera idiopática hasta en un 60%. En una recopilación de 123 casos procedentes de distintos hospitales españoles, la etiología fue idiopática en el 60,2% y secundaria en el 39,8%; entre las enfermedades asociadas a litiasis biliar los trastornos hemolíticos crónicos representaron el 30%⁽¹⁾.

Friesen y Roberts revisaron su serie hospitalaria y un total de 693 cálculos descritos en la literatura pediátrica, el 72% de los cálculos eran pigmentarios y el 17%, de colesterol, encontrando que la etiología varía con la edad. En los menores de un año, no se encontró etiología en el 37% de las litiasis; en este grupo de edad la nutrición parenteral y cirugía se daban en el 29%, respectivamente, y la sepsis en un 15%. En preescolares, las enfermedades hepatobiliares y la cirugía fueron las causas más frecuentes (28 y 21%). En niños entre 6 y 11 años la enfermedad hemolítica existía en un 23%⁽²⁾.

Tipos de cálculos^(3,4)

Los cálculos biliares se pueden clasificar según su composición en cálculos pigmentarios y cálculos de colesterol.

Los cálculos pigmentarios son cálculos compuestos por sales de calcio insolubles; contienen menos de un 30% de

colesterol y se distinguen dos tipos, los cálculos negros y los marrones, en ambos tipos el pigmento lo constituyen las sales de bilirrubinato cálcico.

Cálculos pigmentarios negros

Son de color brillante, como antracita, duros, de superficie espiculada. Están compuestos por bilirrubinato cálcico, polímeros de bilirrubina, carbonato y fosfato cálcicos, unidos con fuertes uniones cruzadas y son insolubles en líquidos orgánicos. Se forman en la bilis estéril. En estos cálculos la bilis está supersaturada con bilirrubinato cálcico, carbonato cálcico y fosfato cálcico. El aumento de la bilirrubina, no conjugada puede provenir de una producción aumentada y su excreción en la bilis, como sucede en las hemólisis, o por una conjugación incompleta de la bilirrubina lo que ocurre en algunas hepatopatías. La bilirrubina no conjugada es muy sensible a precipitar en presencia de calcio ionizado y se une al calcio formando complejos de bilirrubinato cálcico insolubles. Las glicoproteínas de la mucina pueden ser el entramado sobre el que los cálculos pigmentarios crecen.

Cálculos pigmentarios marrones

Son de color marrón o pardo, de aspecto untuoso, como masilla. Están formados por capas alternantes de bilirrubinato cálcico y sales cálcicas de ácidos palmítico y esteárico. Se forman en la vesícula y conductos biliares. La formación está relacionada con la infección de los conductos hepáticos (colangitis) por las bacterias intestinales (*Escherichia coli*, *enterococos*, bacterias anaerobias, helmintos), asociada a la estasis biliar.

En la infección de las vías biliares por las bacterias entéricas se produce una desconjugación de la bilirrubina por acción de una β glucuronidasa bacteriana. Los ácidos grasos que se encuentran en estos cálculos son fundamentalmente palmitato y estearato y derivan de la lecitina biliar por la acción hidrolítica de la fosfolipasa A1 bacteriana. Habitualmente estos ácidos no se encuentran libres en la bilis. Además, los gérmenes segregan un polisacárido pseudomucinoso que atrapa el material precipitado, aumentando el tamaño del cálculo, provocando un círculo vicioso de obstrucción, estasis, proliferación bacteriana, inflamación y formación de cálculos. Estos cálculos son radiotransparentes porque su contenido en fosfato y carbonato cálcicos es pequeño y contienen más colesterol que los negros a causa de que en la bilis, en la que se desarrollan, tiende a ser sobresaturada en colesterol.

TABLA I. Factores de riesgo para la formación de cálculos en lactantes y niños. Enfermedad hemolítica crónica.

- Inanición
- Nutrición parenteral total
- Resección intestinal (Ileal)
- Enterocolitis necrotizante
- Deshidratación (Vómitos, Furosemida)
- Drogas (Ciclosporina, Ceftriaxona)
- Colestasis (Anomalía vía biliar, Cirrosis)
- Policitemia (Fototerapia, Hemólisis)
- Prematuridad
- Fibrosis Quística

TABLA II. Factores de riesgo para la formación de cálculos en adolescentes. Enfermedad hemolítica crónica.

- Antecedentes familiares
- Nutrición parenteral total
- Síndrome de Down
- Obesidad
- Anticonceptivos
- Colestasis
- Parasitosis hepáticas
- Inmovilización e inanición
- Resección intestinal (E. de Crohn)
- Hemobilia. Trauma hepático
- Colagenopatías

Cálculos de colesterol

La formación de este tipo de cálculos se debe a la secreción hepática de bilis sobresaturada con colesterol, y la nucleación del colesterol en cristales en la vesícula biliar, todo ello unido a un tiempo de permanencia mayor en la misma, debido a un vaciamiento alterado.

La bilis es una solución acuosa de lípidos hidrofóbicos insolubles en agua, en la que sus principales componentes lipídicos: fosfolípidos y colesterol, son solubilizados por las sales biliares en micelas. La máxima solubilidad del colesterol en la bilis se puede determinar por la relación molar del colesterol, fosfolípidos y sales biliares y se expresa como índice de saturación del colesterol. La bilis sobresaturada es aquella en que la concentración de colesterol excede el índice máximo de saturación. En esta situación las vesículas multilamelares de colesterol se agregan, situación que sirve para la cristalización. La nucleación puede ser homogénea cuando ocurre sin ningún material extraño o heterogénea si la cristalización se realiza sobre cuerpos extraños tales como detritus celulares, proteínas o sales de calcio. En la bilis humana se han identificado promotores de la nucleación de los cristales de colesterol en una proteína biliar de 150 kDa e inhibidores del tiempo de nucleación en las apoproteínas AI y AII. La estasis de la vesícula facilita el crecimiento de cristales microscópicos en cálculos. Un factor patogénico en el desarrollo de los cálculos del colesterol es la alteración de la contractilidad de la vesícula, con vaciamiento alterado y el estancamiento secundario de la bilis.

Situaciones predisponentes a cálculos pigmentarios negros Enfermedad hemolítica crónica

En la esferocitosis, drepanocitosis, la talasemia mayor y menor, la deficiencia de piruvatoquinasa y de glucosa-6P dehidrogenasa, y también en las anemias hemolíticas autoinmunes, existe un riesgo alto de cálculos pigmentarios, que se incrementa con la edad. La frecuencia descrita a los 10 años de litiasis es del 14% y se eleva al 50% a los 20 años.

La clínica de estos pacientes suele ser asintomática. La cirugía electiva es el tratamiento de elección, preferentemente con laparoscopia debido a una mejor recuperación postquirúrgica.

Nutrición parenteral total

La nutrición parenteral total (NPT) predispone a la formación de barro biliar tanto en neonatos como en niños más mayores.

El barro biliar está formado por abundantes cristales de colesterol y acúmulos pigmentarios (bilirrubinato cálcico amorfo) con una matriz gelatinosa de moco. Está favorecido por la estasis biliar que implica el ayuno total⁽⁵⁾. Esta situación de litiasis incipiente es reversible con la alimentación o la contracción vesicular intermitente con colecistoquinina i.v.⁽⁶⁾. En una serie de neonatos con NPT superior a diez días el 40% de los recién nacidos desarrollaron barro biliar y un 5% de ellos, litiasis⁽⁷⁾. En niños la colelitiasis se asocia a la duración de la NPT y es más frecuente si los pacientes presentan intestino corto o pérdida de la válvula íleo-cecal⁽⁸⁾ (Tablas I y II).

Cirrosis y colestasis crónicas

La cirrosis es una situación patológica que favorece la litiasis, hecho observado en el momento del trasplante hepático o en necropsias. La causa no se conoce, podría estar relacionada con la hemólisis por el hiperesplenismo y la disminuida secreción de sales biliares por el hígado cirrótico. A pesar de esta reducción, no es frecuente encontrar en los cirróticos cálculos de colesterol, por la reducida síntesis hepática del mismo, con lo que la relación colesterol/ácidos biliares se mantiene normal en la bilis. En las enfermedades por errores innatos del metabolismo de las sales biliares se producen también cálculos pigmentarios, más que de colesterol, por las mismas razones que en la cirrosis. La enfermedad de Wilson es otra enfermedad hepática en la que puede darse litiasis pigmentaria, debido a hemólisis.

En las enfermedades hepáticas colestásicas la cantidad de bilirrubina producida excede la solubilidad de la bilis los niños con colestasis familiar intrahepática progresiva (PFIC 1) son propensos a desarrollar cálculos pigmentarios.

Condiciones patológicas que predisponen a los cálculos marrones

En Europa y EE.UU., este tipo de cálculos es muy infrecuente. La mayoría ocurren en conductos biliares obstruidos e infectados, como en el quiste del colédoco o en la enfer-

medad de Caroli. Son frecuentes en la costa oriental del Pacífico donde se asocian a infestaciones por parásitos, como el *Áscaris lumbricoides*.

Condiciones patológicas que predisponen a cálculos de colesterol

Obesidad

Los adultos obesos presentan una prevalencia de cálculos de colesterol del doble que la población normal. En los obesos la secreción de colesterol en la bilis está aumentada en relación con las sales biliares y los fosfolípidos, en consecuencia la bilis está sobresaturada en colesterol, predisponiendo a la formación de los cálculos.

Los factores que predisponen a la formación de cálculos de colesterol son múltiples, aunque este tipo de cálculos se presentan a partir de la adolescencia. En las mujeres, a partir de esa edad, se produce un incremento en la saturación de la bilis por colesterol y se da con más frecuencia este tipo de cálculo que en los varones, lo que sugiere una influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo de este tipo de litiasis. No se conocen bien los mecanismos de nucleación del colesterol en la obesidad, pero es evidente la prevalencia de estos cálculos en mujeres adolescentes obesas (2%). Con la pérdida de peso la sobresaturación del colesterol en la bilis aumenta, tendiendo a bajar cuando se estabiliza el peso⁽⁹⁾.

Fibrosis quística

La vesícula de la fibrosis quística (FQ) es hipoplásica en un 25% de los pacientes, rellena de moco espeso, por el defecto genético que se expresa en la vesícula. La presencia de cálculos en la edad infantil en esta patología es aproximadamente del 5%.

En la FQ se ha descrito un aumento de eliminación fecal de sales biliares y una composición biliar con alta concentración de colesterol en relación con los fosfolípidos y sales biliares. Debido a que son radiolúcidos, se asumió que eran cálculos de colesterol, pero estudios más recientes han demostrado que son pigmentarios. Este hecho explica que no responden al tratamiento con ácido ursodesoxicólico⁽¹⁰⁾.

Enfermedad de Crohn con afectación ileal o en resecciones ileales

En los trastornos ileales () se produce una interrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares, favoreciendo la aparición de bilis litogénica en adultos. En niños los datos son escasos.

Miscelánea

Un 10% de los pacientes tratados con ceftriaxona desarrollan cálculos de ceftriaxona cálcica en los 7 primeros días de su utilización. La litiasis, que ecográficamente deja sombra acústica, suele ser asintomática y desaparece entre uno y dos meses después de terminar el tratamiento⁽¹¹⁾.

Otro grupo de riesgo son los pacientes que han sufrido un trasplante de órganos, en ellos se dan varios factores predisponentes: medicaciones, infecciones de repetición por la inmunosupresión, y la nutrición parenteral.

Manifestaciones clínicas

En un alto porcentaje de casos los cálculos son asintomáticos y son un hallazgo casual al hacer una ecografía por otro motivo o por tratarse de un paciente con algún factor de riesgo.

La litiasis biliar sintomática en la infancia se presenta, en general, con síntomas inespecíficos, como el dolor abdominal intermitente, de localización periumbilical o epigástrica, ocasionalmente en hipocondrio derecho o con síntomas dispepticos con vómitos asociados al dolor.

El cólico biliar rara vez se refiere en la infancia, aunque sí se observa en los adolescentes. Se caracteriza por dolor de inicio brusco no suele ser de naturaleza cólica, que aumenta de intensidad rápidamente, permaneciendo estable durante unas horas y luego disminuye. El dolor se irradia hacia zona interescapular, escápula u hombro derecho; puede ir acompañado de síntomas vagales como palidez, sudoración, náuseas/vómitos y no suele haber fiebre. La frecuencia e intensidad de los episodios dolorosos puede variar así como los periodos libres de síntomas. El dolor parece deberse a la obstrucción del conducto cístico aumentando la presión en la vesícula para vencer el obstáculo. Sólo en el 10-20% de los casos existe un discreto aumento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas y GGT. Si el dolor tiene una duración mayor de 6-12 horas, aparece fiebre o persisten los vómitos, habrá que descartar complicaciones como colecistitis o pancreatitis.

En los pacientes adultos con litiasis biliar hasta el 80% están asintomáticos en las series pediátricas españolas hasta el 66,6% presentan síntomas; los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal (94%), la ictericia (13,4%) y la fiebre (9,7%)⁽¹²⁾.

Diagnóstico

La ecografía es la técnica más útil en el diagnóstico de la colelitiasis, con una sensibilidad y especificidad del 95%⁽⁹⁾.

La vesícula es una estructura elíptica sin ecos en su interior. El tamaño varía entre 3 cm de largo en el periodo neonatal a 10 cm en la adolescencia, debiendo ser su pared menor de 3 mm de espesor. Los cálculos aparecen ecográficamente como imágenes hiperecogénicas que dejan sombra acústica posterior y el barro biliar se visualiza como material hiperecogénico que no deja sombra. El engrosamiento de la pared de la vesícula es sugestivo de colecistitis.

La ecografía se debe realizar en ayunas; para valorar el funcionalismo se hace un control ecográfico tras ingesta de comida grasa.

Mediante ecografías sistemáticas en el periodo neonatal se ha detectado una incidencia de litiasis del 0,34%. Aparecen como zonas de mayor ecogenicidad en el interior de la vesícula, de tamaño variable de escasos milímetros hasta varios centímetros de diámetro, a veces calcificadas. En la mitad de los casos este material se elimina espontáneamente en los tres primeros meses de vida, con clínica de crisis de dolor, vómitos y en ocasiones heces acólicas, que se normalizan en pocos días, sin observarse la dilatación de la vía biliar intrahepática.

La radiografía simple identifica los cálculos con alto contenido en calcio (cálculos pigmentarios). Estos cálculos opacos se observan en los niños en un 50% de las litiasis mientras que sólo constituyen un 15% de los cálculos de los adultos.

Para valorar la morfología de la vía biliar y en el caso de colelitiasis biliares complicadas de gran utilidad la colangiorresonancia. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite extraer el cálculo por papilotomía endoscópica.

Tratamiento

En el tratamiento de la litiasis biliar será necesario valorar: la existencia o no de síntomas, la edad del paciente, la etiología, si existen factores de riesgo, si son o no radioopacos, el número, tamaño y localización de los cálculos.

La litiasis biliar asintomática, de hallazgo casual sin enfermedad de base ni factores de riesgo, no requiere tratamiento. Se realizarán revisiones periódicas, en las que se valorará según evolución otro tipo de terapia. En los pacientes asintomáticos con un trastorno hemolítico de base está indicada la colecistectomía laparoscópica, por el riesgo de padecer complicaciones secundarias a la litiasis con la edad.

Tamaño y número de los cálculos: si el cálculo es mayor de 2 cm está indicada la colecistectomía, pues existe poca posibilidad de resolución espontánea⁽¹³⁾. Si el cálculo es único y de tamaño inferior a 2 cm, es razonable la actitud expectante, ya que la desaparición espontánea es posible. En la litiasis múltiple asintomática se suele indicar tratamiento quirúrgico por el riesgo de que emigren los cálculos desde la vesícula.

Otro factor a tener en cuenta es la edad: en los lactantes y niños pequeños existe tendencia espontánea a eliminar el cálculo. A esta edad, si están asintomáticos y no hay coledocolitiasis, lo más prudente es tener una actitud expectante, con controles clínicos y ecográficos cada 3-6 meses, procediendo a cirugía electiva si se hacen sintomáticos.

Tratamiento médico

El tratamiento médico se indicará en aquellos pacientes con barro biliar, litiasis de cálculos de colesterol (cálculos radiotransparentes), con vesícula funcionante, asintomáticos, o pacientes sintomáticos en los que está contraindicada la cirugía. Los cálculos en pequeño número y de pequeño tamaño, menor de 5 mm de diámetro. Está contraindicado en la colelitiasis sintomática complicada.

Se pueden utilizar el ácido ursodesoxicólico (AUDC), en dosis de 10-15 mg/kg/día, y el ácido quenodesoxicólico a 10 mg/kg/día. De forma preferente se utiliza el AUDC por su mayor rapidez y eficacia, su buena tolerancia, la escasez de efectos secundarios, salvo diarrea en un porcentaje pequeño.

El mecanismo de acción del ácido ursodesoxicólico (7-B-hidroxiépímero del ácido quenodesoxicólico) es la reducción de la secreción biliar de colesterol, con lo que se reduce el índice de saturación de colesterol en la bilis y se promueve la remoción lenta y progresiva del colesterol de los cálculos hasta disolverlos; también es capaz de disminuir la absorción intestinal de colesterol y de prolongar el tiempo de nuclea-

ción. Se administra con las comidas, especialmente con la cena, debido a que por la noche es cuando la vesícula permanece en reposo y la bilis se hace más litogénica.

La duración del tratamiento depende de la evolución: si en 6 meses no hay respuesta debe suspenderse o si en dos años el cálculo no se ha disuelto definitivamente. Se considera éxito del tratamiento la desaparición completa de los cálculos en dos ecografías separadas entre sí con un intervalo de al menos un mes. Si la selección del paciente es adecuada, el tratamiento con ácidos biliares puede alcanzar hasta el 60% de éxito en cálculos pequeños, pero el riesgo de recurrencia al suspenderlo es de 10% al año y la mayoría recidivan entre los 3 y 20 años.

En los pacientes que han sufrido un trasplante de órganos, en los cuales coexisten múltiples factores predisponentes como medicaciones que pueden favorecer la formación de cálculos, infecciones de repetición secundarias a la inmunosupresión, nutrición parenteral e incluso el propio acto quirúrgico, algunos autores, como Ganschow, plantean la posibilidad de realizar profilaxis de ácido ursodesoxicólico en estos niños. Asimismo en los pacientes trasplantados de hígado⁽¹⁴⁾.

La disolución con solventes de contacto de acción rápida, se ha utilizado en adultos. Se utiliza un derivado del éter, el *metil-tert-butil-éter*, que es capaz de disolver los cálculos de colesterol, *in vitro*, en algunas horas. Se perfunde directamente en vesícula funcionante. La experiencia es limitada y en un 70% de los casos persisten mínimos fragmentos. La tolerancia es mala, exige analgesia. No se ha utilizado en niños.

Litotricia

Su finalidad es la fragmentación de los cálculos por ondas de choque, para que puedan ser disueltos más rápida y eficazmente por los solventes (ácidos biliares) administrados por vía oral. Para que el tratamiento sea eficaz los cálculos deben ser radio, transparentes, la vesícula, funcionante y el número de cálculos de uno a tres, con un diámetro entre 6 y 30 mm. Los mejores resultados se han obtenido en los pacientes con cálculo único de diámetro menor de 20 mm, en estos casos la desaparición completa fue del 70-80%. Si la litiasis es múltiple, la probabilidad desciende al 30-50%. Un 30% tienen una o varias crisis de cólicos hepáticos. La tasa de recidiva varía entre el 25-30% a los cinco años. En general su uso no está recomendado en niños. Podría plantearse en casos muy concretos, en pacientes con enfermedad de base grave, en los que la colecistectomía suponga un riesgo.

Radiología invasiva

Cuando hay signos de obstrucción del colédoco, sin signos de infección, se puede plantear un periodo de observación, pues hasta en un 30% de los casos hay una eliminación espontánea de los cálculos. Si la colestasis persiste durante más de dos semanas debe adoptarse una actitud intervencionista. La colangiografía percutánea transhepática o la endoscopia retrógrada (CPRE) son técnicas que pueden evitar la cirugía abierta en los casos en que no hay estenosis o malformación de la vía biliar extrahepática.

En los pacientes trasplantados de hígado, secundariamente a una estenosis en la anastomosis biliar, pueden originarse cálculos únicos o múltiples que se pueden tratar mediante colangiografía trans-parieto-hepática⁽¹⁴⁾.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento definitivo de la litiasis, es la colecistectomía. Actualmente gracias a la cirugía mínimamente invasiva, la intervención de la litiasis biliar mediante la colecistectomía laparoscópica, ha supuesto una gran ventaja. Es una intervención fácil para cirujanos entrenados, con menores complicaciones que la cirugía tradicional, el postoperatorio es corto y al niño se le puede dar de alta a las 24 horas, además de permitir solucionar otras patologías que presente el enfermo (hernia, esplenectomía, etc.)⁽¹⁵⁾.

Indicaciones para la colecistectomía

- Pacientes de cualquier edad con síntomas claros de colecistitis por litiasis: ictericia, fiebre, dolor en hipocondrio derecho, tríada clásica que suele acompañarse de vómitos y mal estado. La intervención se haría una vez resuelto el cuadro agudo con terapia antimicrobiana y reposo digestivo, sin esperar a un nuevo brote que dificultaría o impediría la vía laparoscópica.
- A partir de los 4-5 años en niños con sintomatología más larvada, en los que se demuestra la existencia de cálculos radioopacos, puede estar indicada la intervención quirúrgica, sobre todo si además hay factores de riesgo, como enfermedad hematológica, hepatopatía.
- Se recomienda tener en cuenta que los niños con litiasis biliar, aunque no es frecuente, pueden desarrollar una colecistitis o migrar los cálculos y ocupar el colédoco, siendo más complicada la solución quirúrgica.

COLECISTITIS AGUDA

La colecistitis es la inflamación de la vesícula. Es muy poco frecuente en niños, 1,3 casos en la edad pediátrica por cada 1.000 casos en adultos, sin predilección de sexo⁽¹⁶⁾.

Tradicionalmente se clasifica en calculosa o acalculosa. En adultos, más del 90% de las colecistitis se asocian con litiasis biliar, mientras que en niños la colecistitis acalculosa representa entre el 30 y el 50% de todas las colecistitis⁽¹⁶⁾.

Fisiopatología⁽¹⁷⁾

El desencadenante inicial es la obstrucción de la salida de la vesícula por un cálculo, edema o espasmo con la consiguiente estasis de la bilis. Esta situación puede llevar a una sobresaturación de la bilis y a la formación de cristales, litiasis e inflamación de la mucosa.

Sin embargo, en estudios experimentales con ratas, la ligadura del conducto cístico no produce inflamación de la vesícula. En cambio, si se añade una agresión mecánica o química a la mucosa de la vesícula, sí se provoca una colecistitis. Se cree que el daño de la pared vesicular provoca que la lecitina, presente en la bilis, pase a lisolecitina que actuaría como irritante, produciendo la inflamación de la vesícula.

La inflamación, a su vez, ocasiona una disminución de la contractilidad de la vesícula con mayor dificultad para el vaciamiento, aumento de la estasis biliar y empeoramiento de la inflamación.

Una vez que se inicia el proceso inflamatorio, se liberan otros mediadores inflamatorios que perpetúan el proceso. Las prostaglandinas juegan un papel en el mantenimiento de la inflamación, lo que explica que los inhibidores de las prostaglandinas alivien los síntomas del cólico biliar y reduzcan la presión intraluminal en el conducto cístico.

La estasis biliar también facilita el crecimiento de bacterias entéricas, principalmente *Escherichia coli*, *Enterococo*, *Klebsiella* y *Enterobacter*.

La colecistitis acalculosa aguda suele aparecer en el contexto de enfermedades infecciosas, o de enfermedades sistémicas con afectación importante y situaciones críticas. En estas circunstancias se facilita la estasis de la bilis e isquemia, con la consiguiente respuesta inflamatoria local en la pared de la vesícula.

La inflamación de la vesícula puede producirse también por la alteración del flujo sanguíneo a nivel de la mucosa de la vesícula. Por eso la colecistitis puede verse en las vasculitis como en el lupus sistémico y en el kawasaki, probablemente por compromiso vascular directo e insuficiencia vascular en la pared vesicular⁽¹⁸⁾.

Etiología

La colecistitis aguda acalculosa se observa en pacientes con patologías críticas y con gran afectación sistémica, generalmente asociado a algún factor de riesgo como la sepsis/hipotensión, nutrición parenteral total, cirugías importantes, quemaduras extensas, traumatismos graves, empleo de opiáceos, ventilación mecánica⁽¹⁹⁾.

En los niños se suele encontrar en enfermedades infecciosas sin tener que estar presentes los factores antes comentados, ni una gran afectación sistémica. El listado de enfermedades infecciosas asociado a colecistitis aguda en niños es extenso, pero generalmente basado en casos aislados⁽²⁰⁻²²⁾.

También hay que tener en cuenta la posibilidad de que sea causada por una vasculitis⁽¹⁸⁾.

Clínica

Los síntomas habituales son la fiebre y el dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho o epigastrio. Es un dolor intenso y constante que dura más de 6 horas, generalmente varios días y que se suele acompañar de vómitos y rechazo del alimento.

El dolor abdominal en la colecistitis es similar al del cólico biliar. La diferencia principal es que en el cólico biliar el dolor suele ser progresivo, dura menos de 4 horas y se resuelve completamente. El dolor del cólico puede observarse después de una comida elevada en grasa que provoca una contracción de la vesícula, o provocada por la obstrucción transitoria del conducto cístico por una piedra u otra causa, que ocasiona un aumento brusco de la presión intraluminal.

En el paciente críticamente enfermo la reaparición de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal pueden ser los únicos síntomas de una colecistitis simple o complicada (perforación).

TABLA III. Criterios ecográficos de colecistitis aguda.

1. Dilatación de la vesícula
2. Engrosamiento de la pared de la vesícula
3. Signo ecográfico de Murphy (defensa y parada inspiratoria al presionar la vesícula con la sonda del ecógrafo)
4. Líquido o absceso pericolecístico
5. Presencia de litiasis

Exploración

Al acercarse al paciente se observa que permanece tumbado sin moverse, porque el dolor de la colecistitis se debe a la inflamación del peritoneo parietal, que aumenta con el movimiento. El enfermo está febril y taquicárdico, con sensación de quebranto.

A la exploración hay dolor y defensa en hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo (detención de la inspiración al palpar la vesícula en la región del hipocondrio derecho), palpándose en ocasiones una masa que corresponde a la vesícula distendida.

La ictericia es infrecuente, y si está presente nos debe hacer pensar en una etiología calculosa en un paciente con anemia hemolítica crónica, o en una colangitis.

Pruebas complementarias generales

En la analítica se aprecia leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva). Es obligatorio extraer hemocultivos, parámetros de función hepatobiliar y amilasa. No suele estar afectada la función hepática, o si lo está es en forma muy discreta.

Estudios de imagen

El diagnóstico de la colecistitis aguda se basa en la ecografía, sin embargo no tiene un 100% de sensibilidad ni especificidad diagnóstica. Los signos ecográficos principales son la dilatación de la vesícula con engrosamiento de la pared (Tabla III)⁽¹⁹⁾. El engrosamiento de la pared vesicular está descrito también en la hepatitis viral, hipoalbuminemia, y en la infección por virus de Epstein-Barr⁽¹⁹⁾.

La TAC es también útil para el diagnóstico aunque suele ser suficiente con la ecografía. La RMN es menos discriminativa en esta patología.

La gammagrafía es muy útil en la colecistitis (sensibilidad, 97%, especificidad, 90%)⁽¹⁷⁾. Se emplea ácido iminodiacético (HIDA) marcado con Tc99, que se capta por los hepatocitos y se elimina por vía biliar, rellenando la vesícula. En la colecistitis el hígado capta el contraste pero la vesícula no se rellena. Hay falsos positivos en casos de enfermedades hepáticas graves, por falta de estímulo en caso de ayuno con nutrición parenteral, hiperbilirrubinemia y obstrucción del cístico⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la colecistitis aguda es difícil porque es una patología muy infrecuente en niños y los síntomas se pueden atribuir a las enfermedades a las que se asocia. Hay que plantearse el diagnóstico diferencial con la colangitis; en

TABLA IV. Criterios diagnósticos en la colecistitis aguda⁽²³⁾.

- A. Exploración**
 1. Signo de Murphy
 2. Dolor y defensa en hipocondrio derecho con/sin masa palpable
- B. Laboratorio**
 1. Fiebre
 2. Leucocitosis
 3. Elevación de reactantes de fase aguda (PCR)
- C. Radiología**

Hallazgos característicos ecográficos y/o gammagráficos

El diagnóstico definitivo se alcanza cuando hay un resultado positivo en la exploración y otro en el laboratorio, y la radiología confirma el diagnóstico. Se deben excluir la hepatitis aguda y otras enfermedades abdominales agudas.

la colangitis aparece la tríada típica de dolor en hipocondrio derecho, fiebre e ictericia (tríada de Charcot).

Los criterios clínicos, analíticos y radiológicos para el diagnóstico de colecistitis aguda vienen recogidos en la tabla IV⁽²³⁾.

Tratamiento

a. Médico. Lo primero es estabilizar al paciente y dejar la vesícula en reposo. Se comienza con rehidratación iv, analgesia intentando evitar los opiáceos, y dejando al paciente en ayunas, con/sin sonda nasogástrica para aspiración gástrica. Cuando se reinicie la realimentación oral se limitará inicialmente el aporte de alimentos grasos. El siguiente paso es controlar la enfermedad base que pudiera ocasionar la colecistitis.

El empleo de antibióticos es controvertido porque no todas las colecistitis agudas se asocian con infección de la vesícula. En los casos leves suele ser suficiente con analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroides (AINES), mientras que en los casos moderados o graves es prudente asociar tratamiento antibiótico⁽²⁴⁾.

Las pautas antibióticas no están bien definidas, pero deben cubrir los gérmenes entéricos. La pauta clásica incluye ampicilina + gentamicina/tobramicina + metronidazol, pudiendo sustituirse la ampicilina por una cefalosporina de 3ª generación, como la cefotaxima. Algunos autores no asocian los aminoglucósidos cuando emplean cefalosporinas de 3ª generación⁽²⁴⁾.

En los casos, en que el paciente haya recibido tratamiento antibiótico previo de amplio espectro y no haya mejorado se puede emplear meropenem, asociando antifúngicos.

b. Quirúrgico. La colecistectomía es el tratamiento de elección en los pacientes adultos. El método preferido es la colecistectomía laparoscópica, que la mayoría de los autores aconsejan de forma precoz en la primera semana de inicio de los síntomas, sin esperar a que transcurran seis semanas como se recomendaba anteriormente^(25,26). En el acto quirúrgico conviene recoger muestra de bilis para cultivo y poder dirigir el tratamiento antibiótico orientado. En niños se preconiza el tratamiento quirúrgico en

caso de etiología calculosa o de mala evolución. Las complicaciones pueden ser infecciosas, como la sepsis, o locales, como necrosis, perforación, absceso, todas ellas requieren cirugía.

En los casos de colecistitis aguda acalculosa, si el paciente está estable, es preferible intentar controlar primero la patología de base porque la evolución puede ser favorable, sin precisar tratamiento quirúrgico. En este supuesto es obligatorio el seguimiento estricto con ecografía⁽¹⁹⁾.

HYDROPS AGUDO DE LA VESÍCULA

El hydrops es la dilatación masiva de la vesícula no asociada a litiasis, ni a obstrucción, ni a inflamación. El origen de la distensión de la vesícula se debe a una alteración del vaciamiento de la vesícula, posiblemente por obstrucción transitoria del cístico, aumento en la secreción de moco, o hiperplasia de los ganglios adyacentes⁽²⁷⁾.

La causa es desconocida pero aparece con mayor frecuencia relacionado con otras enfermedades (Tabla V)^(27,28), especialmente en la infección por virus de *Epstein-Barr*⁽²⁹⁾, y en el síndrome de Kawasaki (3-5%)^(28,30).

La clínica es el dolor abdominal agudo de difícil localización, vómitos y defensa a la palpación en hipocondrio derecho, pudiéndose apreciar en ocasiones una masa en el cuadrante superior derecho. La ecografía visualiza una dilatación importante de la vesícula sin otros hallazgos.

El tratamiento es de soporte porque la resolución es espontánea y completa en pocas semanas. Excepcionalmente puede ser necesaria la colecistectomía⁽³⁰⁾.

DISQUINESIA BILIAR

El término de disquinesia biliar se aplica en pacientes con síntomas típicos de origen biliar en los que no se encuentran anomalías estructurales de la vesícula, ni litiasis. Se debería a la dismotilidad de la vesícula. A este cuadro se le denomina también colecistitis acalculosa crónica, pero en realidad no se encuentran datos histológicos de colecistitis crónica en todas las piezas de colecistectomía⁽³¹⁾.

La causa no se conoce pero se considera que se debe a una disfunción del cístico o de la vesícula, lo que impide el vaciamiento adecuado de éstos. La dismotilidad de la vesícula puede ser debido a una disfunción intrínseca de la vesícula o secundaria a la inflamación de la colecistitis crónica.

Suele caracterizarse por cuadro de dolor abdominal tipo cólico biliar, con vómitos, náusea e intolerancia a las comidas grasas, y recientemente se está reconociendo como causa frecuente de dolor abdominal crónico en niños⁽³²⁾. El dolor se suele localizar en hipocondrio derecho o epigastrio.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica de patología biliar con estudios normales, incluyendo la ecografía. El diagnóstico final se apoya en las pruebas de gammagrafía (HIDA) tras estimulación con colecistoquinina i.v.⁽³²⁾. Si la fracción de eyección (porcentaje evacuado del volumen inicial) es menor del 35%, se considera patológico. Un método diagnóstico reciente más simple es la valoración del vaciamiento de la vesícula por ecografía después de estimular con una comida grasa⁽³³⁾.

TABLA V. Enfermedades asociadas con el hydrops de la vesícula.

Enfermedades sistémicas	Infecciones
Síndrome de Kawasaki	Virus Epstein-Barr
Púrpura Schonlein-Henoch	Citomegalovirus
Anemia de células falciformes	Hepatitis A y B
Poliarteritis nudosa	HIV
Síndrome nefrótico	Estreptococo grupo A y B
Leucemia	<i>Salmonella typhi</i> y <i>paratyphi</i>
Quemaduras	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Fiebre mediterránea familiar	Sepsis por <i>pseudomonas</i>
	Leptospirosis
	Ascaris
	<i>Cryptosporidium</i>

El tratamiento es la colecistectomía laparoscópica, que consigue la desaparición de los síntomas en el 72-98 % de los pacientes⁽³⁴⁾.

Es una patología de moda, lo que se comprueba porque en algunos centros es la indicación más habitual de colecistectomía. Vegunta y cols.⁽³⁵⁾ publican una serie de 107 niños colecistectomizados, de los que 62 (58%) lo fueron por sospecha de disquinesia biliar.

Muy recientemente varios autores cuestionan el diagnóstico⁽³⁶⁾, en parte debido a que en algunos casos la gammagrafía no es reproducible, y en parte porque a largo plazo no hay diferencia en la resolución de los síntomas entre los pacientes intervenidos y los que se someten a observación sin cirugía. En la serie de 55 pacientes de Nelson y cols.⁽³⁶⁾, 35 se sometieron a extirpación de la vesícula y 25 constituyeron el grupo control sin cirugía; al mes de la cirugía el 91% de los pacientes habían mejorado los síntomas, sin embargo, a los dos años habían mejorado el 75% de los pacientes sometidos a colecistectomía, y el 74% de los pacientes pertenecientes al grupo control.

Craney y cols.⁽³¹⁾ recomiendan establecer criterios diagnósticos más estrictos al observar que en todos los pacientes con fracción de eyección menor del 15% se resolvieron los síntomas después de la cirugía. En cambio, varios pacientes con una fracción de eyección patológica pero mayor del 15% no mejoraron con la colecistectomía y terminaron con otros diagnósticos, principalmente síndrome de intestino irritable.

PÓLIPOS DE LA VESÍCULA

El pólipo es la proyección de la mucosa en la luz de la vesícula. Se observa en el 1-4% de los adultos⁽³⁷⁾, siendo muy infrecuente en la edad pediátrica⁽³⁸⁾.

En niños hay tres enfermedades que se asocian con la aparición de pólipos en la vesícula: la leucodistrofia metacromática, el síndrome de Peutz-Jeghers y el canal común pancreatobiliar⁽³⁹⁾. En la tabla VI se describen los distintos tipos histológicos de pólipos primarios⁽³⁹⁾.

La gran mayoría de los pólipos primarios son pólipos de colesterol que son benignos y representan variantes de la

TABLA VI. Histología de las lesiones polipoideas de la vesícula⁽³⁹⁾.**A. Neoplasias**

- Benignas
 - Adenomas
 - Origen mesenquimal (hemangioma, lipoma, leiomioma)
- Malignas
 - Adenocarcinoma

B. Hamartomas**C. Otras**

- Hiperplásicos
- Inflamatorios
- Colesterol
- Heterotopia (gástrico, pancreático, ...)

colesterosis. La colesterosis es la excesiva acumulación de ésteres de colesterol en la mucosa de la vesícula, lo que provoca su hiperplasia, no produce síntomas y suele ser un hallazgo casual en las piezas de colecistectomía⁽³⁷⁾.

El diagnóstico es ecográfico, y lo habitual es que sean hallazgos casuales sin síntomas asociados, siendo raros los síntomas tipo cólico biliar.

Los pólipos menores de 10 mm no evolucionan a cálculos ni a malignización⁽⁴⁰⁾, aumentando el riesgo de malignización especialmente si son mayores de 18 mm.

Se aconseja un seguimiento clínico y ecográfico, reservando la cirugía para los casos sintomáticos, los asociados a litiasis y los que tienen un tamaño mayor de 10 mm⁽³⁹⁾.

ADENOMIOMATOSIS DE LA VESÍCULA

Es una lesión hiperplásica debida a la excesiva proliferación del epitelio e hipertrofia de la muscularis que provoca invaginación en la mucosa de la vesícula, y produce divertículos intramurales. La causa es desconocida y es excepcional en niños⁽⁴¹⁾.

Habitualmente no produce sintomatología. Se diagnostica por ecografía, y se puede ver asociada a cálculos en un 60% de los casos en adultos⁽³⁷⁾. No requiere tratamiento, pero cuando la lesión es mayor de 10 mm o es segmentaria se aconseja la colecistectomía por el mayor riesgo de que se trate de un proceso maligno⁽³⁷⁾.

NEOPLASIAS DE LA VESÍCULA

Son muy infrecuentes en niños. Generalmente se trata de casos aislados, siendo los adenomas los tumores más frecuentes en la vesícula⁽⁴²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruibal Francisco JL, Aleo Luján E, Álvarez Mingote A, Piñero Martínez E, Gómez Casares R. Colelitiasis en la infancia: Análisis de 24 pacientes y revisión de 123 casos publicados en España. *An. Esp Pediatr.* 20001; 54: 120-5.
2. Friesen C, Roberts C. Cholelithiasis: Clinical characteristics in children. *Clin Pediatr.* 1989; 28: 194-198.
3. Heubi JE. Diseases of the gallbladder in infancy, childhood and adolescence. En: Suchy F, Sokol R, Balistreri WF (eds). *Liver disease in children* (3ª ed). Cambridge. 2007: 346-368.
4. Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different? *J Pediatr.* 2003; 142: 435-440.
5. Jüngst C, Kullack-Ublick GA, Jüngst D. Microlithiasis and sludge. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology.* 2006; 20: 1053-1062.
6. Wesdorp I, Bosman D, Graaff A, Aronson D, Van der Blij F, Taminian J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 411-7.
7. Matos C, Auni EF, Van Gambecke D et al. Total parenteral nutrition (TPN) and gallbladder disease in neonates. *J Ultrasound Med.* 1987; 6: 243-248.
8. King DR, Ginn-Pease ME, Lloyd TU, et al. Parenteral nutrition with associated cholelithiasis: another iatrogenic disease of infants and children. *J. Pediatr Surg.* 1987; 22: 593-596.
9. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D, Kessler A L, Haenle MM, Mayer H et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: Influence of the degree of obesity, sex and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 66-70.
10. Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, Bettinardi N, Giunta A, Podda M. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 566-565.
11. Biner B, Oner N, Bostancioglu M, Tuncbilek N, Güzel A, Karasalioglu S. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound.* 2006; 34: 217-22.
12. Escobar Castro H, García Novo M^aD, Olivares P, Litiasis biliar en la infancia: actitudes terapéuticas. *An Pediatr.* 2004; 60(2): 170-4.
13. Miltenburg D M, Shaffer R, Breslin T, Brandt M L. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics.* 2000; 105: 1250-3.
14. Ganschew R, Cholelithiasis in pediatric organ transplantation: Detention and Management. *Pediatr Transplantation.* 2002; 6: 91-6.
15. Caprotti R, Francioso C, Romano F, Codecasa G, Musco F, Motan et al. Combined laparoscopic splenectomy and cholecystectomy for the treatment of hereditary spherocytosis: Is it safe and effective? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 1999; 9: 203-6.
16. Tsakayannis DE, Kozakewich HPW, Lillehei CW. Acalculous cholecystitis in children. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 127-31.
17. Zakko SF, Afdhak NH. Clinical features and diagnosis of acute cholecystitis. *UpToDate* 2007; versión 15.2.
18. Basiratnia M, Vasei M, Bahador A, Ebrahimi E, Derakhshan A. Acute calculous cholecystitis in a child with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 873-6.
19. Imamoglu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoglu A. Acute calculous cholecystitis in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 36-9.
20. Kuttat VS, Kohli U. Acute calculous cholecystitis associated with malarial infection in children. Report of two cases. *J Trop Pediatr.* 2007; 53: 59-61.
21. Prassouli A, Panagioutou j, Vakaki M, Giannatou I, Atilakos A, Garoufi A, Papaevangelou V. Acute calculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: E11-E13.

22. Thambidorai CR, Shyamala J, Sarala R, Vatsala RB, Tamizhsai S. Acute acalculous cholecystitis associated with enteric fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14: 812-3.
23. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14: 78-82.
24. Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, Tanaka A, Nimura Y, Gomi H, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14: 83-90.
25. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. A metaanalysis. *Surg Endosc*. 2006; 20: 82-7.
26. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD005440
27. Tamayo López G, García Novo MD, García Aroca J, Gimeno Bauset F, Rubio Villanueva JL, Ibáñez Rubio M. Hydrops de la vesícula biliar en la infancia. Presentación de 4 casos. *An Esp Pediatr*. 1997; 47: 188-90.
28. Knapp JF, Abdullah A, Singer JI, Koontz S. Right upper quadrant mass. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23: 495-7.
29. Dinulos J, Mitchell DK, Egerton J, Pickering LK. Hydrops of the gallbladder with Epstein-Barr virus infection: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 924-9.
30. Crankson S, Nazer H, Jacobson B. Acute hydrops of the gallbladder in childhood. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 318-20.
31. Craney DE, Kokoska ER, Grosfeld JL, Engum SA, Rouse TM, West KM, Rescoria FJ. Predictors of successful outcome after cholecystectomy for biliary dyskinesia. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 813-6.
32. Al-Homaidhi HS, Sukerek H, Klein M, Tolia V. Biliary dyskinesia in children. *Pediatr Surg Int*. 2002; 18: 357-60.
33. Çay A, Imamoglu M, Sarihan H, Ahmetoglu A. Ultrasonographic evaluation of fatty meal stimulated gallbladder contraction in the diagnosis of biliary dyskinesia in children. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 838-42.
34. Cay A, Imamoglu M, Koflucu P, Odemifl E, Sarihan H, Ozdemir O. Gallbladder dyskinesia: a cause of chronic abdominal pain in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13: 302-6.
35. Vegunta RK, Raso M, Pollock J, Misra S, Wallace LJ, Torres A, Pearl RH. Biliary dyskinesia: the most common indication for cholecystectomy in children. *Surgery*. 2005; 138: 726-33.
36. Nelson RS, Kolts R, Park R, Heineken J. A comparison of cholecystectomy and observation in children with biliary dyskinesia. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 1894-8.
37. Owen ChC, Bilhartz LE. Gallbladder polyps, cholesterosis, adenomyomatosis and acute acalculous cholecystitis. *Sem Gastroint Dis*. 2003; 14(4): 178-88.
38. Carabaño Aguado I, Bartolomé Porro JM, Urruzuno Tellería P, Medina Benítez E, Benavent Gordo MI, Manzanares López-Manzanares J. Lesiones polipoides en la vesícula biliar. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 182-3.
39. Stringer MD, Ceylan H, Ward K, Wyatt JI. Gallbladder polyps in children-classification and management. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 1680-4.
40. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, Rojas J. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg*. 2001; 234: 657-60.
41. Zani A, Pacilli M, Conforti A, Casati A, Bosco S, Cozzi DA. Adenomyomatosis of the gallbladder in childhood: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; 8: 577-80.
42. Ersöz C, Uguz A, Ergören Y, Koç Z. A tubulopapillary adenoma of the gallbladder in a child of 3 years. *Pediatr Sur Int*. 2004; 19: 789-90.

3.4.21 Técnicas de soporte hepático

B. Polo Miquel, M.A. Calzado Agrasot, C. Ribes Koninckx

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances médicos aplicados en los últimos años, la situación de disfunción hepática grave sigue estando asociada a una elevada mortalidad, aproximadamente del 60%, siendo en la mayoría de los casos el trasplante hepático la única opción terapéutica. La rápida acumulación de sustancias tóxicas, como son las benzodiazepinas endógenas, los aminoácidos aromáticos, el amonio, bilirrubina etc., que se produce en estos pacientes llevan a una situación de fallo multiorgánico y/o encefalopatía hepática que sólo la recuperación de una función hepática adecuada puede revertir.

Sin embargo, la escasez de órganos, especialmente pediátricos, escasez que se ha agravado en los últimos años, puede provocar la no disponibilidad de un órgano adecuado en momentos críticos como fallo hepático fulminante o fallo primario del injerto. Alternativas quirúrgicas, como son el *split-liver* o el donante vivo, se están implantando progresivamente en un intento de aumentar la disponibilidad de injertos.

Por otra parte, desde los años 1960 la escasez de órganos a nivel mundial ha propiciado el desarrollo, de forma paralela, de distintos sistemas de soporte hepático cuyo objetivo es favorecer la regeneración funcional o prolongar la supervivencia del paciente como medida puente hasta el trasplante hepático⁽¹⁾.

Se han utilizado tanto sistemas extracorpóreos de detoxificación, con el fin de depurar las toxinas acumuladas como consecuencia de la disfunción, como sistemas bioartificiales que pretenden suplir, no sólo la función detoxificadora, sino también otras funciones biológicas más complejas, como la función de síntesis; es decir, actuar como un auténtico hígado artificial⁽²⁾.

Asimismo, dado que la mayoría de las funciones vitales del hígado son realizadas por el hepatocito, en los últimos años se ha utilizado, como técnica experimental, el trasplante de hepatocitos en pacientes con fallo hepático agudo y en determinadas enfermedades metabólicas.

SISTEMAS EXTRACORPÓREOS DE DETOXIFICACIÓN HEPÁTICA NO BIOLÓGICOS

En el fallo hepático, cuando las toxinas, mayoritariamente ligadas a la albúmina, alcanzan una concentración crítica, se inicia un círculo vicioso en el que la acumulación progresiva de toxinas agrava la lesión hepática. De ahí los ensayos con diferentes métodos de depuración sanguínea, cuyo objetivo principal es la reducción o eliminación de estas sustancias tóxicas.

A lo largo de los años se han utilizado prácticamente todas las técnicas de depuración de sangre extracorpóreas, como

la exsanguinotransfusión, la plasmaféresis, la hemoperfusión a través de distintos adsorbentes así como diversos sistemas de diálisis y filtración^(1,3,4). Estas técnicas se consideran sistemas no biológicos.

Sin embargo, los resultados han sido irregulares, bien por su escasa eficacia depuradora, bien por la eliminación no controlable de productos necesarios para la regeneración hepática.

Hemodiálisis-hemofiltración

Se han utilizado sistemas de hemodiálisis modificando las condiciones y características de las membranas⁵. No ha mostrado ser un método eficaz, ya que no es capaz de eliminar la mayoría de toxinas que se acumulan en las situaciones de fallo hepático, dado que la mayoría presentan una gran afinidad de unión a la albúmina.

Plasmaféresis

Consiste en la sustitución del plasma del paciente por plasma fresco congelado. La cantidad de toxinas eliminadas por este método dependerá del volumen de plasma recambiado, lo que requiere volúmenes de alrededor de 8 litros en adultos. En los pacientes en situación de fallo hepático agudo presenta, como complicaciones específicas, el desarrollo de hipernatremia, alcalosis metabólica y disminución brusca de la presión coloidosmótica que puede condicionar la aparición de edema cerebral y/o pulmonar. Estos efectos secundarios parecen disminuir con la utilización conjunta de plasmaféresis y hemodiafiltración⁽⁶⁾.

Hay que considerar igualmente los riesgos inherentes a la transfusión de un número elevado de unidades de plasma. Estos inconvenientes son extrapolables a la realización de la exsanguinotransfusión como medida adicional de soporte terapéutico en los pacientes con fallo hepático.

Hemoperfusión o plasmaperfusión

Estos sistemas extracorpóreos incluyen distintos adsorbentes como carbón activado y/o intercambiadores de iones a través de los cuales circula la sangre del paciente. Se obtiene el aclaramiento tanto de toxinas hidrosolubles como de toxinas que circulan unidas a proteínas, sin embargo presentan un problema de biocompatibilidad no desdeñable, al establecerse un contacto directo entre el plasma del paciente y los adsorbentes⁽⁷⁾. Además, estos sistemas tienen el problema añadido de la capacidad limitada de las columnas, lo que supone una rápida saturación. Por otra parte, la detoxificación no es selectiva, perdiéndose de forma inespecífica factores de crecimiento, vitaminas ...

La mayoría de los anteriores sistemas se basan en la posible eliminación de sustancias hidrosolubles y de un peso molecular relativamente bajo, si bien en ocasiones se consigue aumentar la capacidad detoxificante, con el paso a través de carbón activado o de resinas de intercambio iónico. Por tanto estos sistemas no permiten la eliminación de las moléculas de mayor tamaño, sobre todo aquellas que son liposolubles y que se transportan ligadas a la albúmina.

Éste fue el razonamiento para el desarrollo de dos nuevos sistemas de detoxificación, fundamentalmente de sustancias unidas a la albúmina, conocidas como sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS) y el sistema secuencial de separación, adsorción y diálisis de plasma (Sistema *Prometheus*)⁽⁸⁾.

SISTEMAS DE DETOXIFICACIÓN CON ALBÚMINA Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS)

El método MARS o Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares fue desarrollado en la Universidad de Rostock por los doctores Stange y Mitzner en los años 1990. Desde entonces un elevado número de pacientes han sido tratados con este sistema en centros de Europa, Asia y EE.UU., tanto en el fallo hepático agudo como en situación de disfunción hepática crónica; en el momento actual es el método de detoxificación extracorpórea respaldado por el mayor número de ensayos clínicos^(1,9-11).

La albúmina humana constituye una molécula decisiva para el transporte en el organismo hasta el hígado de tóxicos y metabolitos insolubles en agua. Mientras estas moléculas permanecen unidas a la albúmina no tienen ningún efecto nocivo sobre el organismo, por el efecto neutralizante de toxinas de la albúmina.

En el fallo hepático, debido a la insuficiente detoxificación de la molécula de albúmina, se produce una relativa sobrecarga de ésta y se agota su capacidad de ligar toxinas y otras sustancias. En ese caso, las sustancias tóxicas son las responsables del fallo secundario de otros órganos (encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal...). Estas sustancias son entre otras: las benzodiazepinas endógenas, los fenoles, los aminoácidos aromáticos, los ácidos grasos de cadenas corta y media, el mercaptano, los ácidos biliares, la bilirrubina y el monóxido de nitrógeno (NO).

El MARS es un método de hemodiafiltración extracorpórea que utiliza como dializante una solución de albúmina humana al 20%, consiguiendo la separación y eliminación de las sustancias tóxicas unidas a la albúmina del paciente, al ser éstas captadas por la solución dializante⁽¹²⁾.

Con este método MARS se eliminan las deficiencias de los otros métodos extracorpóreos de detoxificación hepática debido a que no se establece contacto entre la sangre del paciente y el adsorbente o elemento detoxificante (células vivas) y, por otra parte, la detoxificación es selectiva, no perdiéndose sustancias necesarias, como hormonas, vitaminas y factores de crecimiento.

Características del método MARS

La seguridad y selectividad del método vienen determinadas por dos condiciones:

La utilización como dializante de una solución de albúmina humana.

El empleo de una membrana sintética de unas características físico-químicas especiales. Se trata de una membrana de polisulfona de fibra hueca y poro asimétrico. El poro externo, en contacto con la solución de albúmina que se utiliza como dializante, tiene un diámetro de 100-150 Å. El poro interno en contacto con la sangre del paciente, tiene un diámetro de 50 Å. Ello permite que la molécula de albúmina de la solución, que tiene un diámetro de 70 Å, atraviese el poro externo y se aproxime al interno sin atravesarlo, disminuyendo la distancia intermolecular, para así captar las sustancias tóxicas unidas a la albúmina del paciente pero sin que exista un contacto entre el compartimento de la sangre y el de la albúmina.

De esta forma, aquellas sustancias tóxicas con un PM < 50 KDa y un diámetro < 50 Å (ácidos biliares, bilirrubina, aminoácidos aromáticos...) unidas a la albúmina del paciente y que se acumulan cuando la capacidad de detoxificación hepática está deteriorada, serán depuradas por este sistema de detoxificación; asimismo se depuran otras pequeñas sustancias hidrosolubles, como amonio, creatinina etc. (Tabla I).

En la proximidad a la membrana estas sustancias se desligan de su unión a la albúmina y probablemente, por mecanismo de difusión pasiva, la atraviesan y son captadas por la solución de albúmina que se utiliza como dializante. La albúmina cargada de sustancias tóxicas es regenerada en serie, primeramente por diálisis convencional a través de un dializador de bajo flujo y posteriormente por los cartuchos adsorbentes (un cartucho de resinas de intercambio iónico y el otro de carbón activado). De esta forma, la solución de albúmina libre de tóxicos recircula para nuevamente llevar a cabo la función de detoxificación.

Técnica del MARS

Este método requiere un aparato de diálisis convencional o un monitor de hemofiltración continua veno-venosa (HFCVV) para el control del circuito de la sangre y de diálisis y el monitor MARS que controla el circuito de la albúmina (Fig.1).

Para la realización de la técnica es necesario un acceso venoso adecuado (catéter de doble luz). Se utiliza heparina intravenosa como anticoagulante del circuito extracorpóreo. La sangre del paciente se impulsa, por la bomba del aparato de diálisis o del monitor de hemofiltración continua veno-venosa, con un flujo entre 150-250 ml/min, dependiendo de la situación hemodinámica del paciente. La sangre pasará a través del MARS Flux 1S, hemofiltro del sistema extracorpóreo y en su interior queda separada de la solución de albúmina por la membrana que por sus propiedades físico-químicas caracteriza el método.

La bomba del monitor MARS impulsa la solución dializante (600 cc de seroalbúmina al 20%) con un flujo de 150 ml/min, constituyendo el circuito cerrado de la albúmina.

TABLA I. Sustancias depuradas por el método MARS.

Sustancias hidrosolubles

- Amonio
- Creatinina
- Urea

Sustancias unidas a la albúmina

- Ácidos biliares
- Ácidos grasos de cadenas corta y mediana
- Aminoácidos aromáticos (incremento en el índice de Fischer)
- Bilirrubina
- Cobre
- Diazepam
- Interleukina-6
- Triptófano
- TNF- α
- Benzodiazepinas endógenas*
- Indoles y fenoles*
- Mercaptanos*
- Óxido nítrico*
- Prostaciclina*
- Sustancias digoxina-like*

* Sustancias unidas a la albúmina que aumentan en el fallo hepático y probablemente eliminadas por el MARS (datos indirectos).

En este circuito están incorporados los cartuchos adsorbentes de resinas de intercambio iónico (IE250) y carbón activado (AC 250). En serie con estos cartuchos el dializador de bajo flujo (día Flux 1s) permite la regeneración de la albúmina así como realizar ultrafiltrado o diálisis en función del estado metabólico e hidroelectrolítico del paciente (Fig. 2).

La duración y periodicidad del tratamiento dependen de la indicación del mismo y por tanto deben ser individualizadas para cada paciente, recomendándose 8 horas dada la saturación de los cartuchos. Los pacientes deben ser monitorizados con los controles clínico-biológicos pertinentes: constantes vitales, hemograma, bioquímica, hemostasia...

En relación con esto las situaciones de mayor riesgo en que la indicación de este método debe ser valorada son:

- Inestabilidad hemodinámica con MAP (con soporte inotrópico) < 55 mmHg.
- Sangrado activo.
- Coagulopatía grave/ CID/trombocitopenia: en estos casos la circulación extracorpórea podría inducir o mantener los episodios de sangrado.

Indicaciones del MARS

A priori podrían beneficiarse de esta terapia aquellos pacientes en cualquiera de las situaciones clínicas, que se enumeran a continuación (Tabla II).

Pacientes con fallo agudo de diversa etiología. En estos casos se considera una técnica de soporte hepático extracorpóreo como puente al trasplante hepático o a la recuperación de la función hepática de su fase aguda 13-16 .

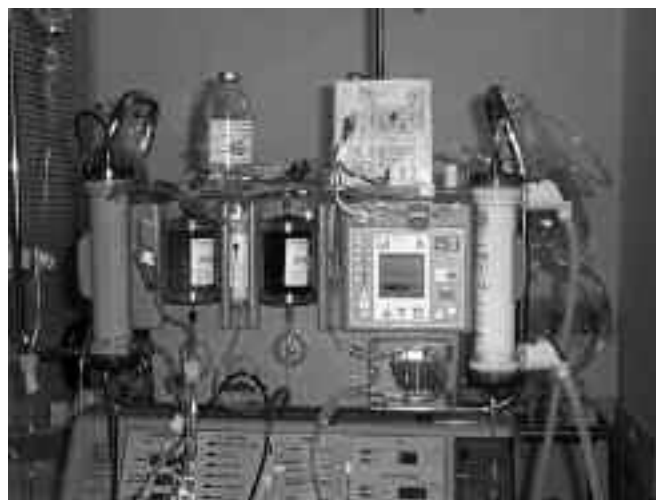


FIGURA 1.

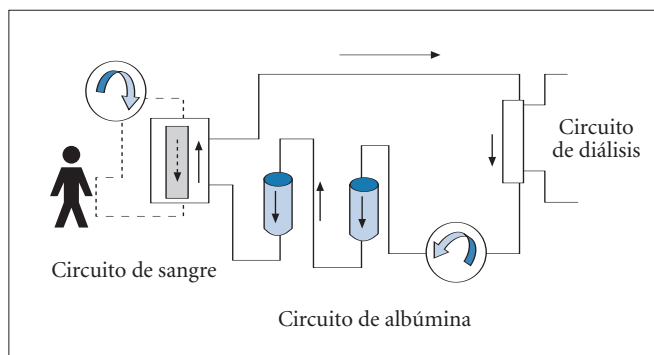


FIGURA 2.

Pacientes con hepatopatía crónica descompensada. Es una de las indicaciones más frecuentes en pacientes adultos ya que supone un soporte hepático extracorpóreo como puente al trasplante, mejorando las condiciones clínico-biológicas al mejorar la disfunción secundaria de otros órganos: encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal e inestabilidad hemodinámica⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Disfunción primaria del injerto. El objetivo del tratamiento de detoxificación en estos pacientes es mejorar la situación clínica, biológica y hemodinámica hasta la consecución del nuevo órgano, al tiempo que podría facilitar la recuperación del injerto y evitar el retrasplante⁽²⁰⁾.

Prurito

Este sistema de detoxificación hepática es una opción terapéutica eficaz en pacientes con prurito crónico refractario al tratamiento farmacológico convencional^(21, 22).

Pacientes con hiperamonemia y disfunción hepática secundaria a enfermedades metabólicas descompensadas

En estos pacientes el MARS se indica como tratamiento de detoxificación coadyuvante al tratamiento farmacológico y dietético hasta la recuperación de la función hepática o,

TABLA II. Indicaciones del MARS.**a. Pacientes con fallo hepático agudo:**

- Infecciosa: vírica, bacteriana y otras.
- Tóxica:
- Hepatotoxicidad directa: paracetamol, salicilatos, fósforo, *Amanita phalloides*, tetracloruro de carbono.
- Idiosincrasia: isoniazida, halotano, AINES, valproico, carbamacepina, amiodarona.
- En el contexto de fallo multiorgánico.
- Hepatitis isquémica: síndrome de Budd-Chiari o por inadecuada perfusión hepática tras procedimientos quirúrgicos, fundamentalmente en cirugía cardiovascular.
- Hepatitis autoinmune.
- Otras: síndrome de Reye...

b. Pacientes con hepatopatía crónica descompensada:

- Hepatitis crónica vírica, alcohólica, autoinmune
- Enfermedades metabólicas: hemocromatosis, enfermedad de Wilson.
- Cirrosis criptogenética.

c. Disfunción primaria del injerto**d. Prurito**

- Cirrosis biliar secundaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Colestasis intrahepática benigna recurrente.
- Síndromes colestásicos intrahepáticos: Enf. de Byler, escasez de ductos biliares
- Síndromes colestásicos extrahepáticos: atresia de vías biliares...
- Enfermedad injerto contra huésped.

e. Pacientes con hiperamonemia y disfunción hepática secundaria a enfermedades metabólicas descompensadas

- OTC (déficit de ornitina-transcarbamilasa) y otras metabolopatías del ciclo de la urea.
- Acidemias orgánicas: acidemia 3 -metil-glutacónica.
- Enfermedad del jarabe de arce.

en su defecto, como terapia de soporte hepático hasta el trasplante⁽²²⁾.

Experiencia con el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS)

Son numerosos los trabajos en los que se demuestra la eficacia y seguridad de este sistema de detoxificación hepática. En pacientes con disfunción hepática de diversa etiología y en algunos casos con disfunción secundaria de otros órganos, se objetiva una mejoría en cuanto al grado de encefalopatía^(1,13,17,23), un incremento de la resistencia vascular periférica con la consiguiente mejoría hemodinámica, probablemente en relación con la eliminación del óxido nítrico^(22,24), eficacia en la función hepática de detoxificación y ocasionalmente, en la función de síntesis^(1,13,18,22). Igualmente, durante el tratamiento hay una mejoría de la función renal y aunque no en todos los estudios se constate, parece que este

efecto puede mantenerse tras varias sesiones de tratamiento. Esto podría estar en relación, más que con las sustancias aclaradas (urea, creatinina), con una mejoría de la perfusión renal^(18,24). Por otra parte, esta técnica es efectiva en el prurito refractario al tratamiento médico convencional, tanto en pacientes con colestasis recurrente benigna como en pacientes con colestasis de diversas etiologías^(21,22).

La experiencia con este sistema de soporte hepático es fundamentalmente en pacientes adultos; ya en el año 2002 se habían tratado alrededor de 2.500 pacientes. Sin embargo, la experiencia en pacientes pediátricos es muy reducida. En el Hospital Infantil La Fe se ha aplicado el MARS tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Este sistema de detoxificación hepática se ha indicado, como opción terapéutica, en el prurito refractario al tratamiento médico convencional: en un lactante de 13 meses y un niño de 10 años con diagnóstico ambos de colestasis familiar intrahepática progresiva, en otro paciente de 14 años con una enfermedad de injerto contra huésped tras un trasplante de médula ósea, así como en 6 pacientes adultos con prurito asociado a colestasis de diversa etiología. En todos los casos tras el tratamiento se objetivó una mejoría en la calidad de vida, con práctica desaparición del prurito y disminución del tratamiento farmacológico, con un descenso importante de los ácidos biliares en plasma⁽²²⁾. La respuesta es más satisfactoria y estable cuando se aplican varias sesiones de tratamiento.

Igualmente se ha utilizado el sistema MARS como terapia de soporte hepático en 3 pacientes pediátricos con disfunción hepática grave en situación de fallo multiorgánico y en 4 pacientes con fallo hepático agudo, uno de ellos con descompensación aguda de su disfunción hepática crónica. Objetivamos la eficacia de este sistema en cuanto a la función de depuración (con disminución de los niveles de amonio y otros parámetros bioquímicos), así como en 2 de los pacientes con fallo multiorgánico en la recuperación de la función de síntesis (tiempo de protrombina e INR) y mejoría hemodinámica (función respiratoria, retirada del soporte inotrópico con tensión arterial mantenida y estado neurológico con mejoría del Glasgow)⁽²²⁾. En pacientes adultos se ha aplicado con frecuencia este sistema, tanto en situaciones de descompensación aguda de su hepatopatía crónica como en el fallo hepático agudo, como técnica de soporte puente al trasplante.

En todos los pacientes el tratamiento ha sido bien tolerado y no se han objetivado efectos adversos mayores atribuibles al mismo.

Sistema secuencial de separación, adsorción y diálisis de plasma (FSDA- Sistema Prometheus)

Representa un nuevo sistema de soporte hepático desarrollado por Falkenhagen et al.⁽²²⁾ en 1999, aplicándose por primera vez en el año 2001. A diferencia del MARS, la sangre del paciente pasa a través de un filtro permeable a la albúmina, *Albuflow*[®], que permite el paso de moléculas de hasta 300 KDa (primer circuito). Aquí la albúmina del paciente es filtrada de la sangre, las células sanguí-

neas y moléculas de elevado peso molecular, como el fibrinógeno, quedan retenidas en la sangre, pasando a un segundo circuito donde 2 cartuchos adsorbedores captan las sustancias tóxicas unidas a la albúmina del paciente (ácidos biliares, bilirrubina, aminoácidos aromáticos, fenoles...). La albúmina purificada retorna nuevamente al circuito extracorpóreo de la sangre (primer circuito). Las sustancias hidrosolubles son dializadas por un dializador de alto flujo.

A priori se podría aplicar esta terapia para las mismas situaciones en las que se utiliza el MARS, así, tanto en pacientes en situación de fallo hepático agudo, disfunción hepática crónica descompensada, prurito refractario, síndrome hepatorenal..., tanto en pacientes adultos como pediátricos.

El sistema Prometheus ha demostrado ser un sistema de soporte hepático seguro y eficaz⁽²⁶⁾, como el MARS. Seguro en cuanto a la selectividad de las sustancias depuradas y eficaz en cuanto a la aclaración, tanto de las sustancias hidrosolubles como de las sustancias unidas a la albúmina. Igualmente el tratamiento es bien tolerado y no se han descrito efectos adversos mayores que se pudieran atribuir al mismo. No obstante, la experiencia es muy limitada en cuanto al número de pacientes en los que se ha aplicado este sistema de soporte hepático extracorpóreo.

HÍGADO BIOARTIFICIAL

Debido a la complejidad de las funciones metabólicas del hígado, un sistema artificial sustitutivo no puede incluir únicamente la función detoxificante, sino que debe cumplir además la función de síntesis, que sólo puede ser posible mediante sistemas biológicos. Esto ha propiciado el desarrollo de "hígados bioartificiales" (BAL). Se trata de sistemas integrados por biorreactores que contienen hepatocitos vivos procedentes de diversas fuentes que quedan inmovilizados en distintos soportes. Estas células hepáticas han de ser activas funcionalmente tanto a nivel de detoxificación como de otras funciones metabólicas⁽²⁷⁾.

Estos sistemas presentan algunos inconvenientes, como el gran número de células funcionantes activas necesarias (10⁷) y la menor eficacia metabólica de estos hepatocitos *in vitro*. Otro de los problemas que se pueden presentar es la biocompatibilidad de los distintos soportes y las células utilizadas^(28,29).

Fuentes de hepatocitos

Los hepatocitos utilizados pueden ser de origen humano o de animales.

Hepatocitos humanos

Se aíslan a partir de hígados no aptos para el trasplante (por fibrosis o esteatosis), o a partir de líneas celulares de hepatoma humano (HepG₂), concretamente de la línea C3A, que es un subclón de la HepG₂⁽³⁰⁾.

Estas últimas células son inmortales, por lo que son una fuente inagotable, aunque pierden algunas funciones específicas. Para conseguir una adecuada actividad hepática es necesaria la interrelación entre hepatocitos, células no parenquimatosas y ductales.

Un problema fundamental es que, al aislar el hepatocito, éste puede perder su expresión genética específica y hacerse inestable en cuanto al fenotipo, por ello es necesario modificar las condiciones de cultivo y la adición de determinados factores para conseguir una estabilidad *in vitro*. Una solución a esto podría ser utilizar líneas celulares diferentes pero complementarias entre sí en cuanto a su funcionalidad metabólica o bien, mediante ingeniería genética, crear líneas celulares que consigan la actividad deseada.

Dado el posible riesgo de transformación tumoral que poseen estas células, existe una alternativa que son las "células inmortalizadas de forma reversible" (*cre-lox*). Se trata de una línea celular creada a través de ingeniería genética de la cual puede ser eliminado el gen de la inmortalidad en un determinado momento, por lo que se elimina así el riesgo de transformación neoplásica⁽³¹⁾.

Otra línea de investigación abarca las células madre hepáticas. Identificando los factores que controlan la diferenciación celular sería posible la clonación y expansión de estas células, manteniéndolas en un estado indiferenciado, para poder hacerlas expresar el fenotipo que se desee en el momento adecuado⁽³²⁾.

Hepatocitos no humanos

Debido al número de hepatocitos necesarios es obligatorio el uso de animales donantes de mayor tamaño, empleando fundamentalmente el hígado de cerdo por su similitud funcional con el hígado humano. Esto plantea ciertos inconvenientes; por una parte, se ha observado la aparición de anticuerpos frente a antígenos de cerdo en pacientes en los que se ha aplicado esta terapia, y además existe un riesgo inherente a la utilización de material biológico, que supone el que podría transmitirse el *retrovirus* porcino, que es capaz de infectar células humanas, creando un problema de salud tanto individual como de salud pública. Esto, según recientes estudios, puede subsanarse utilizando un método en el que el circuito del paciente y el del BAL quedan separados por una membrana semipermeable, con un alto nivel de biocompatibilidad, no detectándose partículas virales ni en los pacientes ni en los biorreactores⁽³³⁾.

Sistemas de hígado bioartificial

El biorreactor de un sistema BAL consiste en una serie de tubos huecos por donde fluye el plasma del paciente, mientras que en el exterior circulan o están fijos los hepatocitos. Así se produce un intercambio en el cual las células hepáticas extraen oxígeno, nutrientes y metabolitos tóxicos del plasma, a la vez que se sintetizan metabolitos que pasan al paciente. Previamente, en un circuito adicional se separa el plasma, calentado y oxigenado, de la sangre. Algunos sistemas incorporan sistemas de detoxificación previos al bioreactor (MARS, carbón activado...), esto permite descargar las células de ciertas funciones depurantes y preservarlas de las toxinas del plasma.

Las diferencias fundamentales entre los distintos biorreactores estriban fundamentalmente en los distintos medios

de cultivo y los soportes utilizados: matriz de poliéster, lecho de poliuretano, geles de colágeno⁽³⁴⁾.

Perspectivas

Se han desarrollado excelentes sistemas BAL, demostrándose su eficacia tanto en animales como en humanos, habiéndose utilizado en pacientes con fallo hepático y consiguiendo mantenerlos con vida hasta el trasplante. Por otra parte, la infusión de proteínas xenogénicas sigue provocando una controversia social en el tratamiento de los seres humanos; no obstante, el problema fundamental, de la terapia de soporte mediante BAL sigue siendo su elevado coste y la dificultad para su disponibilidad a nivel clínico asistencial⁽³⁵⁾.

TRASPLANTE DE HEPATOCITOS

Introducción

El trasplante hepático es en la actualidad el único tratamiento disponible en pacientes con fallo hepático agudo, aun así la tasa de mortalidad en estos pacientes es alta, debido al elevado tiempo que pasan en lista de espera dada la escasez de donantes, por lo que en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas de detoxificación hepática con resultados variables.

Por otra parte, pacientes afectados de enfermedades metabólicas de origen hepático, con déficit selectivo de una enzima, son igualmente candidatos a trasplante hepático, aunque la agresividad quirúrgica de dicha técnica hace que ésta no sea la primera opción terapéutica. Otros pacientes con determinadas enfermedades multisistémicas, no candidatas a trasplante de órgano completo por resolución incompleta de su patología, o por contraindicación, pueden verse beneficiados con esta terapia.

Si consideramos que la mayoría de las funciones vitales del hígado, incluyendo la producción de bilis, el metabolismo de los principios inmediatos o la depuración de determinadas sustancias tóxicas, son producidas por el hepatocito, y que el hígado tiene una gran capacidad de recuperación dependiendo principalmente de la proliferación de células maduras, existe un fundamento biológico evidente para intentar suplir la función hepática o para corregir un déficit enzimático metabólico mediante el trasplante de hepatocitos como una nueva terapia de soporte hepático.

Los primeros experimentos con esta técnica fueron realizados en 1967 por Howard y colaboradores, en modelos animales de enfermedades metabólicas hepáticas, obteniendo una clara mejoría en las alteraciones bioquímicas como respuesta al tratamiento⁽³⁶⁾.

Estos resultados alentadores en animales impulsaron a realizar estudios en seres humanos. Inicialmente se usó el trasplante de hepatocitos en el tratamiento de pacientes con fallo hepático agudo y posteriormente en pediatría para el tratamiento de algunos errores innatos del metabolismo, con buenos resultados. Así, tanto en Estados Unidos como en determinados países europeos, se han beneficiado de esta técnica pacientes con hipercolesterolemias familiares, glucogenosis tipo 1a, defectos del ciclo de la urea, enfermedades peroxisomales, enfermedad de Crigler-Najjar tipo I, coles-

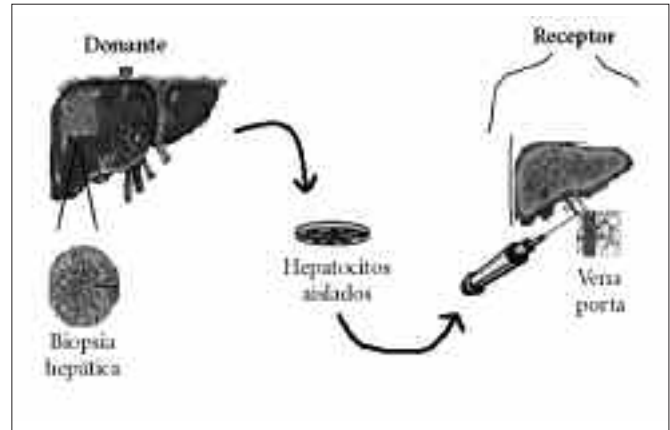


FIGURA 3.

tasis intrahepática familiar progresiva, deficiencia de alfa 1 antitripsina y déficit de factor VII, entre otros. En la mayoría de los casos, posteriormente al trasplante de hepatocitos, se ha conseguido una mejoría tanto clínica como metabólica, y en la calidad de vida⁽³⁷⁾.

La técnica consiste en, tras conseguir aislar hepatocitos humanos de donante, infundirlos a través de un catéter por la vena porta o una rama de la mesentérica, implantándose en el hígado receptor y adquiriendo su función de síntesis o metabólica deficitaria⁽³⁸⁾ (Fig.3).

Utilidad

Los beneficios potenciales de esta técnica son conseguir una recuperación parcial de la función hepática, hasta disponer de un injerto adecuado, suplir temporalmente la función hepatocitaria hasta una regeneración espontánea del parénquima hepático, o suplir parcialmente el déficit enzimático responsable de la enfermedad metabólica, tanto para conseguir la recuperación suficiente de la función enzimática, como para una situación puente para el trasplante de órgano completo.

Por todo ello, el trasplante de hepatocitos está emergiendo como una nueva opción terapéutica en pacientes con desórdenes metabólicos de origen hepático, cambiando el fenotipo de estos pacientes y pudiendo modificar o reducir tanto el curso como la gravedad de la enfermedad. Eventualmente podría ser considerado como un tratamiento puente hacia el trasplante definitivo de órgano completo. Por otra parte, cualquier situación de fallo hepático agudo o crónico podría igualmente beneficiarse de esta terapia, como tratamiento definitivo o como previo al trasplante hepático (Tabla III).

Así pues, el trasplante de hepatocitos es un tratamiento alternativo eficaz al trasplante de órgano completo sobre el que presenta algunas ventajas, como son la disminución de los riesgos quirúrgicos; la menor inmunosupresión; la posibilidad de obtener células hepáticas a partir de órganos con determinados grados de esteatosis no aptos para trasplante de órgano completo y la obtención de células hepáticas para distintos receptores a partir de un mismo donante; la posi-

TABLA III. Enfermedades susceptibles de trasplante de hepatocitos.

Fallo hepático	Déficit enzimáticos con disfunción hepática	Desórdenes genéticos sin disfunción hepática
Fulminante	- Déficit alfa 1 antitripsina	- Hemofilia
Agudo	- Enfermedad de Wilson	- Déficit factor VII*
Crónico	- Tirosinemia tipo I	- Déficit proteína C
	- Protoporfiria eritropoyética	- Déficit proteína S
	- Enfermedades lisosomales	- Angioedema hereditario
	- Enfermedades peroxisomales*	- Hipercolesterolemia familiar
	- Amiloidosis familiar	
	- Hiperbilirrubinemia congénita*	
	- Fibrosis quística	
	- Glucogenosis Ia*	
	- Glucogenosis tipo IV	
	- Defectos del ciclo de la urea*	
	- Galactosemia	
	- Oxalosis	

* Enfermedades que han sido tributarias de trasplante de hepatocitos^(36-38,42,44).

bilidad de existencia de un banco de hepatocitos que permite la disponibilidad inmediata según requerimientos y, por último, la apertura de nuevas perspectivas de futuro, como es la posible modificación genética de las propias células *in vitro* que, implantadas posteriormente, se convertirían en un trasplante autólogo.

Contraindicaciones

Es necesaria la compatibilidad ABO, entre donante y receptor, no precisándose la compatibilidad HLA, ya que los hepatocitos no presentan estos marcadores de histocompatibilidad en su membrana.

Se contraindica como donante la presencia de infección por VIH o por otros virus hepatotropos. Por otra parte, hígados con elevado grado de esteatosis (>30%) o que han permanecido en isquemia fría un tiempo mayor a 18-24 horas presentan una viabilidad celular menor.

Por parte del receptor, la existencia de hipertensión portal, por el riesgo de trombosis portal, y la cirrosis / fibrosis por la imposibilidad de implantación hepatocitaria, también contraindica esta técnica.

Descripción de la técnica

La principal fuente de hepatocitos humanos son habitualmente órganos procedentes de pacientes en muerte cerebral, que son rechazados como donantes de órgano completo habitualmente por presencia de esteatosis grasa. Otra fuente potencial es el segmento IV (con o sin el lóbulo caudado) no usado en los trasplantes hepáticos tipo *split*. También se

ha publicado el uso de células madre hematopoyéticas, fetales, mesenquimales y embrionarias, que son objeto actualmente de nuevas líneas de investigación⁽³⁹⁾.

Se han utilizado diferentes soluciones de preservación del tejido hepático previas al aislamiento de hepatocitos (solución de Wisconsin, solución Celsior o solución IGL-1), que repercuten de forma directa en la viabilidad celular, funcionalidad y capacidad de proliferación posterior, con diferentes resultados⁽⁴⁰⁾.

El aislamiento hepatocitario se realiza mediante digestión enzimática con una perfusión recirculante de colagenasa a través de cánulas por los vasos del tejido. La viabilidad de las células se mide mediante diferentes técnicas, la más empleada por aportar un resultado inmediato es la técnica de azul trípano, mediante la cual se tiñen de azul los hepatocitos no viables, lo que permite calcular la viabilidad mediante conteo celular⁽⁴¹⁾. Se pueden infundir tanto hepatocitos en fresco, recién aislados, como criopreservados. Esta última opción presenta la ventaja de poder almacenarlos en un banco de hepatocitos y poder disponer de estas células de forma inmediata; para ello es necesario recurrir a su conservación mediante congelación en soluciones de preservación, debiendo en estos casos realizarlo en óptimas condiciones para mejorar así la viabilidad y la funcionalidad que suele ser menor en estos casos⁽⁴²⁾. Se infunden las células por la vena porta o por la mesentérica inferior o una rama de esta para conseguir su implantación en el hígado aunque en determinadas ocasiones se ha empleado la vena esplénica. Se puede colocar quirúrgicamente una vía central (tipo catéter Hickman®, *port-a-cath* o Broviac®) en el vaso por donde se va a realizar la infusión, o bien mediante un catéter transhepático colocado por radioscopia. Es importante realizar vigilancia exhaustiva de la presión venosa portal ya que existe un riesgo importante de hipertensión portal, que puede originar trombosis, siendo ésta la principal complicación de la técnica⁽⁴³⁾.

El número de infusiones a efectuar depende del peso del niño. Se sabe que la masa hepática corresponde al 2-3% del peso corporal total; como interesa reponer con las infusiones un 5 al 10 % de la masa hepática total, los cálculos se realizan teniendo en cuenta que 1 gramo de hígado contiene aproximadamente 10^8 hepatocitos⁽⁴⁴⁾. Cada infusión oscila entre 30-100 x 10^6 células/ kg de peso (aproximadamente, 10^9 células en 50 cc por infusión) que se administra a velocidad lenta, aproximadamente en 1 hora.

No existe ningún consenso entre los diferentes centros donde se ha realizado esta técnica acerca del intervalo de tiempo entre infusiones; incluso en cada centro se valora según el paciente, su estado clínico y la patología de base siendo necesaria la evaluación continua en cada caso según respuesta.

A las 20 horas de la infusión del 100% de los hepatocitos trasplantados, parece ser que el 70% son eliminados por el sistema inmune del receptor, un 15% mueren por hipoxia y sólo un 15% tienen capacidad de supervivencia. Están en estudio algunos cofactores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que aumenta la permeabilidad vascular sinusoidal mejorando la implantación celular en el tejido receptor.

Las células implantadas pueden adaptarse muy bien en el hígado receptor, aunque en los casos en los que encontramos un hígado muy lesionado con fibrosis extensa es difícil encontrar espacio para establecerse y multiplicarse. Una vez implantadas las células en el tejido receptor se conseguiría una repoblación hepática parcial que permitiría la adquisición de funciones enzimáticas previamente ausentes y de síntesis hepática.

Es necesaria la inmunosupresión posterior del paciente receptor para evitar el rechazo. Se emplea la misma terapia que en los trasplantes de órgano sólido aunque a dosis menores, basadas fundamentalmente en tratamiento corticoideo (metilprednisolona) y tacrolimus.

Por otra parte, probablemente la preparación del órgano recipiente podría disminuir los efectos inmunes; así, por ejemplo, se ha visto que el cloruro de gadolinio disminuye las células de Kupffer y la irradiación completa provoca eliminación de las células *natural killers* (NK).

Complicaciones

Se han descrito diversas complicaciones tras el trasplante de hepatocitos.

1. Trombosis portal. Debido a la asociación de aumento de presión portal y a la formación de agregados hepatocitarios en la porta, durante la infusión, hay que vigilar estrictamente la posibilidad de trombosis portal⁽⁴⁵⁾. Para evitar esta complicación, se lleva a cabo el estudio vascular pre-trasplante al paciente y la administración se realiza lentamente a una velocidad aproximada de 50 cc/h, realizando mediciones de presión portal antes, durante y después de la infusión.
2. Embolismos. Otra posibilidad es la aparición de agregados celulares extra-hepáticos. En pacientes con hipertensión portal puede haber un *shunt* pulmonar a través de comunicaciones portosistémicas. Al ser los hepatocitos de mayor tamaño que los capilares pulmonares, quedan atrapados, pudiendo provocar embolismos pulmonares, hipertensión pulmonar, arritmias y fallo cardíaco.
3. Rechazo inmunológico. Se puede presentar rechazo inmunológico, que puede requerir inmunosupresión crónica con aumento de dosis farmacológica.

Situación actual de la técnica

Se ha empleado en algunos centros tanto en Europa como en Estados Unidos con resultados prometedores. Los datos publicados hasta la fecha sugieren que el trasplante de hepatocitos es una técnica segura y útil, que puede reestablecer las funciones hepática y enzimática deficitaria (Tabla III) (Fig. 4).

En nuestro país, en el Hospital La Fe de Valencia, apoyado en la unidad experimental de Terapia Celular Hepática ha iniciado en 2008 un programa de trasplante de hepatocitos en niños con determinadas enfermedades metabólicas. La consolidación de un programa de este tipo para este tipo de patologías abre nuevas perspectivas de futuro de enorme impacto científico y social.



FIGURA 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Loock J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl.* 2000; 6(5): 603-13.
2. Strain AJ, Neuberger JM. A bioartificial liver-state of the art. *Science.* 2002; 295(5557): 1005-94.
3. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 396-404.
4. Kaptanoglu L, Blei AT. Current status of liver support systems. *Clin Liver Dis.* 2000; 4: 711-29.
5. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher.* 2002; 6(3): 193-8.
6. Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1386-92.
7. Hughes R, Williams R. Clinical experience with charcoal and resin hemoperfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1982; 2:681-3.
8. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver Support Systems. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 396-404.
9. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999; 23(4): 319-30.
10. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 Suppl 17: S75-82.
11. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Barlett RH. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective randomised, controlled clinical trial and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 2002; 26: 103-10.

12. Hofmann AF. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. *Liver*. 2002; 22(Suppl.2): 14-9.
13. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Novelli L, Berloco P, et al. MARS (Molecular Adsorbent recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver*. 2002; 22(Suppl.2): 43-47.
14. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002; 8(10): 962-7.
15. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(2): 316-7.
16. Prokurat S, Grenda R, Lipowski D, Kalicinski P, Migdal M. MARS procedure as a bridge to combined liver-kidney transplantation in severe chromium-copper acute intoxication: a paediatric case report. *Liver*. 2002; 22(Suppl.2): 76-7.
17. Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2004; 10(9): 1099-106.
18. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000; 6(3): 277-86.
19. Schachschal G, Morgera S, Kupferling S, Schmidt HH, Lochs H. MARS dialysis in the state of chronic rejection in a liver transplant recipient. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(4): 1059-60.
20. Loock J, Treichel U, Gerken G, Malago M, Broelsch C, Philipp T et al. Treatment of split-liver recipients with poor graft function by albumin-dialysis (MARS). *Z Gastroenterol*. 2001; 39 (suppl S2): 18-9.
21. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, Schwaighofer H, Stellard F, Sturm E et al. Treatment of refractory pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl*. 2004; 10(1): 107-14.
22. Ribes-Koninckx C, Polo B, Sanchis R, Donat E. Application of an extracorporeal hepatic support device (MARS) in a paediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(4): 440.
23. Peek GJ, Killer HM, Sosnowski MA, Firmin RK. Modular extracorporeal life support for multiorgan failure patients. *Liver*. 2002; 22(Suppl.2): 69-71.
24. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB. Improvement of systems vascular resistance and arterial pressure in patients with acute on chronic liver failure during treatment with the molecular adsorbent recycling system (MARS). *Hepatology*. 2000; 32: 401A.
25. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs*. 1999; 23: 81-6.
26. Rifai K, Manns PM. Clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial*. 2006; 10: 132-7.
27. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol*. 2007; 156: 396-404.
28. Khalil M, Shariat-Panahi A, Tootle R, Ryder T, Mc Closkey P, Roberts E et al. Human hepatocyte cell lines proliferating as cohesive spheroid colonies in alginate markedly upregulate both synthetic and detoxificatory liver function. *J Hepatol*. 2001; 34 (1): 68-77.
29. Donato MT, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Characterization of drug metabolizing activities in pig hepatocytes for use in bioartificial liver devices: comparison with other hepatic cellular models. *J Hepatol*. 1999; 31(3): 542-9.
30. Shimada M, Yamashita Y, Tanaka S, Shirabe K, Nakazawa K, Iijima H, Sakiyama R, Fukuda J, Funatsu K, Sugimachi K. Characteristic gene expression induced by polyurethane foam/spheroid culture of hepatoma cell line, HepG2 as a promising cell source for bioartificial liver. *Hepatogastroenterology*. 2007 Apr-May; 54(75): 814-20.
31. Sauer B. Cre/lox: one more step in the taming of the genome. *Endocrine*. 2002 Dec;19(3): 221-8.
32. Kobayashi N, Noguchi H, Watanabe T, Matsumura T, Totsugawa T, Fujiwara T. A tightly regulated immortalized human fetal hepatocyte cell line to develop a bioartificial liver. *Transplant Proc*. 2001; 33 (1-2): 1948-9.
33. Schrem H, Kleine M, Borlak J, Klempnauer J. Physiological incompatibilities of porcine hepatocytes for clinical liver support. *Liver Transpl*. 2006; 12(12): 1832-40.
34. Diekmann S, Glockner P, Bader A. The influence of different cultivation conditions on the metabolic functionality of encapsulated primary hepatocytes. *Int J Artif Organs*. 2007 Mar; 30 (3): 192-8.
35. Naruse K, Tang W, Makuuchi M. Artificial and bioartificial liver support: A review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13 (10): 1516-21.
36. Mazaris E, Roussos C, Papalois V. Hepatocyte transplantation: a review of worldwide clinical development and experiences. *Exp Clin Transplant*. 2005 Jun; 3(1): 306-15.
37. Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for metabolic disorders, experience at King's College hospital and review of literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005; 68 (4): 457-60.
38. Najimi M, Sokal E. Liver cell transplantation. *Minerva Pediatr*. 2005; 57(5): 243-57
39. Cai J, Zhao Y, Lin Y, Ye F, Song Z, Qin H, Meng S, Chen Y, Zhong R, Song X, Guo Y, Ding M, Deng H. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells. *Hepatology*. 2007 May; 45(5): 1229-39.
40. Serralta A, Donato MT, Martínez A, Pareja E, Orbis F, Castell JV, Mir J, Gómez-Lechón MJ. *Cell Transplant*. 2005; 14 (10): 837-43.
41. Alexandrova K, Griesel C, Barthold M, Heuft HG, Ott M, Winkler M, Schrem H, Manns MP, Bredehorn T, Net M, Vidal MM, Kafert-Kasting S, Arseniev L. Large - scale isolation of human hepatocytes for therapeutic application. *Cell Transplant*. 2005; 14(10): 845-53.
42. Stephenne X, Najimi M, Smets F, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal EM. Cryopreserved liver cell transplantation controls ornithine transcarbamylase deficient patient while awaiting liver transplantation. *Am J transplant*. 2005; 5(8): 2058-61.
43. Darwish AA, Sokal E, Stephenne X, Najimi M, de Ville de Goyet J, Reding R. Permanent access to the portal system for cellular transplantation using an implantable port device. *Liver Transpl*. 2004; 10(9): 1213-5.
44. Akhter J, Johnson LA, Gunasegaram A, Riordan SM, Morris DL. Hepatocyte transplantation: A review of laboratory techniques and clinical experiences. *Surgeon*. 2007 Jun;5(3):155-64.
45. Baccarani U, Adani G, Sanna A, Avellini C, Sainz-Barriga M, Lorenzin D, Montanaro D, Gasparini D, Risaliti A, Donini A, Bresadola F. Portal vein thrombosis after intraportal Hepatocyte transplantation in a liver transplant recipient. *Transplant International*. 2005; 18: 750-4.

Valoración nutricional

C. Martínez Costa

INTRODUCCIÓN

El desarrollo, característica biológica esencial del niño, resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Desde el ambiente, los alimentos aportan básicamente la energía para las funciones orgánicas y los materiales plásticos para el crecimiento y remodelación corporal. La serie de fenómenos por los cuales el organismo utiliza los alimentos que ingiere se denomina **proceso de nutrición**. Este proceso es el que determina el **estado de nutrición** como resultado del balance entre el ingreso y el consumo de nutrientes⁽¹⁾. La nutrición es por tanto el factor ambiental que más va a condicionar la expresión del potencial genético y la adquisición del tamaño adulto definitivo.

En el niño sano, un buen estado de nutrición se caracteriza por una adecuada morfología y función que pueden verse alterados por carencias (subnutrición, desnutrición) o por excesos (sobrenutrición). Desde el punto de vista clínico, para cuantificar los cambios morfológicos nos basamos en la antropometría⁽²⁾.

La diferencia fundamental entre la antropometría infantil y la del adulto radica en que el niño está en crecimiento. Mientras que el adulto tiene una masa corporal estable, el niño, en cada momento de su vida, tiene un peso ideal dependiente de su talla. En una situación aguda de **desnutrición**, inicialmente detendrá la ganancia ponderal, manteniendo la velocidad de crecimiento. Si el proceso continúa, perderá peso como consecuencia de la movilización de sus reservas de energía (grasa) y de estructuras de función alternativa (músculo). La evolución hacia la cronicidad estará determinada por la detención del crecimiento (empequeñecimiento). Cualquier etapa del desarrollo infantil puede verse alterada por una deficiencia de aportes energético y plástico (**desnutrición primaria**, exógena o ambiental), o bien por un defecto en su utilización (**desnutrición secundaria** o endógena). Situaciones patológicas, como la enfermedad aguda grave o los procesos crónicos, pueden condicionar por diversos mecanismos un importante deterioro de la nutrición, especialmente en periodos de crecimiento acelerado, en los que la situación de balance energético negativo será más acentuada⁽²⁾.

Desde el otro extremo, la **sobrenutrición** obedece a la incorporación de energía por encima de las necesidades funcionales. Independientemente de que ésta proceda de la ingesta excesiva de grasa, carbohidratos o proteína, el exceso de

energía se almacenará en forma de grasa, conduciendo a la **obesidad**. Éste es un problema nutricional que está alcanzando tasas de prevalencia alarmantes entre nuestra población infantil conllevando, además, otros problemas clínicos como la hipertensión arterial, la dislipemia, diabetes, el síndrome metabólico, esteatosis hepática, litiasis biliar y otros problemas ortopédicos, respiratorios y psicológicos. Estas complicaciones, que antes eran propias del adulto (junto con la aterosclerosis y enfermedad vascular), de forma preocupante se detectan con frecuencia creciente en niños y niñas con edades más tempranas. Por ello, la vigilancia nutricional periódica y su detección precoz constituyen la medida más eficaz para su detección y control⁽²⁻⁴⁾.

Con estas consideraciones resulta evidente que la exploración del estado de nutrición de forma periódica y sistematizada constituye una herramienta muy sólida para valorar la normalidad y sus variantes y para distinguir precozmente los trastornos nutricionales. Una anamnesis bien dirigida orienta especialmente sobre la etiología del trastorno, máxime si se apoya en la encuesta dietética y en la evolución del perfil de desarrollo (al menos del peso y talla) anteriores a la consulta. La exploración clínica es la principal fuente de información sobre la constitución, sobre las consecuencias morfológicas del trastorno nutricional (por defecto o exceso) y sobre la presencia de signos de organicidad. La antropometría, aplicada de forma adecuada y con controles de calidad, informa de las dimensiones corporales y de la composición corporal; la cuantificación de la velocidad de crecimiento constituye la medida más sensible para valorar fallos del crecimiento. Con la información derivada de estos tres aspectos de la historia clínica nutricional se seleccionarán las pruebas complementarias dirigidas a valorar los depósitos orgánicos y, en su caso, aquéllas para el diagnóstico específico de la enfermedad⁽⁴⁾.

OBJETIVOS DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación nutricional deberá tener como objetivo principal comprobar que el niño tiene un estado de nutrición y desarrollo adecuados y detectar precozmente los niños con riesgo de malnutrición por exceso o defecto. De forma específica la valoración nutricional perseguirá:

1. Orientar el **origen** (primario o secundario) del trastorno nutricional (por exceso o por defecto), para lo que nos basa-

- remos en la anamnesis general y dietética, así como en los hallazgos clínicos específicos de enfermedades orgánicas.
2. Evaluar las **alteraciones morfológicas y la gravedad** del proceso, basándose para ello en las exploraciones clínica y antropométrica.
 3. Valorar los **las reservas orgánicas** plásticas y de nutrientes específicos, y las **alteraciones metabólicas** consecuencia del trastorno nutricional, para lo que se emplearán exploraciones complementarias.
 4. Decidir la necesidad de establecer **recomendaciones nutricionales** y, en su caso, el **tratamiento nutricional y la respuesta** durante un tiempo determinado.

ANAMNESIS

Incluye la recogida detallada de los antecedentes personales y familiares. Constituye una parte esencial en la valoración nutricional. Se obtendrán los siguientes datos.

Antecedentes personales

Se debe interrogar sobre todas las circunstancias ocurridas en la biografía del niño, incluyendo aspectos referentes a la gestación, parto y enfermedades padecidas hasta el momento actual. Incluirá el tipo de lactancia y la cronología de la alimentación complementaria, así como la aparición de intolerancias⁽⁴⁾. Se detallarán los procesos agudos y manifestaciones sospechosas de enfermedad crónica especificando la cronología de aparición, sobre todo de tipo gastrointestinal⁽⁵⁾. En enfermos ya diagnosticados de procesos concretos, se valorará el cumplimiento de las medidas terapéuticas por parte del niño y de su familia⁽⁴⁾. También conviene recoger aspectos referentes a la actividad física del niño (tiempo dedicado al deporte, horas de estudio, de televisión y/o de videojuegos...) y hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol, etc)⁽⁵⁾. En la tabla I se expone una orientación de los datos que se deben interrogar en la anamnesis nutricional⁽³⁾.

Antecedentes familiares

En general hay que preguntar sobre la existencia de enfermedades hereditarias, muertes precoces, etc. En los niños con sobrepeso, será de primer interés conocer antecedentes familiares de obesidad, accidentes cardiovasculares (en menores de 55 años en hombres y < 65 para las mujeres), dislipemias, diabetes, hipertensión arterial, etc.

Perfil de desarrollo

Constituye un aspecto esencial para la interpretación del estado de nutrición. Se puede conocer empleando percentiles gráficos donde poder visualizar longitudinalmente, desde el nacimiento, las medidas de peso, talla y perímetro craneal. Esto aporta una información extraordinariamente valiosa, al permitir detectar el momento a partir del cual el paciente ha ido desviándose de sus percentiles habituales⁽⁴⁻⁶⁾. También posibilita reconocer niños sanos (constitucionalmente pequeños), que siguen percentiles bajos y que no son más que variantes de la normalidad. Todo ello puede estar muy bien reflejado en la cartilla de salud, que debe de ser solicitada a los familiares (Tabla I).

Ingesta dietética

Tendrá como finalidad la recogida de la información cualitativa y de la cuantitativa, sobre la ingesta de nutrientes para conocer si es suficiente y se ajusta a los aportes recomendados para la edad y sexo. La aproximación a la ingesta habitual del niño en relación con sus necesidades orienta el origen primario o secundario de un trastorno nutricional.

En cuanto a la **técnica de recogida de la información**, diversos métodos han sido estandarizados, pero cada uno con ventajas e inconvenientes que hacen que ninguno sea el ideal. Su elección dependerá de la finalidad que se persiga (estudio individual o de grupos de población), del nivel de profundidad exigido (cualitativo, cuantitativo) y de los medios humanos y materiales disponibles. Excluyendo los análisis de grupos de población cuyos objetivos son diferentes, haremos referencia al análisis dietético **individual**, distinguiendo los métodos habituales cuyas características se recogen en la tabla II. Es preciso considerar previamente que una encuesta detallada (recuerdo de 24 horas, cuestionario de frecuencia, registro tipo diario de ingesta con pesada de alimentos durante varios días), consume mucho tiempo y requiere informatización de los datos, por lo que es difícil realizarla en centros donde no se dispone de dietistas. Sin embargo, siempre se puede hacer una aproximación con la **historia dietética**, preguntando qué consume habitualmente en las principales comidas del día, cantidad aproximada y tipo de alimento, completándolo con la frecuencia diaria o semanal de los principales grupos de alimentos^(5,6). Se incluirán, en caso de consumirlos, productos de nutrición enteral, así como suplementos vitamínicos y minerales. En niños con sobrepeso y obesidad se pondrá especial atención al consumo de refrescos y zumos industriales, a los alimentos precocinados y a la costumbre de consumir *snacks* con regularidad, dado que constituyen frecuentes errores dietéticos presentes en las familias de obesos⁽⁵⁾.

Entrevista de recuerdo de 24 horas

De carácter retrospectivo, consiste en la recogida a través de un encuestador de todos los alimentos y bebidas consumidos el día anterior, con aproximación de las cantidades (lo que se realiza habitualmente mediante medidas caseras). Una buena entrevista consume aproximadamente 45 minutos para obtener un máximo nivel de memorización, pero es fundamental el entrenamiento del encuestador. Esta técnica es bien conocida y se dispone de mucha experiencia; la información que ofrece es cualitativa y semicuantitativa. Tiene inconvenientes como la sobreestimación de cantidades y la posible omisión de los alimentos reprobables; además, requiere entrevistadores muy entrenados para evitar sesgos; y una sola entrevista no indica la ingesta habitual. Se necesitan varios días o combinarla con otros métodos⁽⁶⁾.

Encuesta tipo diario de 3-7 días

Se basa en la recogida por escrito de todo lo que va ingiriendo el niño a lo largo del día "con medición de las cantidades" (pesada y/o empleo de medidas caseras). Se puede realizar durante varios días pero parece bastante útil 3 ó 4 días y su repetición periódica. Ofrece una información cualitativa y, sobre todo, cuantitativa, más profunda que los anteriores, especialmente si recoge días laborables y algún festivo. Sin embar-

TABLA I. Índices nutricionales. Cálculo, clasificación y criterios diagnósticos

Antecedentes familiares	Antecedentes personales
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades crónicas, hereditarias • En niños con sobrepeso y obesidad, detallar antecedentes de obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, accidentes vasculares, etc. • Muertes precoces, inexplicadas • Dedicación de los padres • Hermanos (n° y enfermedades reseñables) • Situación social • Circunstancias especiales: divorcio de los padres, cambio de domicilio, de país... • En trastornos del crecimiento y en niños con obesidad valorar: Peso y talla de los padres y de los hermanos 	<p>Gestación, parto y periodo neonatal</p> <p>Enfermedades padecidas: agudas, crónicas. Comportamiento digestivo</p> <p>Cronología de la alimentación: tipo de lactancia, introducción de la alimentación complementaria y de la alimentación familiar</p> <p>Intolerancias <i>Encuesta dietética (historia dietética):</i></p> <p>1. <i>Ingesta habitual en:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Desayuno - Almuerzo - Comida - Merienda - Cena - Otros (hora) <p>2. <i>Consumo de principales por grupos de alimentos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leche y derivados (diario) - Pescados, carnes, huevos (semanal) - Frutas y frutos secos (diario) - Cereales, verduras y legumbres (diario/semanal) <p>3. <i>Hábitos dietéticos poco saludables (frecuencia)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Refrescos / zumos industriales - Bollería - Snacks
	Datos sugestivos de trastornos de la conducta alimentaria:
	<ul style="list-style-type: none"> - En adolescentes, deseo de perder peso - En pequeños, quiénes y cómo le dan la comida
	En pacientes con enfermedades diagnosticadas valorar cumplimiento del tratamiento
	Solicitar la cartilla de salud y obtener:
	Curvas de desarrollo (peso, talla y perímetro craneal)
	Actividad física diaria/semanal

Modificado de Martínez Costa C, Martínez Rodríguez L, 2007 (ref. 3).

go, al tener un carácter prospectivo, puede inducir a modificar los hábitos de alimentación y requiere gran consumo de tiempo y sobre todo gran cooperación familiar para cumplimentarlo (medición de las cantidades y forma de cocinado)⁽⁶⁾.

Cuestionario de frecuencia

Consiste en la recogida mediante un listado de los alimentos más frecuentemente consumidos, agrupados por categorías en donde se especifica el número de veces durante un periodo de tiempo (día, semana, mes...etc.) en que se consume un determinado alimento. Es de fácil realización y bajo coste. Su carácter es cualitativo, aunque se han elaborado algunos cuestionarios semicuantitativos, donde se aproximan cantidades en forma de raciones. En general es de baja precisión para averiguar la cantidad de nutrientes ingeridos. Tiende a sesgar la información, por la omisión de fuentes ocultas y la sobreestimación de cantidades⁽⁶⁾.

En resumen, se considera que el método óptimo es la combinación de diferentes técnicas y su repetición en el tiempo, lo que aumentará considerablemente su **validez** (grado o precisión con que la estimación efectuada se aproxima a la ingesta real) y **reproductibilidad** (habilidad de un método para reproducir los mismos resultados bajo condiciones similares).

En todos los tipos de encuesta, se puede mejorar la aproximación de cantidades con modelos a escala de alimentos, fotografías y/o dibujos⁽⁷⁾.

Una vez obtenida la encuesta dietética (en general de 3 a 4 días incluyendo 1 festivo), el siguiente paso es calcular la ingesta de energía y nutrientes empleando como referencia **tablas de composición de alimentos**. Las tablas publicadas pueden tener variaciones considerables, no sólo debido a los métodos analíticos, sino también, a múltiples factores que afectan a la cadena alimentaria (condiciones de producción, almacenamiento en el hogar, cocinado, etc). En general, si

TABLA II. Tipos de encuesta dietética.

Tipo de encuesta	Ventajas	Inconvenientes
<i>Entrevista de recuerdo de 24 horas</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Muy difundido y con experiencia - Cualitativo y semicuantitativo - No modifica hábitos (retrospectivo) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sobreestimación de cantidades y omisión de alimentos reprobables - Requiere entrevistador entrenado - No es indicativo de la ingesta habitual
<i>Encuesta dietario (3-7 días)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cualitativo y cuantitativo - Evita olvidos (prospectivo) - Bastante exacto (en recogida de > 3 días) 	<ul style="list-style-type: none"> - Induce a modificar hábitos - Requiere elevada motivación y cooperación - Elevado coste de tiempo (informatización)
<i>Cuestionario de frecuencia</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Rápido y económico - Útil en estudios de población - Su validez mejora con su repetición periódica y asociando historia dietética 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja precisión - Tendencia a sobreestimar el consumo en frecuencia y cuando se aproxima la cantidad
<i>Historia dietética</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cualitativo y semicuantitativo - Informa del consumo habitual en las principales comidas - Útil en la consulta diaria para realizar recomendaciones dietéticas 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja precisión - Tendencia a sobreestimar el consumo en frecuencia y cuando se aproxima la cantidad

son completas, se prefiere la aplicación de las tablas realizadas en el medio geográfico al que se pertenece. En nuestro país las más empleadas son las de Mataix⁽⁸⁾. También han sido muy utilizadas recopilaciones de tablas nacionales y extranjeras. Con las ingestas promedio calculadas, el siguiente paso será compararlas con las ingestas recomendadas para la edad y sexo intentando averiguar si el consumo es o no adecuado⁽⁷⁾. Este proceso resulta complejo por la gran cantidad de datos lo que hace necesaria su informatización.

Conviene no olvidar incluir en la encuesta aspectos sobre el apetito y la actitud frente a la comida, así como la valoración de la actividad diaria del niño (ejercicio físico, tiempo dedicado a la T.V.)⁽⁹⁾.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Forma de exploración

Se realizará con el paciente desnudo o en ropa interior, lo que permitirá valorar: a) la constitución (reflejo de la diversidad); b) las consecuencias morfológicas del trastorno nutricional (por defecto o exceso); y c) la presencia de anomalías fenotípicas y/o signos de organicidad. En los niños/as mayores debe explorarse siempre el grado de desarrollo puberal (telarquia y pubarquia en la chicas y genitalia y pubarquia en los chicos).

Signos de desnutrición

En niños que están sufriendo un proceso de desnutrición, y que vestidos pueden aparentar buen aspecto durante bastante tiempo, llamará la atención al explorarlos desnudos que están perdiendo masa corporal, con adelgazamiento de extremidades y glúteos y piel laxa, señal de fusión del pániculo adiposo y masa muscular. Es importante valorar la presencia de distensión abdominal, hallazgo muy sugestivo de enfermedad digestiva, como la celiaquía. La exploración sistematizada permitirá detectar los signos carenciales especí-

ficos y otros sospechosos de enfermedad^(5,6). Conviene tener en cuenta que en los pacientes con edema o con distensión abdominal se pueden enmascarar los signos derivados de la desnutrición. Independientemente de la gravedad, la forma clínica de desnutrición va a depender del tipo de déficit: si la carencia de energía es global (sea primario o secundario), el niño se consumirá progresivamente, dando lugar en grados extremos al "marasmo"; sin embargo, si la carencia es fundamentalmente proteica, se producirá una descompensación rápida y, por ello, la apariencia clínica será de desnutrición menos avanzada, presencia de edemas y signos carenciales graves, propios de la hipoproteinemia (kwashiorkor).

Signos de obesidad

En estos niños, se valorará la distribución de la adiposidad: a) generalizada en la mayoría; b) periférica o ginoide cuando está localizada en caderas; o c) troncular o central o androide. En los niños/as mayores debe explorarse siempre el grado de desarrollo puberal pues con frecuencia está acelerado. En algunos chicos el exceso de grasa subcutánea puede aparentar ginecomastia que, al explorarla, se comprueba que no es real por la ausencia de tejido glandular⁽¹⁰⁾. La exploración debe incluir siempre el registro de la tensión arterial y su confrontación con los percentiles para la edad y sexo⁽¹¹⁾.

EXPLORACIÓN ANTROPOMÉTRICAS

Este método de exploración se ocupa de medir las dimensiones y proporciones corporales de forma objetiva, permitiendo: a) confrontar los valores con los patrones de referencia; b) clasificar en grados el estado de nutrición; y c) realizar un control evolutivo del mismo y su respuesta objetiva al tratamiento.

La sistemática antropométrica será la siguiente.

TABLA III. Medidas antropométricas.

Medida/instrumental	Interpretación
1. Peso Medir desnudo (niños mayores, en ropa interior) Material: pesabebés (precisión, 10 g); báscula clínica (precisión, 100 g)	<ul style="list-style-type: none"> - Valora la masa corporal (estado de nutrición actual). - Inespecífico (varía con alimentos, excretas, estado de hidratación, organomegalias, etc.)
2. Talla <ul style="list-style-type: none"> - Longitud en decúbito (hasta los 2 años) - Estatura en bipedestación Material: tablero horizontal en ≤ 2 años; talla vertical o estadiómetro (precisión 0,1 cm).	<ul style="list-style-type: none"> - Valora la dimensión longitudinal - Se altera junto con el peso, en la malnutrición crónica - Permite calcular el incremento de talla por unidad de tiempo (velocidad de crecimiento en cm/año). Muy sensible para detectar fallos de crecimiento en niños de riesgo.
3. Perímetro craneal Medir hasta 2-3 años. Material: cinta métrica (precisión, 0,1 cm).	<ul style="list-style-type: none"> - Valora indirectamente el desarrollo del sistema nervioso central. Se altera en la malnutrición intrauterina, y en anomalías fenotípicas
4. Perímetro braquial Se mide en el brazo izquierdo o no dominante (en el punto medio) Material: cinta métrica (precisión, 0,1 cm).	<ul style="list-style-type: none"> - Es muy útil para valorar la composición corporal (grasa y masa muscular); informa del estado de nutrición actual. - Requiere entrenamiento
5. Pliegue tricípital Se mide en el brazo izquierdo (en el punto medio, en su cara posterior) Material: calibrador del pliegue cutáneo, modelo Holtain (precisión, 0,2 mm).	<ul style="list-style-type: none"> - Valoran la composición corporal (grasa) e informan del estado de nutrición actual - Requiere entrenamiento

Tomado de Martínez Costa C, Martínez Rodríguez L, 2007 (ref 3)

Medidas antropométricas básicas

Las medidas básicas de la valoración nutricional, el instrumental y su interpretación se detallan en la tabla III^(6, 12, 13). Es fundamental que al obtenerlas se aplique la técnica de medida con precisión para incrementar su validez y la de los cálculos derivados. Las principales causas de error se recogen en la tabla IV.

Interpretación (confrontación con los patrones de referencia)

El proceso de evaluación antropométrica en la clínica comporta un juicio de valor acerca de las mediciones obtenidas. Dicho juicio se establece por comparación con una muestra representativa de la población. Las modalidades de evaluación matemática de una medida antropométrica respecto al patrón o estándar de referencia se basan en^(9, 14-17).

Percentiles (P) o escala ordinal

Usados generalmente en versión gráfica, indican qué tanto por ciento de la población de la misma edad y sexo se halla por arriba o debajo de la medición efectuada. Son aplicables a dimensiones que no siguen una distribución totalmente normal, por lo que el P₅₀ corresponderá a la mediana. Habitualmente se representan los siguientes: P₃ (P₅), P₁₀, P₂₅, P₅₀, P₇₅, P₉₀, (P₉₅), P₉₇.

TABLA IV. Principales causas de error en antropometría nutricional.

- Personal no adiestrado
- Falta de calibración y control periódico de las básculas
- Brazo inadecuado (debe ser el izquierdo)
- Punto medio braquial incorrecto (el brazo debe estar en ángulo recto)
- Brazo no relajado durante la medición del pliegue cutáneo
- No mantener el pellizco al aplicar el calibrador en pliegues
- Pinza excesivamente profunda o muy superficial
- Lectura demasiado precoz o tardía del pliegue cutáneo (debe ser aprox. 2-3 seg)

Puntuación z

Expresa las unidades de desviación estándar que una determinada medida se separa de la mediana. Se obtiene un valor absoluto que permite un seguimiento más preciso, y es el único medio para hacer comparaciones entre niños de diferente edad y sexo. En la tabla V se incluye el cálculo de la misma.

Patrones de referencia

Los patrones de referencia representan la distribución de una medida antropométrica en una población y reflejan su estado de nutrición. Son muy útiles para el seguimiento lon-

TABLA V. Cálculo de la puntuación Z.

Cálculo de puntuación Z:	$\frac{\text{Valor antropométrico real} - \text{Mediana (P}_{50})}{\text{Desviación estándar}}$
---------------------------------	---

Desviación estándar: Se obtiene a partir de las tablas originales o a partir de los percentiles (para valores superiores a P₅₀ se calcula dividiendo el valor de la distancia P₉₇-P₅₀ por 1,88; y para los inferiores a P₅₀, dividiendo la distancia P₅₀-P₃ por 1,88)

Tomado de Martínez Costa C, 2006 (ref. 4)

gitudinal de niños y permiten detectar individuos y/o grupos de riesgo nutricional.

Un patrón puede constituir la “norma” a alcanzar si se elabora de una población normonutrida o puede ser solo una “referencia” del estado de salud de una población⁽¹⁸⁾. Los estudios locales es decir, los realizados en los distintos países, son muy útiles para conocer la situación de ese entorno determinado, sin embargo, su uso como patrón comparativo no es deseable pues los datos estadísticos obtenidos (percentiles, etc...) dependen de la situación nutricional de la población estudiada. Así, en los países con gran prevalencia de desnutrición, ésta se infravaloraría y el sobrepeso se sobrevalorará, y en los países con gran número de niños con sobrepeso-obesidad, ocurrirá lo contrario.

En nuestro país entre otros, se han difundido en los últimos años las tablas de Orbegozo⁽¹⁹⁾ y más recientemente, se ha publicado un estudio muy amplio denominado Estudio español 2008 de Carrascosa y cols, 2008⁽²⁰⁾ que pone en evidencia la grave tendencia hacia la obesidad de los niños españoles. Su información es muy valiosa pero al tratarse de una población sobrenutrida, no parece recomendable utili-

zarlos para realizar comparaciones. Como patrón internacional, se dispone de la versión 2000 del CDC (*Center for Disease Control*) de niños norteamericanos⁽¹⁶⁾. En Europa se ha elaborado un patrón multicéntrico pero solo para niños de 0-5 años (*Euro-Growth 2000*)⁽²¹⁾. Recientemente la OMS ha desarrollado y propuesto unos nuevos patrones de referencia internacional que incluyen las medidas de peso, longitud/estatura, perímetro craneal, perímetro del brazo y pliegues tricótipal y subescapular y los cálculos de la relación peso/talla y del índice de masa corporal (IMC). Incluyen datos de niños de 0-5 años alimentados con lactancia materna, procedentes de diversos países del mundo. Los datos se presentan en tablas o en gráficos tanto de percentiles como de puntuaciones Z⁽²²⁾. Para el resto de edades (5-19 años) ha creado unas nuevas tablas tomando como base los datos de NCHS de 1979 en las que la obesidad era muy poco prevalente y en las que se conoce que se ha alcanzado la talla máxima por el fenómeno de la aceleración secular del crecimiento (debido a las mejoras nutricionales y del medio ambiente). Incluyen peso, talla e IMC. Ambos están accesibles en <http://www.who.int/childgrowth/en/> y disponen de software para su cálculo automático lo que los hace muy fáciles de aplicar⁽²³⁾.

Índices para categorizar el estado de nutrición

Para clasificar el estado de nutrición y realizar su seguimiento son útiles los índices derivados del peso y la talla. Tienen la desventaja de que no informan sobre la composición corporal y se influyen por circunstancias que alteran el peso (estado de hidratación, masas u organomegalias), de ahí que haya que interpretarlos cuidadosamente, tomando en consideración parámetros de composición corporal⁽¹³⁾. Su cálculo, categorización y criterios diagnósticos del estado de nutrición se recogen en la tabla VI.

TABLA VI. Índices nutricionales. Cálculo, clasificación y criterios diagnósticos.

Relación o índice	Cálculo
Relación peso/talla ¹	Curva percentilada/Puntuación z
Índice de masa corporal ² (IMC)	$\frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$ Valorar resultado según: Curva percentilada/Puntuación z

¹Relación peso/talla. Se clasifica según percentil y/o puntuación z:

- **Normal:** P₁₅ - P₈₅ (z ≥ -1 y ≤ +1)
- **Subnutrición** (tres niveles): a) Leve, <P₁₅ y >P₃ (z < -1 y ≥ -2); b) Moderada, z < -2 y ≥ -3; y c) Grave, z < -3
- **Sobrenutrición** (tres niveles): a) Leve (sobrepeso) >P₈₅ y <P₉₇ (> +1 y ≤ +2); b) Obesidad, >P₉₇ (z > +2 y ≤ +3); y 2) Obesidad intensa, z > +3.

²IMC (OMS, Cole)^(23,24): Hasta 5 años se clasifica igual que la relación peso/talla. En mayores de 5 años:

- **Normal:** P₁₅ - P₈₅ (z ≥ -1 y ≤ +1)
- **Sobrepeso** >P₈₅ (puntuación z >+1), equivalente a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años;
- **Obesidad** >P₉₈ (puntuación z >+2), equivalente a un IMC de 30/m² a los 19 años.
Sobrepeso y obesidad deben valorarse junto al perímetro braquial y pliegue tricótipal para distinguir exceso de grasa o masa muscular
- **Subnutrición** <P₃ (z < -2)

TABLA VII. Interpretación del sobrepeso.

Índice o razón	Obesidad	Constitución atlética
Peso para la edad	Elevado	Elevado
Talla para la edad	Normal o elevada	Normal o elevada
Índice de masa corporal (IMC)	Elevado	Elevado
Perímetro braquial para la edad	Elevado	Elevado
Pliegue tricípital para la edad	Elevado	Normal

Tomado de Martínez Costa C, Pedrón Giner C, 2002 (ref. 5)

Relación peso/talla

Valora la relación de estas medidas, independientemente de la edad. Es de gran ayuda para detectar precozmente la malnutrición aguda. Para ello se disponen de patrones percentilados. También se puede calcular la puntuación z. Su interpretación se detalla en la tabla VI.

Índice de masa corporal (IMC)

Es un índice fácil de calcular, que se ha mostrado muy útil para definir la obesidad. Actualmente también tiene establecidos los límites de subnutrición. Como varía con la edad, la interpretación de este índice en niños se debe realizar mediante curva percentilada o con el cálculo de puntuaciones z. Las definiciones de sobrepeso y obesidad se recogen en la tabla VI^(11,22-24). No obstante, es preciso hacer la consideración de que valores elevados sólo significan “sobrepeso”; para discriminar si el sobrepeso obedece a un exceso de grasa (obesidad) o de masa magra (constitución atlética) habrá que realizar la medida del perímetro braquial y del pliegue cutáneo (Tabla VII)⁽⁵⁾, o bien, realizar cálculos de la composición corporal en masa grasa y masa muscular (véase más adelante). Se consideran subnutrición los valores inferiores a 2 DE.

Valoración antropométrica de la composición corporal

En la práctica clínica y asumiendo un modelo corporal bicompartimental, el análisis de la composición corporal incluye la determinación de la **masa grasa (MG)** y de la **masa libre de grasa o masa magra (MM)**. La MG puede evaluarse mediante: a) la medición de pliegues cutáneos en relación a la edad aplicando la curva percentilada o calculando la puntuación z; b) mediante el cálculo del área grasa del brazo según el nomograma de Gurney y Jelliffe⁽²⁵⁾; y c) estimando la grasa total y % de grasa corporal mediante ecuaciones de predicción a partir de 2 pliegues (Tabla VIII)⁽²⁶⁾. La valoración de la MM, se puede aproximar restando del peso la grasa total o también calculando el área muscular del brazo según el nomograma de Gurney y Jelliffe⁽²⁵⁾.

TABLA VIII. Ecuaciones de Slaughter & Lohman para calcular la grasa corporal

Niños	Niñas
Prepúberes: $\%GC = 1,21 (T+S) - 0,008 (T+S)^2 - 1,7$	Todas las edades $\%GC = 1,21 (T+S) - 0,008 (T+S)^2 - 2,5$
Púberes: $\%GC = 1,21 (T+S) - 0,008 (T+S)^2 - 3,4$	
Postpúberes $\%GC = 1,21 (T+S) - 0,008 (T+S)^2 - 5,5$	

Ecuación de predicción realizada con 2 pliegues
 (T = tricípital y S = subescapular) % GC = % de grasa corporal

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En muchas ocasiones, cuando se evalúa a un niño con desnutrición se desconoce la causa que lo ha producido. La anamnesis con la encuesta dietética y la exploración orientan su etiología primaria o secundaria. Por ello, muchas veces, además de la exploración bioquímica nutricional es preciso plantear simultáneamente exploraciones específicas: Siempre que se asocie diarrea crónica se debe investigar la presencia de parásitos en las heces (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp.); en niños con enfermedades respiratorias de repetición, desnutrición precoz y heces malolientes se realizará test del sudor para el despistaje de la fibrosis quística; en aquellos con detención de la curva pondoestatural y distensión abdominal se solicitará la IgA total y los anticuerpos para el despistaje de la enfermedad celiaca (anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa tisular); en escolares y adolescentes con desnutrición y retraso del crecimiento y/o puberal, habrá que pensar en la enfermedad inflamatoria y solicitar entre otros, reactantes de fase aguda (PCR y VSG).

En los niños obesos con factores de riesgo es conveniente realizar alguna de las siguientes determinaciones: perfil lipídico (colesterol y fracciones, triglicéridos), glucemia basal, niveles de insulina, hormonas tiroideas y función hepática^(3,11).

Refiriéndonos al estado de nutrición exclusivamente, diversos exámenes complementarios son de utilidad tanto en la exploración inicial como en el seguimiento, así como en la respuesta a la terapia nutricional.

Examen hematológico

En la desnutrición suele haber anemia carencial. Se deben valorar el número de hematíes, la hemoglobina, el hematocrito, los índices eritrocitarios, el ancho de distribución de los hematíes y el recuento de reticulocitos. También se puede observar linfopenia, por lo que el recuento de linfocitos (<1500/mm³) se considera un indicador útil de malnutrición; no obstante, hay que recordar, que en intervenciones quirúrgicas la elevación de las catecolaminas puede dismi-

nuir el recuento de linfocitos en las primeras 48 horas postcirugía.

Evaluación bioquímica

En niños con **desnutrición** interesa conocer las siguientes determinaciones:

La valoración del estado de la **síntesis de proteínas séricas** que refleja el ingreso de nitrógeno, aunque una disfunción renal, hepática, hormonal o el efecto de diversos fármacos, pueden alterar sus valores. Las proteínas séricas más utilizadas en la clínica y sus valores de referencia en niños son⁽²⁷⁾:

- a. **Albúmina sérica** (valores normales: 3,5-5 g/dL). Refleja bien el estado de síntesis proteica, pero su vida media larga (18-20 días) explica su respuesta tardía en el deterioro nutricional y también su lenta recuperación con el tratamiento.
- b. **Transferrina** (valores normales: 200-400 mg/dL). De vida media menor (8-10 días), se eleva en situaciones como deficiencia de hierro e hipoxia, y disminuye en las infecciones crónicas, enteropatías y cirrosis. Sus niveles deben ser evaluados en el contexto de los depósitos de hierro.
- c. **Prealbúmina** (valores normales 15-30 mg/dL): es de gran utilidad en la clínica por su vida media corta (2 días), que refleja bien cambios agudos en el estado nutricional, pero disminuye rápidamente en las infecciones, estrés e inflamación y se eleva en la disfunción renal, lo que reduce su utilidad en el seguimiento nutricional del enfermo crítico o con infección aguda.
- d. Otras proteínas, como la **proteína ligadora del retinol, fibronectina e IGF-1**, tienen una vida media muy corta (horas), respondiendo rápidamente a cambios en el estado nutricional. Las dos últimas disminuyen rápidamente con el ayuno, considerándose buenos marcadores nutricionales en el enfermo agudo.
 - **Otros parámetros bioquímicos**, como el **cinc, metabolismo del hierro, metabolismo calcio/fósforo, colesterol, niveles de vitaminas, etc.**, se seleccionarán en función de las condiciones específicas del paciente. La cinquemia y el estado de los depósitos de hierro se determinan con mucha frecuencia en el niño desnutrido por ser las carencias asociadas más frecuentes, cuya corrección terapéutica va a favorecer considerablemente la recuperación nutricional.
 - **Índice creatinina/talla (iCr/talla)**. Si, por las condiciones del paciente, se decide analizar la función renal (orina de 24 horas), podremos calcular este índice, que es buen reflejo de la reserva muscular. Los valores normales serán los próximos a la unidad y los inferiores a 1 indicativos del catabolismo muscular. Consiste en dividir la Cr en orina de 24 h del paciente (mg) por la Cr en orina de 24 h normal para la talla (mg) obtenido de las tablas de referencia para este fin.
- e. **Proteína C reactiva (PCR)**: es el mejor marcador de inflamación general. Se sintetiza en el hígado y sus niveles guardan relación inversa con la síntesis de proteínas viscerales (sobre todo la prealbúmina), aspecto a tener en consideración en el enfermo grave.

Evaluación de la composición corporal

Aunque se han estudiado muchos métodos de valoración de la composición corporal a diversos niveles, la **densitometría** es una exploración muy utilizada que permite cuantificar el contenido mineral óseo, por lo que tiene gran interés en niños con carencias dietéticas intensas (anorexia psicógena) o con enfermedades crónicas (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal)⁽⁵⁾. Otros métodos empleados incluyen la **impedancia bioeléctrica (BIA)** de la que se han publicado valores de normalidad en niños españoles⁽²⁸⁾. La **conductividad eléctrica corporal total**, o TOBEC, es un método preciso e inocuo, pero actualmente, su aplicabilidad está limitada por el costo (vease capítulo VI.11.).

Radiografía del carpo

Su finalidad es valorar la maduración esquelética y relacionarla con la edad cronológica del niño. El método más utilizado para su lectura es la comparación con el atlas de Greulich y Pyle. Es particularmente útil en: a) en el estudio de niños que consultan por tamaño corporal pequeño y que no representan más que variantes de la normalidad; así por ejemplo, en el retraso constitucional del crecimiento, la maduración ósea está retrasada y corresponde a la edad-talla (edad a la que la talla del niño estaría en el percentil 50), sin embargo, en la talla baja familiar, van acordes la edad cronológica y la maduración esquelética; b) en niños con desnutrición crónica asociada o no a enfermedades sistémicas tendrán, casi siempre, retraso de la maduración ósea; c) en los niños con obesidad exógena, que habitualmente tienen una aceleración del crecimiento con una talla alta, encontraremos acelerada la maduración esquelética^(3-5,11).

DETECCIÓN PRECOZ DE LA DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA

La detección de niños con desnutrición al ingreso hospitalario o con alto riesgo de padecerla constituye un problema sin resolver en parte por la falta de reconocimiento por los propios profesionales sanitarios. En el adulto se han validado diversos métodos que, aplicados de manera sistemática al ingreso, permiten identificar pacientes desnutridos o con riesgo de serlo ("valoración global subjetiva", "minivaloración nutricional"). Entre los métodos de *screening* empleados en niños se encuentra el "score de riesgo nutricional"⁽²⁹⁾ basado en los siguientes parámetros: pérdida de peso (tiempo y duración); índice de masa corporal para adultos y percentiles para niños; ingesta de alimentos (habilidad y apetito) y factor de estrés. Este método se ha mostrado fácil de usar, reproducible y aplicable a todas las edades, habiéndose incorporado también por otros autores en hospitales infantiles⁽³⁰⁾. Otros autores como Sermet-Gaudelus y cols.⁽³¹⁾, han validado un "score pediátrico de riesgo nutricional" que, aplicado al ingreso, permite identificar, pacientes con riesgo de malnutrición. La puntuación valora tres factores: el grado de estrés (determinado por el motivo del ingreso), la presencia de dolor y la ingesta inferior al 50% de la habitual. Con estos tres factores se calcula una puntuación que permite establecer el riesgo de desnutrición y planificar el soporte nutricional (Tabla IX).

TABLA IX. Ecuaciones de Slaughter & Lohman para calcular la grasa corporal

Factor	Score
Grado de estrés¹:	
Leve	0
Moderado	1
Grave	3
Dolor (Sí/No)	1/0
Ingesta < 50% (Sí/No)	1/0

¹Grado de estrés:

Grado 1	Leve	Pruebas diagnósticas Bronquiolitis Gastroenteritis aguda Otras infecciones menores Cirugía menor
Grado 2	Moderado	Cirugía/fracturas Infección moderada sin riesgo vital Enfermedades crónicas: - Fibrosis quística - Enfermedad inflamatoria intestinal - Cardiopatías
Grado 3	Intenso	Sepsis Enfermedad crónica con deterioro agudo Cirugía mayor Politraumatismo Neoplasias

Ejemplo: paciente afecto de fibrosis quística con infección⁽³⁾, dolor abdominal⁽¹⁾ y anorexia (ingesta < 50%)⁽¹⁾; Score = 5

Intervención nutricional (según score): 0 (ninguna intervención); 1 (peso diario y valorar ingesta); 2 (control por dietista y nutrición artificial oral); ≥ 3 (control preciso de ingesta y nutrición invasiva)

(Modificado de ref. 31)

BIBLIOGRAFÍA

- McLaren DS. Nutritional assessment. En: McLaren DS y Burman D, eds. Textbook of paediatric nutrition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976. p. 91-102.
- Martínez Costa C, Brines J, Abella A, García Vila A. Valoración antropométrica del estado nutricional. Act Nutr. 1995; 20: 47-58.
- Martínez Costa C, Martínez Rodríguez L. Valoración del estado nutricional. En: Comité de Nutrición de la AEP, ed. Manual Práctico de Nutrición en Pediatría. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p.31-9.
- Martínez Costa C. Valoración nutricional en el paciente en edad pediátrica. En: Sociedad Española de Endocrinología y nutrición (SEEN), eds. Madrid: Díaz de Santos, 2009 (en prensa).
- Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP, 2009 (en prensa).
- Martínez Costa C, Brines J, Castellanos ME, Abella A, García Vila A, Garnelo A. Evaluación del estado nutricional. Pediatría Integral. 1995; 1: 150-65.

- Mataix Verdú J, Aranceta Bartrina J. Valoración del estado nutricional. II. Conceptos y determinación de la ingesta de nutrientes. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y Alimentación humana. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2002. p.771-9.
- Mataix Verdú J, ed. Tabla de composición de alimentos. 4ª ed. Granada: Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos. Universidad de Granada; 2003.
- Duggan Ch. Nutritional assessment and requirements. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PhM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. Pediatric Gastrointestinal disease. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p.1941-57.
- Moreno Aznar LA, Olivera JE. Obesidad. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP; 2002. p.353-60.
- Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico, Comorbilidades. Tratamiento. An Pediatr (Barc). 2007; 66: 294-304.
- OMS. Medición del cambio del estado nutricional. Directrices para evaluar el efecto nutricional de programas de alimentación suplementaria destinados a grupos vulnerables. Ginebra: OMS; 1983.
- Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: Anthropometry, body composition and energy expenditure. Annu Rev Nutr. 1997; 17: 211-35.
- Dibley MJ, Staehling N, Nieburg P, Trowbridge FL. Interpretation of z-score anthropometric indicators derived from the international growth reference. Am J Clin Nutr. 1987; 46: 749-62.
- Gorstein J, Sullivan K, Yip R, De Onís M, Trowbridge F, Fajaris P, Clugston G. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. Bull of the World Health Organization. 1994; 72: 273-83.
- CDC. National Center for Health Statistics 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore>.
- Hendricks K. Anthropometric evaluation. In: Baker S, Baker RD, Davis AM, eds. Pediatric nutrition support. Boston: Jones and Bartlett Publishers. 2007; 57-64.
- Garza C, De Onís M. An overview of growth standars and indicators and their interpretation. In: Baker S, Baker RD, DavisAM, eds. Pediatric nutrition support. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p.1-13.
- Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre, 2004.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. An Pediatr (Barc). 2008; 68(6): 552-69.
- Euro-Growth. Haschke, Van't Hof MA, eds. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31 (Suppl 1). Disponible en CD.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standard based on length/heigth, weighth, and age. Acta Paediatrica. 2006; Suppl1450: 76-85.
- WHO Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/en/>
- Cole TJ, et al. Establishing standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. BMJ. 2000; 320: 1240-3.

25. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: Nomogram for rapid calculation of muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr.* 1973; 26: 912-5.
26. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988; 60: 709-23.
27. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R y Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2000; 52(supl 3): 1-33.
28. Alonso Franch M, Redondo del Río MP, Castro Alija MJ, Conde Redondo FV, Redondo Merinero D, Martínez Sopena MJ. La bioimpedancia en el estudio de la composición corporal del niño. Premio Ordesa 2000. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
29. Reilly HM, Martineau K, Morán A, Kennedy H. Nutritional screening. Evaluation and implementation of a simple Nutrition Risk Score. *Clin Nutr.* 1995; 14: 269-73.
30. Hankard R, Bloch J, Martín P et al. État et risque nutritionnel de l'enfant hospitalisé. *Arch Pédiatr.* 2001; 8: 1203-8.
31. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 64-70.

Requerimientos nutricionales

B. Martín, L.A. Moreno

INTRODUCCIÓN

Una nutrición adecuada es esencial para mantener la salud y para enfrentarse a las enfermedades. La ingesta adecuada de macro- y micronutrientes contribuye a mantener un adecuado estado de salud. En el siglo XIX, se inició el cálculo de los requerimientos nutricionales en los humanos, y se acuñó el término “caloría”. En 1842, Von Mayer determinó el equivalente mecánico del calor, y fue el primero que formuló el principio de la conservación de la energía, de forma semejante a como Lavoisier, en el siglo XVIII, había demostrado el de la conservación de la materia⁽¹⁾. El interés en conocer las necesidades energéticas de los individuos y de las poblaciones se remonta a finales del siglo pasado. Pero es a partir de la mitad del siglo XX cuando se incrementan los estudios tratando de conocer, no sólo el componente energético de la ingesta de los individuos, sino también el de los nutrientes, especialmente en cuanto a proteínas se refiere. En este sentido, son varias las organizaciones que han publicado recomendaciones acerca de la ingesta dietética de los individuos para distintas edades y ambos sexos. Las más conocidas son las editadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las *Recommended Dietary Allowances* (RDA) del *Food and Nutrition Board, National Research Council*, de EE.UU., publicadas por primera vez en 1945.

Los requerimientos nutricionales se definen como las cantidades diarias medias de nutrientes esenciales, que se estiman suficientemente elevadas para subvenir las necesidades fisiológicas de la mayoría de la población sana, basándose en el conocimiento científico existente. Se considera que las recomendaciones para ingesta de nutrientes y energía son necesarias como bases para planear dietas y suministrar alimentos, para la evaluación de la ingesta de alimentos y de nutrientes, así como para el etiquetado y el diseño de programas de intervención.

La determinación de las necesidades nutricionales es muy compleja ya que, aunque están basadas en evidencias científicas, éstas han sido aportadas por métodos muy diferentes. En pocas ocasiones se ha podido utilizar la experimentación en el ser humano, siendo necesarios otros estudios, como los de depleción-repleción de un nutriente, o las evidencias obtenidas en un determinado grupo de edad o sexo o en animales, que son aplicados posteriormente a otros grupos de individuos. En los lactantes, se ha utilizado el conte-

nido nutricional de la leche materna como referencia de los requerimientos nutricionales para ese periodo de la vida.

El objetivo principal de este capítulo es describir las cantidades de nutrientes que hay que ingerir para evitar su déficit y para mantenernos saludables. Se describirá también cuáles son las cantidades que pueden producir su sobredosificación o intoxicación.

CONCEPTOS SOBRE INGESTAS DIETÉTICAS DE REFERENCIA

Se entiende por **necesidad mínima de un nutriente** la cantidad ingerida de éste, por debajo de la cual aparece un estado carencial; si un individuo ingiere sólo estas cantidades mínimas, consigue sobrevivir pero no desarrollarse plenamente ni disfrutar de la mejor calidad de vida. Contrariamente, **requerimiento óptimo** sería aquella cantidad de nutrientes que se debe ingerir para conseguir un perfecto desarrollo físico y psíquico, mayor longevidad y menor morbilidad en las etapas finales de la vida.

Las RDI (*recommended dietary intake*) son valores de referencia que pueden utilizarse para planificar y evaluar dietas para población sana. DRI es un término genérico utilizado para una serie de valores de referencia de nutrientes que incluyen EAR (*estimated average requirement* = requerimiento estimado término medio), RDA (*recommended dietary allowances* = requerimientos dietéticos recomendados), AI (*adequate intake* = ingesta adecuada), UL (*upper limit* = mayor nivel de ingesta tolerable), para distintas edades y sexos. Los tres primeros se han definido según una serie de indicadores específicos de adecuación de nutrientes, que guardan relación con la reducción del riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas (osteoporosis, enfermedades cardíacas, hipertensión y otras); el cuarto es un indicador específico de exceso.

El *requerimiento estimado término medio* (EAR) es el valor de la ingesta de un nutriente que se estima cumple los requisitos definidos por ser indicador específico de adecuación en el 50% de los individuos, según edad y sexo. Con este nivel de ingesta, el 50% restante del grupo de individuos, no satisface sus necesidades nutricionales.

Los *requerimientos dietéticos recomendados* (RDA) corresponden al nivel de ingesta dietética término medio que es suficiente para cumplir los requisitos nutricionales de casi

TABLA I. Requerimientos energéticos medios en niños y adolescentes.

Edad (años)	Energía (kcal/kg)	Energía (kcal/día)
0-0,5	108	650
0,5-1	98	850
1-3	102	1.300
4-6	90	1.800
7-10	70	2.000
Varones		
11-14	55	2.500
15-18	45	3.000
Mujeres		
11-14	47	2.200
15-18	40	2.200

todos (97 a 98%) de los individuos de una población, según edad y sexo. Sí se conoce la desviación estándar (DE) y el requerimiento de un nutriente tiene una distribución normal, las RDA se establecen en +2 DE superiores a EAR.

Si no se dispone de suficiente evidencia científica para calcular EAR, se usa la *ingesta adecuada (AI)*, en lugar de RDA. La AI es un valor basado en la ingesta de nutrientes de uno o varios grupos de individuos sanos. Se admite que los niños y los adultos deben asegurar o exceder la cantidad necesaria para mantener un estado nutricional definido (crecimiento normal, mantenimiento de valores normales circulantes de nutrientes u otros aspectos indicadores de un buen estado de salud) o criterios de adecuación, en prácticamente todos los miembros de una población sana.

El mayor nivel de ingesta tolerable (UL) corresponde al mayor nivel de ingesta diaria de un nutriente que supuestamente no establece riesgos de efectos adversos para la salud de casi todos los individuos de una población; según aumenta la ingesta por encima de estos niveles, se incrementa el riesgo. Los UL son útiles debido a la gran disponibilidad de alimentos fortificados y al uso aumentado de suplementos dietéticos. En el momento presente, no existen suficientes datos para desarrollar UL para algunos nutrientes.

ENERGÍA

El requerimiento de energía de un individuo es el nivel de ingesta energética que equilibra el gasto cuando el individuo mantiene su composición corporal y grado de actividad física, junto con una buena salud, durante un largo periodo de tiempo. En niños y adolescentes, los requerimientos energéticos incluyen las necesidades asociadas al desarrollo de los tejidos. El coste energético del crecimiento es de unas 5 kcal/g de ganancia de peso. El embarazo y la lactancia también incrementan las necesidades de energía.

El gasto energético incluye la energía gastada en reposo, en actividad física y como resultado de la termogénesis. Estos factores, a su vez, están influidos por una serie de variables, como son: edad, sexo, tamaño y composición corporal, factores genéticos, ingesta energética, estado fisiológico o enfer-

TABLA II. Ecuaciones para el cálculo del gasto de energía en reposo.

Edad (años)	Ecuación (kcal/día)
Varones	
0-3	(60,9 x Peso) - 54
3-10	(22,7 x Peso) + 495
10-18	(17,5 x Peso) + 651
Mujeres	
0-3	(61,0 x Peso) - 51
3-10	(22,5 x Peso) + 499
10-18	(12,2 x Peso) + 746

medad asociada, y temperatura ambiente⁽²⁾. Las necesidades energéticas aumentan en las enfermedades que cursan con estrés metabólico, tales como las infecciones, traumatismos, grandes quemados, hipertiroidismo, etc.

En la población general la ingesta energética se puede estimar comparándola con la recomendada para cada edad y sexo (Tabla I). El gasto de energía en reposo se puede medir mediante distintas técnicas, entre las cuales la más usada es la calorimetría indirecta⁽³⁾. Sin embargo, en la práctica, se estima mediante algunas de las ecuaciones existentes. Las más precisas y usadas son las que se presentan en la tabla II⁽⁴⁾. Por lo que respecta al consumo de energía para los diferentes tipos de actividad, se han obtenido una serie de coeficientes que se aplicarán al gasto de energía en reposo, pudiendo calcular así las necesidades energéticas por unidad de tiempo (Tabla III).

MACRONUTRIENTES

Las fuentes de energía se encuentran en los alimentos en forma de los compuestos denominados macronutrientes, que comprenden proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Es necesario que exista un cierto equilibrio entre la energía procedente de los tres macronutrientes principales. La proporción de energía ingerida procedente de los hidratos de carbono debe superar el 50%, con un aporte suficiente de fibra. El aporte de energía en la dieta debería contener proteínas, lípidos e hidratos de carbono en una proporción de 10-15%, 25-30% y 50-60%, respectivamente⁽⁵⁻⁸⁾.

Proteínas

Las proteínas proporcionan el nitrógeno necesario para la renovación de los aminoácidos que intervienen en gran variedad de funciones orgánicas, y forman parte de las proteínas celulares, proteínas del plasma, músculos, enzimas y colágeno. Las proteínas deben constituir el 10-12% de la ingesta de energía y la disminución de su ingesta relativa, según aumenta la edad, tiene lugar de forma paralela a la del aporte de energía.

Los requerimientos de proteínas y aminoácidos se basan en las recomendaciones de la FAO/OMS. Los valores se han calculado según estimaciones y cantidades de proteínas de alta calidad del huevo y de la leche, necesarias para que exista un balance nitrogenado equilibrado.

TABLA III. Tipos de actividad en los distintos niveles de la misma y coeficientes a aplicar en cada caso al gasto de energía en reposo, con el fin de calcular las necesidades energéticas de un individuo.

<i>Reposo</i>	Durmiendo Recostado	En reposo x 1,0
<i>Muy ligera</i>	Actividades sentado o de pie Juegos de mesa Tocando un instrumento musical	En reposo x 1,5
<i>Ligera</i>	Andando despacio Tenis de mesa Vela Golf	En reposo x 2,5
<i>Moderada</i>	Andando rápidamente Llevando un peso Bicicleta Ski Tenis Danza	En reposo x 5,0
<i>Intensa</i>	Andando con peso cuesta arriba Baloncesto Fútbol Escalada	En reposo x 7,0

Las proteínas difieren en sus cualidades biológicas según las cantidades y proporciones de los aminoácidos que las integran. Una proteína rica en todos los aminoácidos esenciales puntuará más alto en la escala de calidad biológica que otra deficiente en uno o más aminoácidos esenciales. Las ingestas recomendadas por edad y sexo se recogen en la tabla IV⁽⁹⁾.

Lípidos

Los lípidos son un grupo heterogéneo de compuestos insolubles en agua, imprescindibles en la alimentación humana. Los ácidos grasos pueden clasificarse según el número de átomos de carbono, la posición del primer doble enlace y el número de dobles enlaces. Los ácidos grasos saturados contienen el máximo número de átomos de hidrógeno, encontrándolos en los aceites de origen animal, y en los de coco y palma. Los ácidos grasos monoinsaturados contienen sólo un doble enlace, siendo el ácido oleico el más común de ellos; se encuentra en los aceites de oliva y cáñamo, y en los cacahuetes, almendras y avellanas. Los ácidos grasos poliinsaturados contienen dos o más dobles enlaces; el más abundante en la alimentación es el ácido linoleico, que aparece en numerosas semillas y aceites vegetales derivados.

Las familias de ácidos grasos poliinsaturados n-3 y n-6 son las dos más importantes. El ácido linoleico, de la familia de los n-6, y el α -linoléico, de la familia n-3, son ácidos grasos esenciales, al no poder ser sintetizados por el organismo. En el recién nacido, la deficiencia en ácidos grasos esenciales puede aparecer tras varias semanas de carencia, ya que las reservas son prácticamente inexistentes en el momento del nacimiento. En el lactante, también parecen esenciales

TABLA IV. Ingesta recomendada de proteínas en niños y adolescentes.

Edad (años)	g/kg	g/día
0-0,5	2,2	13
0,5-1	1,6	14
1-3	1,2	16
4-6	1,1	24
7-10	1,0	28
<i>Niños</i>		
11-14	1,0	45
15-18	0,9	59
<i>Niñas</i>		
11-14	1,0	46
15-18	0,8	44

el ácido araquidónico, derivado del linoleico, y los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, derivados del linoléico, ya que se estima que la actividad de las desaturasas encargadas de su síntesis no es suficiente para satisfacer las necesidades corporales.

Para la prevención cardiovascular se aconseja que el aporte de energía en forma de lípidos totales, ácidos grasos saturados y poliinsaturados debe ser inferior a 30, 10 y 10%, respectivamente. Parece adecuado aportar aproximadamente un 10% de la energía en forma de ácidos grasos monoinsaturados. También se recomienda que el consumo diario de colesterol no supere los 300 mg/día o 100 mg/1000 kcal/día.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son la principal fuente de energía para el ser humano. Se pueden dividir, según la complejidad de su molécula, en: a) monosacáridos como la glucosa, fructosa, galactosa, manosa, etc., que se absorben sin necesidad de ser digeridos; b) disacáridos, formados por dos moléculas de monosacáridos, como la sacarosa (glucosa + fructosa), maltosa (glucosa + glucosa) y lactosa (glucosa + galactosa); c) polisacáridos, formados por la unión de varios monosacáridos, como el almidón, dextrinomaltosa, glucógeno, fibra vegetal. Algunos de éstos necesitan ser hidrolizados en el tubo digestivo para poder ser utilizados y otros son utilizados parcialmente por la microbiota intestinal, convirtiéndolos en sustancias aprovechables por el organismo. El componente glucídico principal de la dieta es la glucosa, ingerida como monosacárido o formando parte de la estructura de disacáridos y polisacáridos.

Se recomienda que más del 50% de la energía ingerida sea aportada como hidratos de carbono. En general, en los países industrializados hay tendencia a consumir menor cantidad de lo recomendado.

Fibra

Aunque por sí misma no puede ser considerada un macronutriente, la fibra comprende una serie de sustancias orgánicas, muy distintas entre sí y que están presentes en la alimentación del hombre. La mayoría son de naturaleza

hidrocarbonada de origen vegetal, y tienen la característica de ser parcialmente hidrolizadas y absorbidas por el aparato digestivo humano. Desde el punto de vista físico, se pueden dividir en fibras solubles e insolubles.

Fibras solubles o fermentables como las pectinas, gomas, mucílagos y ciertas hemicelulosas, se encuentran sobre todo en frutas y verduras tales como las naranjas, zanahorias, manzanas y legumbres. Hidrolizadas y utilizadas como sustrato por la microbiota bacteriana intestinal, producen aumento de la masa bacteriana colónica y síntesis de ácidos grasos volátiles, acético, propiónico o butírico, y otros gases, como nitrógeno y metano. Estos ácidos grasos pueden ser utilizados por el colonocito como fuente energética. Su ingesta en cantidad adecuada se asocia a descenso en los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos, así como a la reducción del pico postprandial de glucosa e insulina.

Fibras insolubles, como la celulosa de todos los vegetales, el salvado del trigo y la lignina, están presentes en numerosos vegetales. Contribuyen a regular el peristaltismo intestinal y desempeñan un papel importante en la prevención de enfermedades como la cardiopatía isquémica, el cáncer de colon, el estreñimiento y la diverticulosis intestinal.

Una dieta adecuada debe contener una mezcla de diferentes tipos de fibra soluble e insoluble. Aunque no se conocen con exactitud las necesidades de fibra soluble o insoluble, la mayoría de los expertos recomiendan que la dieta contenga 10-13 g de fibra por 1.000 kcal, con una relación insoluble: soluble de 3:1. Cabe destacar que en los países industrializados la media de la población consume aproximadamente la mitad de la cantidad recomendada. Se aconseja que la ingesta de fibra se realice en forma de frutas, verduras, legumbres y cereales, y no a través de suplementos o productos concentrados. El consumo excesivo de fibra puede interferir con la absorción de calcio, cinc o hierro y producir flatulencia y malestar abdominal.

AGUA

El agua es imprescindible para la vida. Es el componente más abundante del organismo, aproximadamente el 60% del peso corporal, y el medio donde se desarrollan gran parte de los procesos bioquímicos que aseguran la existencia. Es esencial para el equilibrio osmótico y el mantenimiento del pH, permite el transporte de sustancias disueltas y de desecho, y favorece el aporte de iones en todo tipo de reacciones anabólicas y catabólicas. El agua está sujeta a una regulación homeostática muy estricta, de modo que las entradas diarias tienden a igualarse a las salidas, manteniéndose un correcto balance hídrico. La ingesta se controla principalmente a través de la sed. El mecanismo de la sed se estimula frente a aumentos de osmolaridad o descenso del volumen extracelular. La eliminación de agua se produce a través de la orina y las heces, las denominadas pérdidas sensibles, y en forma de pérdidas insensibles a través de aire espirado y piel dependiente, a su vez, del ejercicio físico realizado por el individuo y de las condiciones climáticas en las que se desarrolle.

Resulta complicado establecer unos requerimientos generales de agua, pues éstos deberían ser tales que permitieran

cubrir pérdidas insensibles y mantener una carga de solutos adecuada. El aporte de agua tiene tres orígenes: a) endógeno, liberada en las reacciones metabólicas; b) procedente de los alimentos (aproximadamente, 1.200 ml); c) procedente de la bebida que, además de aportar numerosos minerales, representa la fracción ajustable de la ración diaria. Se considera que la ingesta debe ser proporcional a la energética, en torno a 1 ml/kcal ingerida.

ELECTRÓLITOS Y MINERALES

Las recomendaciones sobre electrolitos y minerales están actualmente en fase de revisión⁽¹⁰⁾. A continuación se presentan los elementos más relevantes según el conocimiento actual.

Sodio (Na)

El sodio regula la osmolaridad, el equilibrio ácido base (EAB) y la bomba de Na⁺/K⁺ de las membranas celulares. Fuentes de sodio son la sal de la dieta, que representa la mitad de los aportes de ClNa (20% cocinado y 75% en alimentos preparados) y el sodio de los alimentos y bebida propiamente dichos. Se absorbe en el intestino delgado por un mecanismo pasivo asociado a la absorción de glucosa. Se elimina por la orina (+++), sudor (10-20 mEq/día) y heces (10 mEq/día). Su excreción se regula en el riñón, a través de la aldosterona.

La ingesta excesiva de sodio no produce alteraciones a corto plazo por la capacidad excretora del riñón. Su consumo prolongado en exceso se relaciona con la hipertensión, no aconsejándose sobrepasar la ingesta diaria de 2 g de sodio y suplementar la dieta con Mg y K para mejorar la diuresis..

La ingesta mínima recomendada (RDA) es de 500 mg/día. La alimentación actual sobrepasa ampliamente estos valores, considerando que en general se ingieren de 3,9 a 5,8 g/día de sodio. En el embarazo y lactancia se debe aumentar la ingesta a 3-6 mEq/día. En lactantes pequeños, la recomendación se limita a 1 mEq/kg peso/día, que es lo que aporta la lactancia materna.

Potasio (K)

El potasio es importante en la contractilidad y transmisión de impulsos nerviosos. Las fuentes principales de potasio son alimentos como chocolate, frutas, vegetales, carne y marisco. No hay en el agua de bebida pero sí en cerveza, sidra y vino. El potasio se absorbe en el intestino delgado y la regulación tiene lugar a nivel renal bajo control de la aldosterona. Se excreta por la orina (5-10 mEq/día), heces (< 10 mEq/día) y sudor (1-2 mEq/día). La hipokaliemia, por aportes inadecuados es infrecuente, pero sí algunas patologías que cursan con diarrea y/o vómitos, abuso de laxantes o diuréticos, enfermedades renales, síndrome de Cushing y desnutrición intensa. La hiperkaliemia está relacionada con situaciones de hipermetabolismo proteico, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

Los requerimientos mínimos de potasio son 1.600-2.000 mg/día (= 40-50 mEq). La ingesta de potasio se relaciona con la prevención de la hipertensión arterial, por lo que se aconseja

seja incrementar el aporte de potasio por medio de la ingesta de frutas y verduras.

Cloro (Cl)

El cloro es un componente esencial del jugo gástrico. Su absorción y excreción se producen de manera conjunta con el sodio, por lo que las hiponatremias producen hipocloremias, pudiendo ocasionar una alcalosis metabólica hipocloremica. Las fuentes de cloro son dietéticas, en forma de cloro, cloruro sódico y cloruro potásico. Los requerimientos son similares a los del sodio.

Calcio (Ca)

El calcio del organismo representa aproximadamente el 1.5% del peso corporal, de los cuales, el 99% están en el esqueleto y dientes y el 1% en los líquidos extracelulares, membranas celulares y a nivel intracelular. Sus funciones esenciales son la conducción nerviosa, contracción muscular, permeabilidad de la membrana celular y, sobre todo, el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea.

Su absorción se produce en un 10-40% en el intestino proximal, favorecido por la vitamina D, lactosa y proteínas de la dieta y dificultado por la ingesta de fitatos, oxalatos y otras fibras. También hay menor absorción en situaciones de disminución de estrógenos (anorexia nerviosa). A nivel renal, el nivel de ingesta de proteínas de la dieta reduce la reabsorción tubular de calcio y el fósforo la aumenta, por lo que la relación Ca/P debe ser de 1.

Fuentes de calcio son los productos lácteos (con muy buena disponibilidad), frutos secos, legumbres, carnes, pescados y agua.

La ingesta de calcio que permite la máxima retención es el criterio utilizado para establecer las necesidades de calcio. Sólo se deposita calcio en el esqueleto hasta unos 10 años tras finalizar el periodo de crecimiento (25-30 años de la vida). Una ingesta deficitaria en esta época comportará una osteopenia u osteoporosis. Una ingesta excesiva puede interferir con la absorción de hierro y cinc y otros minerales y las ingestas > 2g/día pueden provocar hipercalcemia e hipercalcemia, que abocará a la aparición de cálculos biliares y deterioro de la función renal. Las ingestas adecuadas oscilan entre 1.000 y 1.300 mg/ día con variaciones según la edad⁽¹¹⁻¹⁴⁾ (Tabla V).

Fósforo (P)

El fósforo es el componente esencial, junto al calcio, del esqueleto, donde se halla entre el 70 y 85% del fósforo corporal. También forma parte de los fosfatos de adenosina, fosfolípidos, ácidos nucleicos, fosfoproteínas y algunas enzimas. Su absorción se produce en un 70 % a nivel del intestino proximal y su eliminación en el riñón. Fuentes de fósforo son los alimentos ricos en proteínas (carne, pescado y cereales). Las deficiencias dietéticas son raras, a excepción de prematuros alimentados sólo con lactancia materna, que pueden desarrollar raquitismo hipofosfatémico. La ingesta adecuada se estima en 1.250 mg/día entre 9-18 años. En el embarazo y lactancia se recomiendan 1.200 mg/día^(11,12).

TABLA V. Comparación de los requerimientos diarios de calcio (mgr/día) RDA 1989 vs RDA 2002.

Edad	RDA 1989	RDA 2002
0-6 meses	400	210
7-12 meses	600	270
1-2 años	800	500
3-8 años	800	800
Niños 9-13 años	1.200	1.300
Niños 14-18 años	1.200	1.300
Niñas 9-13 años	1.200	1.300
Niñas 14-18 años	1.200	1.300
Embarazo 14-18 años	1.200	1.300
Lactancia 14-18 años	1.200	1.300

Magnesio (Mg)

El magnesio es un micronutriente intracelular que forma parte del esqueleto y tejidos blandos. El 60% del magnesio está en el hueso y el 40% restante es intracelular (células musculares y hepáticas). Entre sus funciones destacan la activación de numerosas enzimas, formar parte del complejo Mg-ATP, mantener potenciales de membrana, intervenir en la transmisión neuromuscular e intervenir en algunas acciones de la parathormona y la vitamina D₃. Su regulación se produce por homeostasis a través del riñón. Fuentes de magnesio son algunas semillas, vegetales y hortalizas y, en menor medida, la leche, carne y pescados. Su absorción se produce en un 50% en el intestino delgado, la cual es interferida por los fitatos y la fibra. El déficit de Mg se manifiesta como debilidad muscular, vértigo, depresión, tetania y arritmias.

Situaciones que se asocian a déficit de magnesio son la malabsorción, pérdidas hidroelectrolíticas intestinales (vómitos diarrea), alteración del funcionalismo renal y la desnutrición grave^(11,12).

OLIGOELEMENTOS

Los oligoelementos constituyen menos del 0,01% de la masa corporal y sus concentraciones se expresan en microgramos. Actúan como cofactores de reacciones metabólicas y forman parte de muchas proteínas; se consideran actualmente esenciales o imprescindibles el cobre, cromo, flúor, hierro, yodo, manganeso, molibdeno, selenio y cinc. Su aporte esta garantizado con una dieta equilibrada. Las recomendaciones actuales se resumen en la tabla VI.

Hierro (Fe)

El hierro se une y forma parte de proteínas con función transportadora de hierro como la hemoglobina, miohemoglobina y el grupo de las transferrinas. Se almacena en forma de ferritina y hemosiderina. El hierro que procede de los alimentos se absorbe de manera irregular, dependiendo del tipo de alimento y su composición en proteínas, fibra, vitamina C, etc. En general el hierro de los alimentos se absor-

TABLA VI. Recomendaciones diarias de oligoelementos en niños y adolescentes.

Oligoelementos	Via oral o enteral
Cobre (mg)	0,7-1,3
Flúor (mg)	2-3
Hierro (mg)	12-15
Yodo (mcg)	150 -290
Manganeso (mg)	1,6-2,6
Molibdeno (mcg)	70-200
Selenio (mcg)	40-70
Cinc (mg)	8-14

be entre un 5 y un 15% y la absorción es más elevada si los alimentos contienen proteínas animales, vitamina C y si las reservas del individuo están bajas; por el contrario, la absorción es baja con alimentos ricos en fitatos, oxalatos y fibra en general. Las principales fuentes de hierro son las carnes, los cereales y los huevos.

Los requerimientos de hierro son de 8-10 mg/día en varones y de 15-18 mg/día en las mujeres en edad fértil por las pérdidas menstruales periódicas y durante el embarazo por las necesidades aumentadas por el feto. En caso de no cubrirse las necesidades diarias se recomienda la suplementación⁽¹¹⁾.

Cobre (Cu)

El cobre forma parte de la ceruloplasmina y está relacionado con el metabolismo del hierro. También es parte integrante de numerosas enzimas. Son alimentos ricos en cobre las vísceras, sobre todo el hígado, el marisco y, entre los vegetales, las nueces y algunas semillas. La absorción se ve favorecida por la presencia de cinc y vitamina C.

Su déficit es raro, siendo la enfermedad de Wilson, con déficit marcado de la ceruloplasmina, la situación más frecuente. También se produce en casos de alimentación eminentemente láctea y prolongada durante el primer año. En estos casos, es típico el anillo corneal de Kaiser-Fleischer. La enfermedad de Menkes ("pili torti") se produce por disminución plasmática de cobre y ceruloplasmina, por alteración del transporte de cobre a través de la membrana del enterocito.

Los requerimientos de cobre son difíciles de determinar aunque las recomendaciones son de 0,7-1,3 mg/día.

Cinc (Zn)

El zinc juega un papel importante en numerosas reacciones enzimáticas del organismo, sobre todo en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y en el crecimiento y diferenciación celular. Está distribuido en el músculo y hueso; sin embargo, las concentraciones más altas se encuentran en la piel y faneras. Como otros oligoelementos, su absorción se ve disminuida por la presencia de proteínas, fitatos y fibra en general. Son alimentos ricos en cinc las carnes, los huevos y el marisco; también los cereales, aunque su biodisponibilidad es menor.

Las causas de déficit de cinc son aportes inadecuados (malnutrición, dietas vegetarianas), malabsorción intestinal, aumento de las pérdidas o incremento de las necesidades. Su

déficit se caracteriza por trastornos dermatológicos y de las faneras y son consideradas deficiencias de cinc valores en plasma inferiores a 55 microgramos/dl o de 75 microgramos/dl en cabello. En el niño, el signo más precoz del déficit de cinc es el estancamiento del crecimiento y la falta de apetito. La acrodermatitis enteropática es un trastorno congénito, autosómico recesivo, del metabolismo secundario debido a una alteración de la absorción intestinal, que se manifiesta por una dermatitis periorificial, retraso del crecimiento, anorexia y diarrea crónica.

Las recomendaciones diarias son de 8-10 mg/día, que se ven incrementadas durante el embarazo y lactancia a 12-14 mg/día⁽¹¹⁾.

Selenio (Se)

El selenio tiene una acción importante sobre la peroxidación y formación de radicales libres. Se encuentra en el organismo sobre todo en los eritrocitos, músculo y vísceras. Son fuentes de selenio las carnes y vísceras en general. La actividad antioxidante del selenio hace que actualmente haya especial interés por este oligoelemento y su déficit y efectos se asocian al déficit de vitamina E.

En zonas endémicas (China y Rusia) se han descrito dos enfermedades: la enfermedad de Keshan, que se manifiesta como una cardiomiopatía aguda o crónica, con afectación de hígado y páncreas, y la enfermedad de Kaschin-Beck, que es una conrodistrofia que cursa con lesiones degenerativas y necróticas de huesos y cartílagos con detención del crecimiento y talla baja.

Ingestas diarias >1-2 mg/día son tóxicas y su eliminación se produce por vía renal por lo que debe tenerse en cuenta en las enfermedades renales. Las necesidades diarias son de 40-50 mcg/día, que se ven incrementadas a 60-70 mcg/día durante el embarazo y la lactancia⁽¹¹⁾.

Manganeso y molibdeno (Mn – Mb)

Manganeso y molibdeno son activadores de numerosas enzimas. Fuentes dietéticas de manganeso son los cereales, frutas y hortalizas y fuentes dietéticas ricas en molibdeno, la leche y los cereales. No se han descrito carencias y la toxicidad se debe a ingestas masivas y prolongadas de cantidades superiores a 1.000 mcg/día que se manifiestan clínicamente en forma de neurotoxicidad en el caso del manganeso. No hay recomendaciones aunque las ingestas seguras son de alrededor de 1,6-2,6 mg/día para el manganeso y 70-200 mcg/día para el molibdeno. Con una dieta habitual se cubren fácilmente las necesidades de manganeso y molibdeno.

Flúor (F)

El flúor es un oligoelemento esencial para la prevención de la caries dental. Se encuentra sobre todo en el hueso y en los dientes, colaborando a mantener la matriz mineral ósea y la dureza del esmalte dental. Son fuentes de flúor básicamente el agua, cuya riqueza en flúor va a depender del área geográfica. La fluoración de las aguas es eficaz para la prevención de la caries dental, siendo la concentración aconsejada de fluoruro en el agua de bebida de 0,7 a 1,2 mg/día.

El peligro radica en que el flúor, a diferencia del cloro, es inodoro y, en caso de fluoración excesiva no se puede detectar con facilidad, por lo que los organismos son reacios a este tipo de tratamiento del agua de bebida. También se ha intentado la fluoración de la sal común (sal de cocina) para la prevención de la caries dental. También otra posible fuente de intoxicación masiva son las pastas dentífricas con flúor, en niños pequeños, que se tragan la pasta en el proceso de cepillado dental, por lo que se aconseja utilizar pastas dentífricas sin flúor en el proceso de aprendizaje del cepillado dental.

En niño y adolescentes se aconseja no sobrepasar los 2-3 mg/día de flúor, para evitar la fluorosis dental, con pérdida de la dureza del esmalte.

Yodo (I)

El yodo es importante en la acción de las hormonas tiroideas, interviniendo en la síntesis de la tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Su absorción es rápida y completa y su eliminación es por vía renal. El déficit ocasiona retraso de crecimiento y deficiencia mental. Su distribución depende del área geográfica. Tradicionalmente se conocen áreas deficitarias en las que la patología tiroidea es prevalente.

La ingesta recomendada en adultos es de 150 mcg/día, que se incrementa hasta 220-290 mcg/día durante el embarazo y la lactancia. La toxicidad se manifiesta cuando se superan las dosis recomendadas. La administración de medicamentos yodados a la madre durante el embarazo y contrastes yodados en exploraciones radiológicas pueden producir trastornos tiroideos en el recién nacido y lactante pequeño⁽¹¹⁾.

VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos imprescindibles para el funcionamiento del organismo. Son sustancias reguladoras y actúan como coenzimas en múltiples reacciones metabólicas. No tienen valor energético, pero son de gran importancia para el equilibrio nutricional y la salud. Deben ser aportadas por la dieta, ya que no podemos sintetizarlas.

Constituyen un grupo de sustancias muy distintas químicamente y por ello han sido clasificadas, en función de la solubilidad, en dos grandes grupos, las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y las vitaminas hidrosolubles (C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, ácido fólico).

Las recomendaciones sobre vitaminas están actualmente en fase de revisión⁽¹⁰⁾. A continuación se presentan los elementos más relevantes según el conocimiento actual⁽¹⁵⁾ (Tabla VII).

Vitamina A o retinol

La vitamina A o retinol es esencial para el crecimiento, la visión, la síntesis hormonal por participar en procesos de antioxidación relacionados con el metabolismo del citocromo P-450, parece actuar en la prevención de algún tipo de cáncer epitelial.

Las fuentes principales son las vísceras, huevos, mantequilla y leche de vaca, para los retinoides de origen animal, y las espinacas, zanahorias y algunas frutas para los carotenoides. El déficit de vitamina A se manifiesta en forma de ceguera nocturna y es frecuente en los países en vías de desa-

TABLA VII. Recomendaciones diarias de Vitaminas en niños y adolescentes.

Vitaminas	Vía oral o enteral
V. Liposolubles	
Vitamina A (ER)	700-900
Vitamina D (mcg)	5-10
Vitamina E (mg)	15-19
Vitamina K (mcg)	90-120
V. Hidrosolubles	
Vitamina C (mg)	75-120
Vitamina B ₁ (mg)	1-1,4
Vitamina B ₂ (mg)	0,9-1,5
Vitamina B ₆ (mg)	1,5-2
Vitamina B ₁₂ (mcg)	2,4-2,8
Ácido fólico (mcg)	150-180

rollo con dietas pobres. La intoxicación por vitamina A se produce con ingestas prolongadas mayores a los 15.000 mcg/día, que pueden tener efectos teratogénicos en el feto durante el embarazo.

Las dosis recomendadas son en forma de equivalentes de retinol (ER), que son de 700-900 ER/día, con un incremento de 770 ER durante el embarazo y 1.200 ER durante la lactancia.

Vitamina D o colecalciferol

La vitamina D o colecalciferol requiere para su síntesis la exposición de la piel a la luz ultravioleta. Es esencial en el desarrollo del esqueleto y la homeostasis mineral. La fuentes de vitamina D son los aceites de hígado de pescado y la grasa de la leche y sus derivados. El déficit de vitamina D produce osteomalacia, hipoparatiroidismo secundario y raquitismo. En la actualidad son mas frecuentes los casos de raquitismo subclínico o estados de deficiencia de vitamina D.

Para el cálculo de las necesidades hay que tener en cuenta la latitud en forma de cantidad de exposición solar y color de la piel, siendo en general de 5 mcg/día. Los lactantes con lactancia materna y baja exposición solar, si siguen una dieta pobre en vitamina D, tienen el riesgo de raquitismo nutricional si no reciben una suplementación adecuada (Tabla VIII).

Vitamina E o tocoferoles

La vitamina E es un potente antioxidante que protege los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de las membranas. Fuentes de vitamina E son los aceites vegetales, cereales, nueces y yema de huevo. La ingesta recomendada es de 15 mg/día, expresados en equivalentes de alfa-tococalciferol/día. Durante la lactancia se aconseja aumentar hasta los 19 mg/día. Debe aumentarse también cuando la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga es alta.

Vitamina K

La vitamina K es esencial para la síntesis de protrombina (factor II) y síntesis de los factores de coagulación VII, IX y X. Hay dos formas de vitamina K, la vitamina K₁, que se encuentra en los vegetales de hojas verdes, y la vitamina

TABLA VIII. Comparación de los requerimientos diarios de Vitamina D (mcgr/día) RDA 1989 vs RDA 2002 (valores calculados sin exposición adecuada a la luz solar).

Edad	RDA 1989	RDA 2002
0-6 meses	7,5	5
7-12 meses	10	5
1-2 años	10	5
3-8 años	10	5
Niños 9-13 años	10	5
Niños 14-18 años	10	5
Niñas 9-13 años	10	5
Niñas 14-18 años	10	5
Embarazo 14-18 años	10	5
Lactancia 14-18 años	10	5

1mcg de colecalfiferol equivale a 40 UI de Vitamina D.

K₂ que se encuentra en los animales (hígado y riñones). El déficit es frecuente en el recién nacido y en casos de malabsorción y consiste en alteraciones de la coagulación. En el recién nacido existe un déficit transitorio de factores de coagulación que expone al niño a sufrir la llamada enfermedad hemorrágica del recién nacido, por lo que se administra, de manera profiláctica, un suplemento de 1 mg (vía IM) al recién nacido, inmediatamente después del parto. Las dosis recomendadas para mantener el tiempo de protombina normal son de 90-120 mcg/día.

Vitamina C o ácido ascórbico

La vitamina C o ácido ascórbico forma parte de reacciones de oxidación-reducción, en la conversión del ácido fólico en folínico y en la absorción intestinal del hierro. Aumenta la absorción del hierro y su carencia más frecuente en pediatría es en niños alimentados con leche de vaca no suplementada. El estado de carencia importante de vitamina C se denomina escorbuto, que cursa con facilidad para las hemorragias y pérdida de piezas dentales. Las frutas y sobre todo los cítricos son las principales fuentes de vitamina C. Las recomendaciones en adultos de 75-90 mg/día, aconsejándose durante el embarazo y la lactancia dosis de 100-120 mg/día. Con niveles < 10 mg/día de manera prolongada se produce escorbuto y, en caso de superar valores de 200-250 mg/día, se elimina por la orina.

Vitamina B₁ o Tiamina

La vitamina B₁ o tiamina tiene actividad en la vía de las pentosas y es cofactor en la síntesis de la acetilcolina. Son fuentes de tiamina la carne de cerdo o ternera, los cereales y la soja. El déficit grave se denomina beri-beri, que se manifiesta con una clínica de afectación cardíaca o neuromuscular. Las dietas pobres, basadas en arroz, de algunos países orientales, son deficientes en esta vitamina. Las recomendaciones son de 1 mg/día y de 1,2-1,4 mg/día en el embarazo y la lactancia.

Vitamina B₂ o riboflavina

La vitamina B₂ o riboflavina forma parte de dos coenzimas (mono y dinucleótido de flavina), esenciales para la conversión de los aminoácidos en alfa-cetoácidos, la oxidación de las purinas y el mantenimiento de piel y mucosas.

Su carencia es muy frecuente y se denomina arriboflavinosis, que aparece cuando las dosis son inferiores a 0,5 mg/día y se manifiesta en forma de alteraciones de las mucosas (estomatitis, glositis o lesiones linguales) o cutáneas (dermatitis seborreica). En estados avanzados puede producir anemia. No se han descrito casos de toxicidad por esta vitamina. Fuentes de riboflavina son las proteínas animales (carne, pescado, huevos, leche) y cereales.

Las dosis recomendadas son 0,9-1,3 mg/día, con aumento hasta 1,4-1,5 mg/día durante el embarazo y lactancia. Se consigue mejorar su absorción en presencia de zinc, vitamina C y cobre.

Vitamina B₆ o piridoxina

La vitamina B₆ actúa de coenzima en el metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos grasos. Su déficit va asociado a otras carencias del complejo B. Las recomendaciones de vitamina B₆ o piridoxina son de 1,5-2 mg/día.

Vitamina B₁₂ o cianocobalamina

La vitamina B₁₂ participa en la síntesis de DNA y la maduración de los hematíes. Tiene una característica especial en su mecanismo de absorción, ya que se absorbe en el ileon terminal unida al denominado factor intrínseco sintetizado en el estómago. El déficit causa anemia megaloblástica y desmielinización y, aunque es infrecuente, puede producirse en los procesos de malabsorción. No hay casos descritos de toxicidad por exceso. Las dosis recomendadas son de 2,4 mcg/día y de 2,6-2,8 mcg/día durante el embarazo y la lactancia.

Acido fólico

El ácido fólico interviene en el metabolismo de los aminoácidos y en la síntesis de los ácidos nucleicos ya que la ingesta de folatos es esencial para la síntesis de pirimidina y purina. Su déficit se asocia a trastornos de la síntesis proteica y la aparición de anomalías del cierre del canal medular (espina bífida). Fuentes de ácido fólico son el hígado, verduras y frutas. Se recomienda la ingesta de 3 mcg/kg peso/día y suplementar con 600 mcg/día de equivalentes dietéticos de folatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarría A, Moreno LA, Bueno M. Requerimientos nutricionales recomendados durante la niñez y adolescencia. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma, 2000: 33-44.
2. Moreno LA, Rodríguez G, Garagorri JM. Metabolismo energético. Requerimientos. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González J, ds. Nutrición en Pediatría (3ª ed.). Madrid: Ergon, 2007: 43-48.
3. Rodríguez G, Moreno LA, Sarría A, Fleta J, Bueno M. Resting energy expenditure in children and adolescents: Agreement bet-

- ween calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr.* 2002; 21: 255-260.
4. Pencharz PB, Azcue MP. Measuring resting energy expenditure in clinical practice. *J Pediatr.* 1995; 127: 269-271.
 5. Moreiras-Varela O, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Tabla de composición de alimentos. Madrid; Ed Pirámide, 1999.
 6. Arija Val V, Cucó Pastor G. Necesidades y recomendaciones nutricionales. En: Salas-Salvadó J et al, eds. *Nutrición y dietética clínica.* Doyma, 2000.
 7. Gil A. Tratado de Nutrición. En: Peña Morant VJ, eds. *Requerimientos Nutricionales e ingestas dietéticas recomendadas.* Madrid: Acción Médica; 2005.
 8. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fibre, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C. 2002-2005.
 9. Nacional Research Council (NCR). Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances (RDA), 10^a ed. National Academy of Sciences. Press Washington DC, 1989.
 10. Doets EL, de Wit LS, Dhonukshe-Rutten RA, Cavelaars AE, Raats MM, Timotijevic L, Brzozowska A, Wijnhoven TM, Pavlovic M, Totland TH, Andersen LF, Ruprich J, Pijls LT, Ashwell M, Lambert JP, Van 't Veer P, de Groot LC. Current micronutrient recommendations in Europe: towards understanding their differences and similarities. *Eur J Nutr* 2008; 47(Suppl 1): 17-40.
 11. Eldridge AL. Comparison of 1989 RDAs and DRIs for minerals (calcium, phosphorus, magnesium, iron, zinc, iodine and selenium). *Nutr Today.* 2003; 3: 143-147.
 12. Calcium, phosphorus and magnesium. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook.* American Academy of Pediatrics. 2004; 285-297.
 13. Vitoria I. Calcio en el agua de bebida en la infancia: ¿molesto o necesario? *Acta Pediatr Esp.* 2002; 60: 99-109.
 14. Cabo Masip T, Alentado Morell N, Dalmau Serra J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D: Prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66:233-236.
 15. Vitamins. En: Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook.* American Academy of Pediatrics. 2004; 339-365.

Técnicas de soporte nutricional

4.3.1 Nutrición enteral

L. Gómez López, N. Lambruschini

INTRODUCCIÓN

Concepto

Al haberse demostrado la relación directa entre malnutrición y morbimortalidad de los enfermos hospitalizados la nutrición artificial ha sido fundamental en el manejo de pacientes con dificultades en su alimentación, ha sufrido grandes cambios, tanto en la composición de los preparados a administrar, así como en las vías para utilizar y, como consecuencia del mejor conocimiento de la fisiología nutricional, se han logrado mejores resultados en las diversas terapias practicadas gracias a manejar, pacientes mejor nutridos. La infancia es un periodo de la vida en que existen cambios importantes de crecimiento, lo cual condiciona cambios en sus necesidades nutricionales, es por esta razón que debemos estar atentos a las posibles deficiencias nutricionales; en niños que sufren diversas enfermedades y que potencialmente pueden comprometer su correcta nutrición.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DEL APARATO DIGESTIVO

Función de la cavidad oral

En el lactante la principal es la succión; la leche pasa rápidamente al esófago y no existe masticación ni digestión bucal. A los 5 meses de edad se inician movimientos de masticar, no apareciendo la masticación verdadera hasta los 6-7 meses de vida. La succión exige la integridad anatómica y funcional del sistema nervioso y de la boca, así como del aparato respiratorio. La succión se sigue de la deglución, que está estrechamente coordinada con la respiración (inhibición) y con la relajación de los esfínteres esofágicos y del fundus gástrico. El patrón succión/deglución se caracteriza por 10-30 movimientos de succión y 1-4 movimientos de deglución. La saliva es muy escasa hasta los 2-3 meses, lo que predispone al padecimiento de infecciones bucales, estomatitis de diversa causa, principalmente muguet. El niño a partir de los 3 meses comienza a tener una secreción salival abundante, mayor aún al sexto mes, coincidiendo con la salida de los primeros dientes, época en que el niño no deglute aún la saliva, lo que origina el típico “babeo” (sialorrea fisiológica); más tarde aprenderá a deglutir.

La saliva contiene el fermento amilasa o ptialina ya desde la semana 20ª de gestación, que actúa sobre el almidón,

transformándolo en dextrina y sobre ésta para convertirla en maltosa. En el lactante pequeño no existe digestión bucal propiamente dicha, ya que ni la leche de mujer ni la de vaca contienen almidón. Pasados los primeros meses, cuando se introducen las harinas en la dieta, la amilasa salival hidroliza el almidón contenido en las mismas, aunque por la corta permanencia en la cavidad bucal del alimento va a ejercer su acción en el intestino (por necesitar un medio alcalino), después de ser activada transitoriamente por la acidez gástrica. También existe una lipasa lingual: secretada por las glándulas serosas localizadas en la parte superior y dorsal de la lengua (glándulas de von Eubner), actuando en el estómago para iniciar la hidrólisis de la grasa. Su actividad se ve favorecida por el pH gástrico relativamente bajo y por el vaciamiento gástrico lento. En el duodeno la lipasa permanece activa, debido a la escasa concentración de sales biliares y al pH duodenal no bajo.

Deglución

La deglución, como expresión de la coordinación neuromuscular, es una función de suma importancia, tanto por lo que respecta al aparato respiratorio (aspiraciones), como al aparato digestivo (malnutrición exógena). Es interesante conocer sus distintas fases.

Fase bucal

Sigue al proceso de masticación; el bolo alimenticio se coloca en el dorso de la lengua en su parte más posterior y es impelido hacia atrás, cerrándose la nasofaringe por medio del velo palatino, el istmo de las fauces y la pared posterior de la orofaringe.

Fase faríngea

La contracción del velo del paladar y el movimiento de la parte posterior de la lengua desplazan el bolo hacia la orofaringe en donde se inicia una onda peristáltica (ondas primarias) que impulsa el bolo alimenticio, junto con la elevación del hueso hioides y laringe, que produce un aumento del diámetro anteroposterior de la laringofaringe y, por tanto, una zona de presión negativa con la consiguiente succión del bolo hacia la laringofaringe. La acción de los músculos intrínsecos de la laringe y cuerdas vocales cierra la región

subglótica y la epiglotis se desplaza para ocluir la entrada de la laringe, aunque no de forma hermética, pudiendo pasar pequeñas partículas. La onda peristáltica avanza de forma ininterrumpida, relajándose el músculo cricofaríngeo previo al paso del bolo; terminado éste, el músculo se contrae y termina la fase faríngea de la deglución.

Fase esofágica

La onda peristáltica primaria avanza a una velocidad de 2-3 cm/segundo a lo largo del esófago hasta llegar a la zona llamada vestíbulo gastroesofágico, zona de alta presión o esfínter esofágico inferior (EEI), que no se relaja por completo hasta que la presión es suficiente para permitir el paso del contenido esofágico hacia el estómago. Finalmente, aumenta la presión en esta zona que funciona como un esfínter para evitar el reflujo gastroesofágico. En el terreno clínico es posible de forma elemental la exploración de la deglución bajo control radioscópico para registrar sus diversas fases por medio de cineradiografía, anotando el paso del contraste hacia tramos inferiores o bien a coanas (parálisis velopalatina) o vías respiratorias (incoordinación deglutoria). Se tiene que observar la relajación del EEI al iniciar la deglución, el tiempo que permanece dicho contraste en el esófago, la capacidad de limpieza de las ondas peristálticas y, por último, el grado de continencia del EEI.

La estructura tubular del esófago, al igual que el resto del tubo digestivo, posee dos capas musculares, una longitudinal externa y otra circular interna, que permiten la función peristáltica. En su extremo superior existe un esfínter esofágico superior (EES) que se identifica con el músculo cricofaríngeo; en el extremo inferior existe otra formación de alta presión que es el citado EEI; todo el esófago se encuentra tapizado por un epitelio secretor mucoso. La función esofágica se puede resumir en la de conducción del alimento hacia el estómago y evitar el reflujo del mismo y realizar un aclaramiento de la porción inferior esofágica cuando esto ha sucedido. De ahí que los síntomas clínicos que atraerán la atención sobre una alteración de la función esofágica sean: disfagia, regurgitaciones o vómitos de tipo esofágico, sialorrea y trastornos nutricionales o respiratorios secundarios.

Función gástrica

En los recién nacidos a término, la mucosa y las glándulas gástricas están suficientemente desarrolladas, siendo deficiente, en cambio, el desarrollo de la musculatura.

Motilidad gástrica

Depende, fundamentalmente, de dos clases de movimientos: el perístole y los movimientos peristálticos. Estos últimos aparecen cuando el estómago está lleno, empezando en el cuerpo del estómago y adquieren mayor intensidad a medida que se acercan al antro. Se suceden con intervalos de unos tres minutos y tienden a evacuar el estómago, con mayor o menor rapidez según la composición del contenido. En los lactantes estos movimientos son muy débiles y sólo se hacen bien visibles cuando algún obstáculo se opone al vaciamiento gástrico (estenosis del píloro) y cuando se introducen

los alimentos sólidos en la dieta. Las contracciones peristálticas del estómago distal regulan el vaciado gástrico de los sólidos, reteniéndolos hasta que son desmenuzados en finas partículas. El paso de nutrientes al intestino está regulado por la coordinación de la contracción del píloro y la zona proximal del duodeno con la contracción antral terminal de una onda peristáltica gástrica, y por la presencia de un gradiente de presión gastroduodenal, todo ello modulado por los nutrientes, por factores nerviosos y, posiblemente, por polipéptidos paracrinos y endocrinos.

Jugo gástrico

El moco forma una capa sobre la superficie gástrica, para protegerla contra los efectos digestivos de las enzimas del estómago. El ácido clorhídrico convierte el pepsinógeno inactivo en pepsina, mantiene un pH bajo permitiendo la digestión péptica, determina un estado de asepsia en el contenido gástrico, regula la motilidad del estómago y el plazo de su vaciamiento y aumenta la formación de complejos solubles de hierro, facilitando su absorción intestinal. En los primeros minutos que siguen al nacimiento, el pH del jugo gástrico es neutro debido a la presencia de líquido amniótico ligeramente alcalino, pero al cabo de pocas horas la producción de ácido motiva que el pH descienda a poco más de dos. En algunos recién nacidos, como los procedentes de cesárea, la hiperclorhidria es muy intensa y la aspiración respiratoria del jugo gástrico especialmente peligrosa (síndrome de Mendelson). Esta secreción ácida elevada es transitoria (24-48 horas), ya que las tasas de producción de ácido por el estómago son bajas, menores del 50% de las cifras del adulto en los 3 primeros meses de la vida.

Pepsina

Es secretada en forma del precursor pepsinógeno, con tasas de producción semejantes a las de ácido que se transforma en pepsina cuando baja el pH y por acción autocatalítica de la propia pepsina. El pepsinógeno se acumula en forma de gránulos dentro de las células principales de la mucosa gástrica y su liberación es producida por estímulo vagal, gastrina, secretina e histamina. La pepsina coagula la leche e inicia la hidrólisis de la caseína, a la que desdobra en albumosas y polipéptidos, potentes estímulos para la secreción gástrica y, pancreática, pero no interviene sobre la lactoalbúmina ni sobre la lactoglobulina. El bajo nivel de producción de ácido y pepsinógeno por el estómago en las primeras etapas de la vida puede ser importante para que no se inactiven las inmunoglobulinas ingeridas con la leche materna y para que los antígenos sean reconocidos en el tubo digestivo favoreciendo el desarrollo inmunitario.

Lipasa

Actúa en medio ligeramente ácido, iniciando la hidrólisis de las grasas de la leche. Su acción está reforzada por la lipasa lingual y, en caso de lactancia natural, por la lipasa presente en la leche de mujer. Es importante la acción gástrica de la lipasa en la digestión de la grasa en el lactante. Hidroliza principalmente los triglicéridos de cadena media y cor-

ta, aunque también parece actuar sobre los triglicéridos de cadena larga. La lipólisis gástrica representa el 10-30% y puede compensar los bajos niveles de lipasa pancreática en el recién nacido.

Gastrina

Es una hormona de tipo proteico segregada por las células G del antro pilórico, bajo el estímulo de la distensión local, los productos de la digestión gástrica y por estímulo vagal. Aumenta la secreción de Cl, pepsina, excita la motilidad gástrica y determina la contracción del esfínter gastroesofágico, activando también la producción y liberación (células mastoides de la mucosa gástrica) de histamina, un potente estimulante de la secreción clorhídrica y péptica del estómago. Las concentraciones de gastrina circulante son muy altas en el período neonatal y su no correspondencia con las tasas de producción ácida se debe a inmadurez de los receptores. Esta hipergastrinemia fisiológica probablemente es uno de los factores que contribuyen a la maduración de la función gastrointestinal y en la aceleración del crecimiento de la mucosa.

Digestión gástrica

Después de dos horas y media de ingerido el alimento, si es leche de mujer, o de tres horas y media, si es leche de vaca, pasa el producto de la digestión gástrica o quimo gástrico al intestino, con las siguientes modificaciones de los constituyentes de la leche: la caseína pasa desdoblada en albumosas y polipéptidos, la lactoalbúmina y la lactoglobulina no se han modificado; los hidratos de carbono llegan al intestino sin sufrir alteración alguna; las grasas pasan parcialmente desdobladas en glicerina, monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos; el agua pasa casi en su totalidad, ya que la absorción gástrica es pequeña, y finalmente las sales han sido parcialmente ionizadas. La secreción gástrica está regulada por: 1) mecanismos nerviosos: fibras parasimpáticas del vago y reflejos del plexo mientérico local; 2) mecanismos hormonales mediante la gastrina: la estimulación nerviosa produciría aumento predominante de la pepsina y menor del clorhídrico, moco y gastrina, mientras esta última aumenta, fundamentalmente, la secreción de clorhídrico y en poca cantidad de pepsina. Cuando el pH gástrico llega a un valor 2,0, el mecanismo de la gastrina queda bloqueado, lo que representa un papel protector de la mucosa. Existen factores intestinales inhibidores de la secreción gástrica, como son el reflejo enterogástrico y el moderado efecto inhibitor de la acción, tanto de la secretina, como la colecistoquinina (CCK).

Intestino delgado

La mucosa está bastante bien desarrollada desde el nacimiento, mientras la capa muscular presenta un desarrollo deficiente, como en el estómago. En la motilidad intestinal se distinguen dos tipos de movimientos: de segmentación y peristálticos; los primeros resultan de la contracción de cortos segmentos de la capa muscular circular y tienen como fin la mezcla del contenido intestinal; los segundos son debidos a la contracción de la capa muscular longitudinal, en forma de un anillo de contracción, que se desliza distalmen-

te una corta distancia y hace progresar el contenido intestinal; estos movimientos se suceden con mayor frecuencia que en el adulto y explican que el tránsito intestinal sea relativamente rápido. Así, un lactante que toma leche tarda en verificar el tránsito intestinal 14 horas (en el adulto 24 horas), lo que explica, asimismo, el diferente número de deposiciones de uno y otro. La motilidad intestinal está regulada por factores nerviosos, hormonales y por la presencia de nutrientes. Existen mecanismos de retroalimentación desencadenados por la presencia de nutrientes en el íleon que regulan la función motora del tracto gastrointestinal superior, participando posiblemente, en el control de la digestión y absorción intestinales, como lo demuestra la lentificación del tránsito ante la presencia de lípidos. Por otro lado, las secreciones de los órganos endocrinos y la producción de hormonas gastrointestinales bajo el influjo de los nutrientes, regula la homeostasis metabólica postprandial. La secreción hormonal del tracto gastrointestinal influye en los procesos de digestión y absorción. Participa así en la modulación de la motilidad gastrointestinal, en la regulación de las secreciones digestivas y en la renovación continua de la mucosa del tubo digestivo.

Digestión intestinal

En la luz intestinal se continúa la digestión del quimo gástrico, por la acción de las enzimas contenidas en los jugos pancreático e intestinal y con la ayuda de la bilis. La digestión final de las proteínas, hidratos de carbono y grasas se realiza en el interior mismo de la célula del epitelio intestinal o enterocito, por acción de peptidasas, lipasas y disacaridasas.

Jugo pancreático

Está compuesto, fundamentalmente, de: a) proteasas. Intervienen en la hidrólisis de las proteínas: tripsinas I y II, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas A y B y fosfolipasa A, diferentes según el lugar específico de la cadena polipeptídica en que actúan. Todas ellas se sintetizan en las células acinares del páncreas y se segregan en forma de proenzimas; la enteroquinasa, una enzima intestinal, convierte el tripsinógeno en tripsina; posteriormente, la tripsina actúa autocatalíticamente, transformando el resto de tripsinógeno en tripsina y a las otras proenzimas en proteasas activas. Todos estos fermentos realizan de forma escalonada la hidrólisis de las proteínas iniciada en el estómago, quedando como productos finales aminoácidos y algunos oligopéptidos; la fosfolipasa hidroliza los fosfolípidos. La actividad de la tripsina en el líquido duodenal en el lactante pequeño es similar a la del adulto, de un 10-60% la de quimotripsina y carboxipeptidasas y del 10% la de la enteroquinasa, sin que esta disminución de actividad afecte la eficacia de la digestión proteica. La capacidad digestiva de las proteínas es buena desde el nacimiento en los lactantes normales, no existiendo diferencias de significado clínico con los niños mayores. b) Amilasa. Durante los primeros meses de la vida la dieta carece de almidón y la producción de esta enzima es muy escasa, aumentando posteriormente al introducirse este hidra-

to de carbono en la alimentación (harinas). En los primeros estadios de la lactancia el 50% de la amilasa intraduodenal es de origen salival, frente al 15% del adulto, cifra que se alcanza entre los 6-12 meses de la vida; sin embargo, la leche humana y especialmente el calostro, son ricos en esta enzima (1.000 a 5.000 U/litro) y en el intestino hay glucoamilasa responsable de la hidrólisis de polímeros de glucosa. c) Lipasa. La acción de la lipasa pancreática precisa de la emulsión previa de las grasas por los ácidos biliares y la presencia de colipasa. La colipasa proporciona mayor afinidad a la lipasa para su unión a los substratos micelares formados por las sales biliares, favoreciéndose, de este modo, la hidrólisis de las grasas. Existen dos enzimas con actividad lipolítica: la lipasa pancreática más activa sobre los substratos insolubles emulsionados que para los no solubles, y una segunda lipasa, llamada esterasa carboxilasa pancreática, de mayor acción sobre los substratos micelares o solubles. Ambas enzimas tienen una actividad reducida en los recién nacidos y, sobre todo, en los prematuros, alcanzando valores semejantes a los de los adultos hacia los 6 meses de vida.

Jugo intestinal

Está constituido por la secreción de las glándulas existentes en las vellosidades intestinales, principalmente por las glándulas de Lieberkühn. Se han descrito diversas enzimas intestinales de acción intraluminal con acción sobre las proteínas (tripsina), grasas (lipasa) e hidratos de carbono (amilasas), aunque su existencia es discutida. Gran interés tiene la existencia de disacaridasas.

Desarrollo de las disacaridasas y de la amilasa

La glucoamilasa y la sacarasa-isomaltasa comienzan a presentar actividad a la decimosegunda semana de la gestación. En la semana 26ª su concentración equivale al 70% de la del adulto y los valores máximos se alcanzan sobre los ocho meses de vida fetal. Están distribuidas desde la zona media de la vellosidad hasta su extremo, por lo cual estas enzimas son relativamente resistentes a la lesión de la mucosa. Según parece, el gradiente proximal-distal es menos notable en la glucoamilasa que en otras disacaridasas del ribete en cepillo, de tal manera que la cantidad total de la enzima quizá no disminuya en lesiones del intestino proximal, como la enteropatía por gluten o la giardiasis. La sacarasa y la isomaltasa son controladas por un mismo gen. La actividad de cada una es ejercida por diferentes moléculas enzimáticas, ya que ambas derivan de una estructura común de la membrana de las microvellosidades.

La lactasa madura más tardíamente que otras disacaridasas: su actividad hacia las semanas 26ª y 34ª de la vida fetal es sólo un 30% del nivel máximo, que se alcanza al final de la gestación. Puede ser deficiente, por tanto, en un prematuro de 28 semanas, aunque su actividad aumentará rápidamente en los días que siguen al nacimiento independientemente del aporte de lactosa. Su máxima actividad se localiza en el extremo de la vellosidad y, por ello, es muy sensible a las lesiones de la mucosa. En la mayor parte de los mamíferos la actividad lactásica es máxima en el período neona-

tal, disminuye progresivamente después del destete y llega a niveles bajos en el adulto. La tasa de sacarasa-isomaltasa y de glucoamilasa es casi idéntica en las diferentes poblaciones, aunque consuman cantidades diferentes de sacarosa. La fructosa y la sacarosa aumentan la actividad sacarásica. La amilasa pancreática falta prácticamente durante los primeros 4-6 meses de la vida y la respuesta pancreática a los secretagogos y pancreozimina sólo se detecta hacia el mes después del nacimiento. El nivel del adulto de la amilasa pancreática se alcanza al final de la lactancia. A pesar de esta deficiencia fisiológica de la amilasa pancreática, muchos lactantes pequeños toleran cierta cantidad de almidón en la dieta sin mostrar síntomas, aunque algunos no crecen satisfactoriamente cuando reciben alimentos ricos en almidón desde la lactancia temprana. En estas primeras etapas, en cambio, intervienen de una forma importante en la digestión de los carbohidratos la amilasa lingual y la mamaria. La concentración de amilasa en la leche humana es unas 25 veces mayor que en la leche de vaca, alcanzando su punto máximo en el calostro y en la leche de madres de niños prematuros, persistiendo durante toda la lactancia. Se ha comprobado que el transporte activo de la glucosa se hace evidente, tanto en el yeyuno, como en el íleon entre la 11ª y la 19ª semanas de gestación. La absorción de glucosa en el lactante es aproximadamente un tercio de la normal en edades posteriores.

Bilis

Los ácidos biliares intervienen en la digestión intraluminal y en la absorción de las grasas. El hígado sintetiza a partir de colesterol los ácidos cólico y quenodesoxicólico y, antes de ser excretados, los conjuga con taurina o con glicina. En el intestino parte de estos ácidos biliares conjugados son desconjugados por la flora bacteriana y algunos además pierden hidroxilos y forman el ácido deoxicólico. El 90% de estos ácidos son absorbidos de nuevo en el íleon terminal y una pequeña proporción en yeyuno y colon y por vía porta llegan al hígado donde son de nuevo conjugados con glicina o con taurina (circulación enterohepática), constituyendo la principal fuente de ácidos biliares. Solamente una pequeña parte de la secreción total diaria de sales biliares es de nueva formación. Las sales biliares emulsionan las grasas favoreciendo la acción de la lipasa y, sobre todo, solubilizan los ácidos grasos de cadena larga, los monoglicéridos, el colesterol y las vitaminas liposolubles. Las sales biliares, como agentes tensoactivos, se unen con los lípidos, constituyendo unos agregados macromoleculares llamados micelas, permitiendo así su absorción intestinal. En el recién nacido existe una inmadurez de la circulación enterohepática de los ácidos biliares debido a los siguientes factores: 1) síntesis reducida de ácidos biliares por el hígado; 2) reabsorción reducida de sales biliares en el íleon; 3) captación deficiente por el hígado de los ácidos biliares que le llegan por vía porta; y 4) conjugación deficiente de los ácidos biliares en el hígado. La consecuencia de todo esto es que en el neonato la digestión de la grasa es difícil.

Por acción de los jugos intestinales el quimo gástrico se convierte en quimo intestinal, apto para la absorción. Los alimentos de la dieta se han transformado en compuestos

que pueden ser absorbidos y asimilados; estos productos finales de la digestión son, para los hidratos de carbono, los monosacáridos; para las proteínas, los aminoácidos y los dipéptidos; y para las grasas, los ácidos grasos, la glicerina y los monoglicéridos.

Inervación

En general, las vías nerviosas llegan al intestino junto con los vasos arteriales, constituyendo finalmente el plexo mientérico. Proceden del vago y de los nervios espláncnicos, quedando separados los sistemas autonómicos en la submucosa. Es conocida la inmadurez del sistema, tanto por datos clínicos y patológicos, como por los estudios manométricos y por el resultado de biopsias, de modo que la maduración tiene lugar en la vida postnatal. Una de las características del SN autónomo digestivo es el predominio del sistema no adrenérgico-no colinérgico, que utiliza el óxido nítrico, en vez de los otros neurotransmisores. En este proceso de maduración, como de todo el sistema nervioso intestinal, intervienen nuevamente el estímulo de los alimentos, las hormonas entéricas (enteroglucagón especialmente) y los productos derivados de las células de la inflamación.

El sistema nervioso entérico procede de los elementos emigrados desde la cresta neural primitiva, de ahí ciertas asociaciones clínicas (neuro-crestopatías). Este proceso de emigración está controlado por genes *hox*, cuya mutación puede producir anomalías, como ha sido comprobado en el megacolon experimental y clínico. La mutación produciría una pérdida de actividad en el factor de transcripción o protooncogén *ret* y en consecuencia un cuadro de Hirschsprung, mientras un aumento anormal de la acción del citado factor conduciría a la neoplasia endocrina múltiple. Intervienen igualmente diversos factores del microambiente, en donde de nuevo el papel de la degradación enzimática de los glucosaminoglicanos y su propiedad de secuestro biológico tienen interés como expresión de la importancia de los componentes de la matriz extracelular. En suma, la inervación del intestino está regida por una cadena de acontecimientos moleculares, que pueden sufrir perturbaciones en sus distintos eslabones; por ejemplo, una infección prenatal en el 1^{er} trimestre por CMV podría producir al menos un 10% de casos de enfermedad de Hirschsprung no familiar a través de la repercusión del proceso inflamatorio consecutivo a la activación de los macrófagos.

Circulación

La sangre arterial llega al duodeno por la arteria gástrica derecha, gastroepiploica derecha, supraduodenal y arterias pancreaticoduodenales inferior y superior. El yeyuno e íleon la reciben de ramas de la arteria mesentérica superior. En todo caso, se van subdividiendo hasta llegar a las arteriolas de la submucosa, de donde procede el plexo capilar de las vellosidades.

Absorción intestinal

La función principal del enterocito es la absorción de nutrientes, con una dedicación bastante especializada, según el nivel anatómico, lo que tiene su importancia también en

clínica. En el proceso patológico se puede lesionar más la parte distal del intestino delgado, como ocurre en la enfermedad de Crohn, donde se absorben la vitamina B₁₂ y las sales biliares. Otras veces, como en la intolerancia al gluten, queda más afectada la parte proximal, a cuyo nivel tienen lugar la mayor parte de los procesos de absorción, incluidas proteínas, grasas y vitaminas. Las proteínas se absorben escindidas en aminoácidos y en oligopéptidos. La digestión de los oligopéptidos se realiza por peptidasas del borde en cepillo y de localización intracelular. Los anticuerpos presentes en el calostro y en la leche de mujer no atraviesan la barrera intestinal, al revés de lo que ocurre en otras especies. Sólo cuando está alterada la pared intestinal pueden absorberse proteínas parcialmente hidrolizadas, que son causa de fenómenos tóxicos y alérgicos. Los aminoácidos se absorben, en parte, por mecanismos pasivos de difusión, y también por procedimientos activos y específicos. Existen condicionamientos genéticos comunes para la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal de aminoácidos y en algunas afecciones (cistinuria y enfermedad de Hartnup) existe el mismo trastorno de transporte de aminoácidos, a nivel renal y a nivel entérico. La digestión y absorción de proteínas está bien desarrollada en el recién nacido e incluso en el prematuro. Los hidratos de carbono se absorben con facilidad. Las diversas hexosas: glucosa, fructosa y galactosa por mecanismos activos y específicos pasan a la sangre del sistema porta y así llegan al hígado. La digestión y absorción de los hidratos de carbono no está disminuida en el lactante normal, excepto la lactosa, que no se absorbe por completo; la no absorbida da origen a ácido láctico que contribuye a crear una barrera química y bacteriológica contra la infección. La absorción de las grasas se realiza por un mecanismo complejo. La glicerina y los ácidos grasos de cadenas corta y media son hidrosolubles y atraviesan la pared intestinal y se absorben directamente por vía porta. Los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos no son hidrosolubles y se absorben tras unirse a las sales biliares; esta unión se rompe en el interior del enterocito, dejando en libertad las sales biliares, las cuales por vía porta llegan al hígado (circulación enterohepática de las sales biliares), y a los ácidos grasos de cadena larga y a los monoglicéridos, a partir de los cuales se resintetizan triglicéridos en el interior de la célula intestinal. También a partir de glicerina endógena y de ácidos grasos se forman triglicéridos. Estas grasas neutras se unen a proteínas, fosfolípidos y colesterol y en forma de "quilomicrones" ingresan por vía linfática. Debe destacarse que los ácidos grasos de cadena larga saturados, especialmente los ácidos esteárico y palmítico, cuando se encuentran en forma libre son difícilmente absorbibles por el lactante. Interesa desde el punto de vista nutritivo la posición de estos ácidos dentro de la molécula del triglicérido: cuando se encuentran en los carbonos 1 y 3 (terminales) del glicerol, quedan pronto libres en la hidrólisis parcial del triglicérido y son difícilmente absorbidos; en cambio, cuando esterifican el carbono 2 o central, su absorción se ve facilitada, ya que el 2-monoglicérido formado es de más fácil absorción. La grasa se aprovecha tanto peor cuanto más joven e inmaduro es el lactante. En los

niños menores de un año, la absorción se considera normal si llega a ser de un 80% de la grasa ingerida, es decir, el lactante tiene una esteatorrea fisiológica, menor en la lactancia natural que en la artificial.

Permeabilidad intestinal

Frente a la penetración a través de la mucosa intestinal de diferentes sustancias, es decir, su permeabilidad, el tubo digestivo, y mayormente el intestino delgado, ofrecen una serie de barreras; de abajo hacia la luz intestinal: el endotelio capilar, la lámina basal del enterocito, la membrana de los microvilli y el glicocáliz. Aunque a veces las sustancias pueden atravesar la mucosa intestinal gracias a funciones de pinocitosis, es decir, gracias a las modificaciones de la membrana y aprovechando la extensión o descamación del enterocito, el mecanismo principal es a través de los poros existentes en la mucosa de 4 a 8 Å de radio, lo que impediría el paso de grandes moléculas, aparte la influencia de la carga electrostática. Cuando no existe un mecanismo activo de transporte, la absorción equivale a una permeabilidad pasiva.

Intestino grueso

En él se absorben gran cantidad de agua y sales y se forman jabones. Se producen fenómenos fermentativos sobre los restos hidrocarbonados y de putrefacción y sobre los restos de las proteínas no absorbidas en tramos superiores, que originan distintos gases: indol, escatol, amoníaco, etc. La motilidad del colon consiste, fundamentalmente, en movimientos de segmentación, el flujo es lento y potentes contracciones peristálticas desplazan las heces en dirección caudal. El principal estímulo fisiológico de la motilidad del colon parece ser la ingestión de alimentos y probablemente está mediada por colinérgicos y encefalinas. Se habla de “reflejo gastrocólico” para designar la motilidad aumentada del colon despertada por la ingestión de alimento y puede determinar la eliminación de una pequeña cantidad de heces, incluso de dolor cólico espasmódico especialmente durante el primer trimestre de vida. En el lactante es un hecho para fisiológico clásicamente atribuido a hiperfunción vagal, pero no puede descartarse la intervención de hormonas gastrointestinales, especialmente si se sigue lactancia materna, ya que ésta induce su secreción.

Defecación

Después de la eliminación del meconio, las heces del niño tienen unas características transitorias entre el meconio y las heces definitivas. En la lactancia natural éstas tienen un color amarillo oro, son de consistencia blanda comparada a la pomada y despiden un olor aromático, no desagradable. En la lactancia artificial las heces son de color más pálido, de consistencia más dura y el olor es más fétido. El número de deposiciones varía también según el tipo de lactancia: en la natural son durante el primer mes de 3-4 diarias, para luego disminuir a 2-3 los dos siguientes meses, y ser posteriormente de 1-2; y en la lactancia artificial este número es algo menor: 1-2 diarias; además en ésta la flora intestinal es proteolítica con abundancia de colibacilos y otros gérmenes

gramnegativos y no sacarolítica, con predominio del bifidus y otros gérmenes grampositivos como tienen las heces del niño alimentado con leche de mujer⁽¹⁾.

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral (NE) es toda forma de soporte nutricional que implica el uso de alimentos dietéticos para propósitos médicos especiales. Incluye la administración por vía oral, por sonda gástrica, enteral o percutánea⁽²⁾. Puede ser utilizada en todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición secundario a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su crecimiento y/o desarrollo. Está indicada en pacientes que no son capaces de recibir una adecuada y/o completa nutrición por vía oral mediante su alimentación habitual o suplementada con alimentos^(3,4). La vía oral puede ser insuficiente debido a una ingesta limitada, una alteración de la digestión y/o absorción, un incremento de las pérdidas, un aumento del gasto energético, a enfermedades metabólicas o por alteraciones anatómicas. La utilización de la NE no excluye la alimentación por boca y ésta depende de la seguridad y eficacia de la ingesta oral así como de la capacidad y voluntad del niño.

Los niños son particularmente sensibles a las restricciones energéticas debido a sus elevadas necesidades para mantener un crecimiento óptimo, fundamentalmente en las épocas de máximo desarrollo (lactancia y adolescencia), por lo que el soporte nutricional debe iniciarse antes que en el adulto. Aunque en términos generales se considera que un niño no debe estar en ayunas durante más de cinco días, el periodo máximo que un paciente puede tolerar una nutrición deficiente es variable y depende de la edad, del estado nutricional previo, de la masa muscular que posea y de la enfermedad de base. La NE se retirará cuando se alcancen los objetivos nutricionales planteados y el paciente sea capaz de tolerar y absorber la alimentación ingerida por vía oral en cantidad suficiente para cubrir sus necesidades.

Siempre que el tracto intestinal sea funcionante se debe utilizar la vía enteral frente a la vía parenteral. La NE es más fisiológica que la nutrición por vía endovenosa ya que permite mantener la integridad y trofismo de la barrera intestinal, al estimular las secreciones biliares y pancreáticas y conserva sus funciones endocrinas, paracrinas e inmunológicas. Además, mediante la NE se pueden aportar más nutrientes que los que se incluyen dentro de la nutrición parenteral (NP) (fibra...) o nutrientes específicos sólo disponibles por esa vía. Es más económica, de fácil y seguro manejo, tiene menos complicaciones y es más cómoda para el paciente⁽⁵⁾.

La NE está contraindicada en caso de obstrucción intestinal completa, íleo paralítico, perforación intestinal, peritonitis, isquemia intestinal, en la fase aguda de una enterocolitis necrosante, *shock*, vómitos incoercibles, en alteraciones importantes de la motilidad intestinal o cuando las pérdidas intestinales son superiores a 45 ml/kg/día. No se deberá iniciar o continuar una NE por sonda, gastrostomía o yeyunosomía en pacientes terminales cuando las complicaciones o molestias sean superiores a los beneficios o cuando se han

TABLA I. Indicaciones de la nutrición enteral.

- Pacientes en los que la ingestión por vía oral está total o parcialmente comprometida (enfermedades neurológicas o neuromusculares, alteraciones de la deglución, malformaciones orofaciales, tumores u otras masas –linfangiomas gigantes–, cirugía maxilar, atresias de esófago en las que se precisa diferir la cirugía, fistula traqueoesofágica).
- Tolerancia a volúmenes escasos de alimento (alteraciones del vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico...).
- Requerimientos nutricionales aumentados e imposibilidad de ingerirlos en su totalidad por vía oral (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, quemados, sepsis, cardiopatías congénitas...).
- Fracaso intestinal (síndrome de intestino corto, pseudoobstrucción crónica idiopática...).
- Alteraciones de la digestión o absorción (hepatopatías graves, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, enfermedad celíaca con gran desnutrición asociada, ciertas nefropatías acompañadas de anorexia grave...).
- Tratamiento primario de la enfermedad de Crohn si no es posible ingerir la NE por vía oral.
- Disminución de la ingesta (paciente oncológico, fallo de medro, anorexia nerviosa...).
- Enfermedades metabólicas en las que no puede haber ayuno (glucogenosis I y III, hiperinsulinismo) y en el debut, descompensación o si la ingesta requerida no es posible (acidemias orgánicas, ciclos de la urea...).
- Diarrea grave del lactante.
- Prematuros menores de 34 semanas de gestación.
- Pacientes ventilados.
- Soporte nutricional durante la reeducación a la ingesta oral (pacientes que por diferentes patologías no han realizado un aprendizaje adecuado de la succión-deglución).

limitado otros esfuerzos terapéuticos y se prevé que el paciente fallecerá en un periodo breve de tiempo (Tabla I).

VÍAS DE ACCESO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

La elección de la vía de acceso dependerá de la patología de base del paciente, la tolerancia y la duración del soporte nutricional (Fig. 1). Si no consideramos la vía oral, las vías de administración de la NE son⁽⁶⁾: sonda nasogástrica (SNG) u orogástrica, postpilórica (nasoduodenales o nasoyeyunales) o mediante sondas de enterostomía (gastrostomía o yeyunostomía).

Sondas nasogástricas

La administración en el estómago es la vía de elección por ser la más fisiológica y sencilla. Permite un proceso digestivo prácticamente normal debido a que se mantiene el efecto bactericida y dilucional de las secreciones gástricas. Esto disminuye la osmolaridad de la NE y de diferentes fármacos y con ello mejora la tolerancia. En pacientes con alteraciones del vaciamiento gástrico puede aparecer reflujo gastroesofágico y existe mayor riesgo de regurgitación y broncoaspiración. Las SNG son de fácil colocación y suele ser bien tolerada (Tabla II). La sonda orogástrica se utiliza en recién nacidos para facilitar la respiración ya que lo hacen predominantemente por la nariz.

TABLA II. Técnica de colocación de una sonda nasogástrica u orogástrica.

- Si el paciente es capaz de colaborar se le debe informar de la técnica que se le va a realizar y las razones de ello. Para hacerlo más comprensible se pueden utilizar dibujos, cuentos...
- Limpiar la zona de la cara donde se fijará la sonda.
- Lavarnos las manos.
- Proteger el tórax del paciente con una toalla.
- Colocar al paciente sentado o semisentado a 45-90° y con el cuello ligeramente flexionado hacia adelante.
- Medir con la sonda la distancia nariz-ombiligo o lóbulo de la oreja-nariz más nariz-xifoides. Marcar con un rotulador la sonda a dicha longitud.
- Lubricar la sonda nasogástrica con lubricante hidrosoluble, como glicerina.
- Introducir la sonda por un orificio nasal y dirigirla hacia abajo y hacia la oreja del mismo lado. Si ya era portador de una sonda se debe utilizar el otro orificio nasal para prevenir lesiones en las alas de la nariz y la cara.
- Si el paciente colabora se le pide que trague saliva o que tome un sorbo de agua mientras se hace progresar la sonda. También se puede facilitar esta maniobra mediante un chupete.
- Comprobación de la localización de la sonda:
- Administración de 5 cm (2 cm en neonatos) de aire mientras se ausculta en el epigastrio. Si está en estómago se oye un burbujeo.
- Otra opción es aspirar una pequeña cantidad de jugo gástrico que debe tener un pH inferior a 3.
- Otra posibilidad es realizar un examen radiológico.
- Fijar la sonda con esparadrapo, preferiblemente hipoalergénico o con Steri-Strips®. Se pueden utilizar protectores cutáneos para la cara especialmente en lactantes y niños pequeños.

Sondas postpilórica (nasoduodenales o nasoyeyunales)

El extremo distal de la sonda se localiza en la primera porción del duodeno o en el yeyuno con lo que se evita el estómago. Su colocación se realiza mediante fluoroscopia a ciegas facilitado por un fármaco procinético o por endoscopia. El análisis del pH del líquido aspirado, la ecografía o radiología, pueden ser necesarios para confirmar la posición del catéter en caso de duda. Es la vía de elección cuando existe una alteración en el vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico grave, gastritis péptica grave, gastritis cáustica, íleo gástrico, riesgo de aspiración y en los casos de pancreatitis o fístulas pancreáticas. En ciertas patologías, que precisan aspiración gástrica continua, permite mantener la nutrición a nivel intestinal. La infusión de la NE debe ser continua (para lo que se precisa de una bomba de infusión) con el fin de evitar el síndrome de *dumping* y el agua utilizada para limpieza de la sonda es preferible que sea estéril ya que se pierde el efecto bactericida de la barrera gástrica. En el caso de sondas nasoyeyunales es deseable utilizar fórmulas hidrolizadas o elementales aunque, en ocasiones, los pacientes con un tracto digestivo funcional pueden tolerar fórmulas poliméricas isotónicas. Pueden existir pacientes en domicilio portadores de esta sonda en fase de estabilidad clínica.

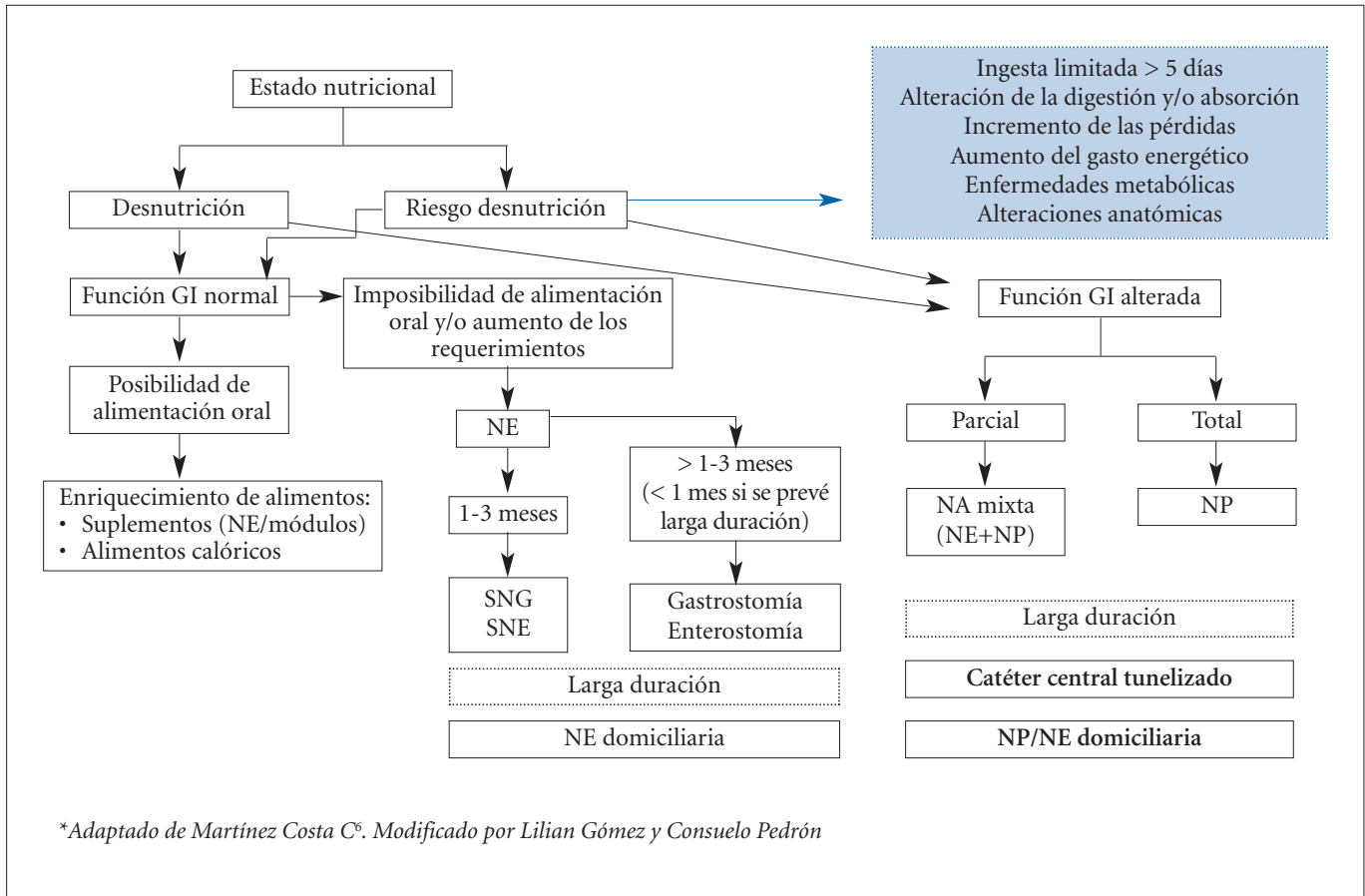


FIGURA 1. Elección de la vía de acceso de la NE.

Sondas de enterostomía (gastrostomía o yeyunostomía)

Son sondas que se localizan directamente en el estómago o en el yeyuno (las pediátricas han aparecido en el mercado recientemente) y se colocan habitualmente mediante endoscopia (gastrostomía endoscópica percutánea -PEG-) guiada por transiluminación, fluoroscopia o ecografía. También es posible el abordaje quirúrgico, pero éste suele realizarse conjuntamente con otra intervención abdominal, como una técnica antirreflujo, así como en atresias o estenosis esofágicas congénitas o adquiridas, fistulas traqueoesofágicas, en casos de malrotación intestinal o de grandes deformidades del tórax que alteren la posición del estómago y el acceso por vía percutánea. Son habitualmente bien toleradas ya que no distorsionan la imagen corporal y son más confortables que las sondas de alimentación.

Las indicaciones de la gastrostomía son: disfagia grave que impide una ingesta segura o suficiente, traumatismos orofaciales, obstrucción esofágica o cuando se prevé una NE de larga duración (entre uno y tres meses) o indefinida. Esta última es una indicación relativa ya que hay pacientes con patologías, como cardiopatías congénitas, en los que es preferible mantener la NE con SNG hasta la intervención. En otros casos, como en algunas parálisis cerebrales con grandes escoliosis, no es posible acceder a la cavidad gástrica para su colocación y requieren de SNG de forma indefinida. La gastrostomía puede ser indicada como primera ruta de acce-

so, es decir no es preciso esperar tres meses ni alimentar al niño previamente mediante SNG. Sólo en los casos de gran desnutrición es recomendable realizar primero una realimentación antes de someter al paciente al estrés quirúrgico. También es una técnica de utilidad en niños que necesitan una reeducación a la deglución, ya que pueden ser alimentados correctamente mientras se rehabilitan, sin la interferencia de una sonda que genera más secreciones, náuseas y vómitos. Las sondas de yeyunostomía están indicadas en malformaciones gastrointestinales, dismotilidad gástrica, vómitos incoercibles y si existe riesgo de aspiración.

El primer recambio de la PEG a botón gástrico se realiza entre los tres y seis meses y se requiere de la sedación del niño. Los siguientes cambios de botón se pueden efectuar en el domicilio o de forma ambulatoria, sin sedación y también requieren de una periodicidad aproximada de cuatro a seis meses, dependiendo del paciente. En periodos de crecimiento rápido (adolescencia, lactantes, renutrición) los recambios son más frecuentes ya que el botón se puede quedar pequeño y producir ulceraciones de la piel o de la mucosa del estómago. Si la sonda se sale espontáneamente la familia debe intentar introducir una sonda de Foley (que se les habrá proporcionado previamente), para evitar que se cierre el orificio y acudir al hospital. La gastrostomía o la yeyunostomía no son vías de alimentación definitivas y se pueden retirar si ya no son necesarias. El botón gástrico se extrae y se aproximan los dos

TABLA III. Módulos nutricionales.

Nutriente	Módulo	Composición
Hidratos de carbono 1g=4 kcal	- Polycose®	- Polímeros de glucosa
	- Fantomalt®	- Polímeros de glucosa
	- Maxijul®	- Polímeros de glucosa
	- Resource®	- Polímeros de glucosa
	- Dextrine maltose	- Polímeros de glucosa
	- Vitajoule®	- Polímeros de glucosa
Lípidos 1ml=9 kcal	- MCT oil®	- MCT
	- MCT Wander®	- MCT
	- Resource® MCT	- MCT
	- Liquigen®	- MCT
	- Supracal®	- LCT
Hidratos de carbono + lípidos 1g=4,9 kcal	- Duocal/ Duocal MCT®	- Polímeros de glucosa + LCT/MCT
	- Duocal líquido®	- Polímeros de glucosa + LCT/MCT
	1ml=1,6 Kcal	- Polímeros de glucosa + LCT/MCT
	- Energivit®	- Polímeros de glucosa + LCT/MCT
	- PDF-1® 1g=5,3 Kcal	- Polímeros de glucosa + LCT/MCT
	- PDF-2® 1g=4 Kcal	
Proteínas 1g=4,2 kcal	- Promod®	- Proteína entera
	- Resource® Protein Instant	- Proteína entera

extremos del estoma, para permitir la cicatrización, sin que sea necesario, en la mayoría de los casos, el cierre con sutura.

En pediatría es frecuente el uso de triturados naturales, a través del botón, debido fundamentalmente al deseo de las familias de mantener una relación con la alimentación de su hijo similar al resto de la población. Esto permite, por ejemplo en lactantes, hacer introducciones parejas a las de otros niños. Si se realiza una buena educación de la familia en el enriquecimiento, a partir de alimentos calóricos o módulos nutricionales (Tabla III) y ésta adquiere las habilidades suficientes, se puede lograr una alimentación completa y adecuada con triturados adaptados⁽⁷⁾. Para controlar la idoneidad de esta alimentación se precisa vigilar su contenido periódicamente, mediante la evaluación de la ingesta, a través de encuestas alimentarias de tres días.

Material de las sondas de alimentación

Las SNE y las sondas de gastrostomía son de silicona o de poliuretano lo que hace que sean suaves, flexibles y resistentes. Producen pocas reacciones alérgicas y lesiones en la mucosa nasal por lo que pueden mantenerse durante varias semanas sin necesidad de ser cambiadas. Todas poseen un extremo superior en forma de Y para permitir la administración simultánea de la dieta y la medicación. Las sondas de cloruro de polivinilo (PVC) se utilizan principalmente en neonatos y lactantes pequeños o para descompresión y aspiración gástricas. Se endurecen rápidamente y pueden provocar decúbitos y perforaciones por lo que es necesario cambiarlas cada 3-4 días. Hay que tener presente que el material de la sonda puede adsorber diversos fármacos, especialmente el PVC.

TABLA IV.

Edad	Tamaño sonda (F)	Longitud sonda (cm)
Prematuros-neonatos	4-5	38-41
Niños pequeños	6-8	51-91
Niños mayores y adolescentes	8-14	91-114

Tomado de: Forchielli ML⁽⁷⁾.

Calibre de las sondas de alimentación

Existen sonda nasointerales de diversos calibres (4, 5, 6, 8, 10 French (F)), para poder adaptarse adecuadamente al peso y edad del paciente, y de diferentes longitudes (50 cm-120 cm)⁽⁸⁾. Las más utilizadas en la edad pediátrica son las de 4, 5, 6 y 8 F (1 French = 0,3 mm de diámetro externo). A igualdad de calibre, las sondas de poliuretano tienen menor diámetro interno y, por tanto, mayores posibilidades de obstruirse (Tabla IV).

Cuando no se utiliza una bomba de NE es deseable usar sondas con un calibre mayor por el riesgo de obstrucción. La longitud depende también de la edad y del tramo que se quiera alcanzar.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

La administración de la nutrición enteral a través de una sonda puede realizarse de tres formas diferentes dependiendo de la patología de base, de la tolerancia gástrica y de la adaptación a la vida del niño y de la familia.

Administración intermitente, periódica o en bolus

Es el procedimiento más sencillo, barato y parecido a la alimentación por vía oral ya que se crean los mismos ritmos de hambre-saciedad. El volumen total se reparte en 4 a 8 tomas al día con cantidades máximas de 500 ml (dependiendo del peso del paciente y de su tolerancia). Permite adaptar la comida del niño a la de la familia. Está indicado cuando la función gástrica es normal, no existe riesgo de aspiración y en la transición de la NE continua a la alimentación por vía oral.

Se puede realizar mediante:

- Administración con jeringa: la infusión se realiza en menos de 30 minutos con jeringas de 20 o 50 ml (con cono ancho en las gastrostomías).
- Administración por gravedad: la infusión se realiza en más tiempo (1/2-3 horas) de 4 a 6 veces al día. Se precisa un sistema de gravedad que incluye un gotero que permite regular la velocidad de infusión.
- Administración mediante bomba: es la que asegura una mayor precisión en el ritmo y volumen infundidos.

Administración cíclica

La NE se infunde de forma continuada (mediante bomba o gotero de gravedad) durante entre 8 y 18 horas (sólo por la noche, sólo por el día...). La alimentación nocturna permite mantener la alimentación por vía oral por el día, lo que facilita la reeducación a la alimentación por vía oral,

TABLA V. Progresión de la nutrición enteral.

NE en administración continua			
Edad	Ritmo de inicio (ml/kg/h)	Incremento diario (ml/kg/h)	Volumen máximo (ml/kg/día)
Pretérmino	1-2	10-20 (1 ml/h)	120-175 ml/kg/día
0-1 año	1-2 (10-20 ml/h)	1-2 (5-10 ml/8 h)	6 (21-54 ml/h)
2-6 años	2-3 (20-30 ml/h)	1 (10-15 ml/8 h)	4-5 (71-92 ml/h)
7-14 años	1 (30-40 ml/h)	0,5 (15-20 ml/8 h)	3-4 (108-130 ml/h)
> 14 años	0,5-1 (50 ml/h)	0,4-0,5 (25 ml/8 h)	125 ml/h

NE en administración intermitente

Edad	Ritmo de inicio (ml/kg/toma)	Incremento diario (ml/toma)	Volumen máximo (ml/kg/toma)
Pretérmino	2-4	2-4	120-175 ml/kg/día
0-1 año	10-15 (60-80 ml/4 h)	10-30 (20-40 ml/4 h)	20-30 (80-240 ml/4 h)
2-6 años	5-10 (80-120 ml/4 h)	30-45 (40-60 ml/4 h)	15-20 (280-375 ml/4 h)
7-14 años	3-5 (120-160 ml/4 h)	60-90 (60-80 ml/4 h)	10-20 (432-520 ml/4 h)
> 14 años	3 (200 ml/4 h)	100	10 (500 ml/4 h)

Adaptado de Davis A⁽¹¹⁾.

sin perjuicio del estado nutricional; previene la hipoglucemia nocturna en las glucogenosis tipos I y III y permite la reintegración a una vida social normal.

Administración continua o a débito continuo

La NE se infunde de forma continuada (mediante bomba de infusión) durante 24 horas seguidas. Este sistema permite mejorar la tolerancia a la dieta y a volúmenes elevados, previene la distensión gástrica ya que produce poco residuo gástrico, disminuye el gasto energético, disminuye la sensación de saciedad, permite el reposo del intestino distal y optimiza la absorción de la NE. Está indicada en la alimentación postpilórica, en la NE trófica, en la realimentación de pacientes con desnutrición grave, si no se tolera la alimentación intermitente, en alteraciones de la absorción intestinal como en grandes resecciones intestinales o si existen alteraciones de la función pulmonar o cardiaca. En ocasiones, la ausencia de sensación de saciedad permite que el niño, cuando mejora su estado general, tenga apetito, lo que facilita el paso progresivo a la alimentación oral.

El ritmo de infusión al inicio y en la progresión de la NE y la concentración de la fórmula dependen de la patología de base del paciente, de su tolerancia digestiva y de su situación previa⁽⁵⁾. Como norma general y especialmente en niños desnutridos, debido al riesgo de aparición del síndrome de realimentación, es posible utilizar las siguientes pautas para la instauración de una NE^(9,10) (Tabla V). En casos graves puede diluirse la fórmula al 50% o utilizarse fórmulas hipocalóricas e ir incrementando progresivamente la concentración.

La transición de la NE continua a intermitente debe ser progresiva (Tabla VI) y el paso de la NE a la alimentación oral puede, en ciertas ocasiones, precisar un tiempo largo, especialmente en los niños que no han recibido estímulos orales entre los 6 y 12 meses de vida. Si los lactantes o niños se deprivan completamente de la ingesta oral durante estos periodos críticos de la maduración de la deglución, presentan alteraciones importantes a la hora de su reintroducción (vómitos, atragantamientos, rechazo, náuseas, anorexia...). Por esta razón se ha de instruir a la familia en la prevención mediante la estimulación oral, el mantenimiento de la succión no nutritiva (chupete), la introducción de alimentación complementaria en pequeños volúmenes, en cuanto sea medicamente posible, para familiarizarse con los sabores y las texturas. Si el paciente ya padece esta alteración se puede remitir a un especialista en deglución (logopeda o fisioterapeuta) y a un psicólogo para modificación de la conducta (Tabla VII).

FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL

Las fórmulas de NE son cualquier alimento dietético, para usos médicos especiales, diseñados para su utilización por sonda o como suplementos para nutrición oral⁽²⁾. La elección de la fórmula a administrar dependerá de la edad del paciente, de la función de su aparato digestivo (malabsorción y alteraciones de la motilidad), de las alergias alimentarias, de la vía de administración y de su enfermedad de base (restricciones en la dieta y requerimientos nutricionales específicos). Las fórmulas de NE se clasifican en⁽¹¹⁾:

Fórmulas completas o estándar

Están constituidas por una mezcla definida de macro y micronutrientes. Son aquellas que, administradas en cantidad suficiente para hacer frente a las necesidades de energía de un individuo sano, cubren sus requerimientos de nutrientes y pueden, por tanto, administrarse como única fuente nutricional. Todas contienen escasa o nula cuantía de lactosa y de gluten y pueden presentarse con o sin fibra. Según su contenido en calorías se diferencian fórmulas hipo, normo o hipercalóricas. Las normocalóricas debe contener entre 0,9-1,2 kcal/ml y estos límites definen las hipo e hipercalóricas.

Dependiendo de la forma química de las proteínas, se distinguen

- Fórmulas poliméricas, de proteína entera, de alto peso molecular o nutricionalmente definida: contienen proteínas intactas.

TABLA VI. Pasos para la transición de NE de continua a intermitente.

Día 0.	NE continua con volumen completo. <i>Ejemplo: NE continua: 50 ml/hora, 24 horas (1.200 ml).</i>
Día 1.	Pasar toda la fórmula en 22 horas. Parar 2 horas por la mañana (7-9 horas a.m.). <i>Ejemplo: NE continua: 54,5 ml/ hora, 22 horas (1.200 ml)</i>
Día 2.	Pasar la fórmula en 20 horas. Parar 4 horas por la mañana (7-11 horas a.m.). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 20 horas (1.200 ml)</i>
Día 3.	Pasar toda la fórmula en 18 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 6 horas por la mañana (7-13 horas a.m.). Administrar 1 bolus de NE a las 10 a.m en 1 hora. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma de las 2 horas que no se han administrado). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 18 horas (1.080 ml). 1 bolus de 120 ml.</i>
Día 4.	Pasar la fórmula en 16 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 8 horas por la mañana (7-15 horas a.m.). Administrar 2 bolus de NE a las 9 y a las 12 horas a.m. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma del de las 4 horas que no se han administrado dividido en 2 fracciones). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 16 horas (960 ml). 2 Bolus de 120 ml (240 ml).</i>
Día 5.	Pasar la fórmula en 14 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 10 horas por la mañana (7-17 horas a.m.). Administrar 3 bolus de NE a las 9 y a las 12, 15 horas a.m. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma de las 6 horas que no se han administrado dividido en 3 fracciones). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 14 horas (840 ml). 3 bolus de 120 ml (360 ml).</i>
Día 6.	Pasar la fórmula en 12 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 12 horas por el día (7-19 horas). Administrar 4 bolus de NE a las 9 y a las 12, 15, 17 horas a.m. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma de las 8 horas que no se han administrado dividido en 4 fracciones). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 12 horas (720 ml). 4 bolus de 120 ml (480 ml).</i>
Día 7.	Pasar la fórmula en 10 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 14 horas por el día (7-21 horas). Administrar 4 bolus de NE a las 9, 13 y a las 16, 19 horas a.m. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma de las 10 horas que no se han administrado dividido en 4 fracciones). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 10 horas (600 ml). 4 bolus de 150 ml (600 ml)</i>
Día 8.	Pasar la fórmula en 8 horas a la misma velocidad que llevaba en 20 horas. Parar 16 horas por el día (7-23 horas). Administrar 4 bolus de NE a las 9, 13, 16, 19 horas a.m. Pasar cada bolus en 1 hora (el volumen es la suma de las 12 horas que no se han administrado dividido en 4 fracciones). <i>Ejemplo: NE continua: 60 ml/ hora, 8 horas (480 ml). 4 bolus: 180 ml (720 ml).</i>
Día 9.	Administrar 5 bolus de NE a las 9, 13, 16, 19 y 22 horas (el volumen total dividido en 5 fracciones). Pasar cada bolus en 1 hora, disminuir progresivamente el tiempo de administración según la tolerancia del paciente. Valorar la administración por gravedad. <i>Ejemplo: 5 bolus: 240 ml (1.200 ml)</i>

Otra posibilidad:

1. Alcanzar ritmo que permita administrar el volumen total en 20 horas.
2. Dejar entonces NE nocturna de 8 horas, fraccionar el resto en 4 tomas y dar el volumen de estas 16 horas en tiempos cada vez menores: 3 horas \diamond 2 horas \diamond 1 hora. Ajustar el horario de las tomas para que quede tiempo suficiente entre ellas: por eje.: enteral nocturna 23 a 7, tomas: 9, 13, 17, 21.
3. Cuando el paciente tolera esta pauta alimentaria, redistribuimos el volumen total de NE en 5 tomas y eliminamos la NE nocturna.

*Adaptado de Courtney E15. Modificado por Lilian Gómez y Consuelo Pedrón. El volumen total de la fórmula debe ser el mismo en NE intermitente que en continua. La progresión puede ser más rápida o más lenta dependiendo de la tolerancia del paciente. La progresión puede detenerse en cualquier paso, si no es bien tolerada, y reiniciarse unos días más tarde. Los horarios son orientativos, pueden ser modificados en función de las necesidades del paciente o los turnos del personal del hospital.

- Fórmulas oligoméricas, peptídicas, de bajo peso molecular o químicamente definidas: contienen proteínas predominantemente en forma peptídica (2-50 cadenas de aminoácidos).
- Fórmulas monoméricas, elementales, de aminoácidos libres, de bajo peso molecular, químicamente definidas: compuestas por L-aminoácidos como única fuente proteica.

La fórmulas oligoméricas y las elementales se suele usar cuando hay alteración en la absorción de nutrientes (por ejemplo en el síndrome del intestino corto debido a que la

asimilación de nutrientes está limitada) o en la alergia a las proteínas de leche de vaca. Existen también en el mercado fórmulas hiperproteicas con un contenido en proteínas igual o superior al 20% de la energía total.

Dependiendo del contenido en grasas se dividen en:

- Fórmulas de alto contenido lipídico: contiene más del 40% de la energía total como lípidos.
- Fórmulas de alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados: contienen un 20% o más de la energía total como ácidos grasos monoinsaturados.

TABLA VII. Pasos para la transición de la alimentación enteral a la oral.

Paso 1.	Es preferible al inicio de la transición que el niño tenga un peso adecuado y esté medicamente estable ya que en este proceso suelen perder peso o estancarse.
Paso 2.	Evaluación de las habilidades oromotoras y de la deglución. Si el niño tiene una historia previa de alteraciones de la deglución es preferible que sea evaluado y tratado por un logopeda especialista en deglución y si es preciso, se realice una exploración de imagen (videofluoroscopia).
Paso 3.	Cuando creamos que no hay riesgo de atragantamiento se debe reducir un 25% el aporte de NE por sonda para estimular la aparición del apetito. Administraremos por vía oral pequeños volúmenes de comida, sin forzar y después completaremos la toma con NE por la noche con alimentación cíclica o bien en bolus tras la comida (si no es posible la NE nocturna). Según la evolución reduciremos progresivamente de 25% en 25% a la vez que se aumenta la alimentación por vía oral hasta que el 75% de esta se administre por vía oral, momento en que se retira la sonda de alimentación.

*Adaptado de Courtney E15. Modificado por Lilian Gómez y Consuelo Pedrón.

Fórmulas específicas

Son fórmulas que incluyen las necesidades de macro y micronutrientes para una enfermedad específica (fallo respiratorio, renal o hepático, en el paciente crítico, oncología, alergia a las proteínas de la leche de vaca, enfermedad de Crohn, dieta cetógena o fibrosis quística), para un trastorno digestivo o metabólico. Algunas de estas últimas contienen todos los nutrientes a excepción del sustrato cuya vía metabólica está alterada.

Fórmulas inmunomoduladoras o incrementadoras de la inmunidad

Contienen sustratos que regulan la función inmune.

Suplementos para nutrición oral

Se definen como cualquier alimento dietético destinado para un propósito médico especial de uso suplementario a la dieta normal por vía oral. Habitualmente son líquidos, pero también hay en forma de polvo, pudín o barrita. Estas fórmulas pueden no contener todos los nutrientes en cantidad suficiente para ser utilizadas como una alimentación completa.

Dentro de este grupo se incluyen los módulos nutricionales. Están constituidos por uno o dos macronutrientes con o sin vitaminas y minerales añadidos. La combinación de varios módulos puede utilizarse para elaborar una nutrición enteral completa, para enriquecer un alimento o una fórmula láctea o de NE (Tabla VIII). Se utilizará en niños con requerimientos especiales de energía y/o nutrientes.

Según la edad del niño las fórmulas utilizadas serán diferentes

- Fórmulas para lactantes

Las fórmulas lácteas deben cumplir las recomendaciones elaboradas por la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) emitidas a través de documentos de consenso que son publicados en diferentes revistas pediátricas. Estas recomendaciones están reguladas por una reglamentación técnico-sanitaria específica española y europea.

La nutrición exclusiva con leche materna o fórmulas lácteas es posible y correcta hasta los seis meses de edad. A partir de ese momento o, si con anterioridad el paciente precisa mayores aportes energéticos, se pueden adicionar módulos nutricionales⁽¹²⁾, concentrar la fórmula láctea⁽¹³⁾ (sin superar las 82-88 kcal/100 ml)⁽¹⁴⁾ o utilizar fórmulas con mayor contenido calórico y proteico (de próxima aparición en el mercado español).

- Fórmulas de nutrición enteral pediátricas para niños hasta de 10 años (10-30 kg)

Las fórmulas poliméricas pediátricas están constituidas por una mezcla definida de macro y micronutrientes adaptados para cubrir los requerimientos del niño de 1 a 6 años con 1100 ml y de 7 a 10 años con 1300ml (Tabla IX).

- Fórmulas de nutrición enteral de adultos para niños mayores 10 años (>30 kg)

A partir de los 10 años es posible utilizar las fórmulas de adulto: poliméricas normo, hipo, hipercalóricas e hiperproteicas.

CÁLCULO DE LAS NECESIDADES NUTRICIONALES

El cálculo del volumen de la NE, de las necesidades calóricas y de nutrientes debe realizarse individualizadamente según las características de cada paciente. De forma orientativa se pueden basar en las DRI (Dietary Reference Intakes)⁽¹⁵⁾ y el peso para la edad para el percentil 50 o mediante fórmulas para el cálculo de las necesidades energéticas básicas (fórmula de Schofield y fórmula de la OMS en lactantes y niños pequeños, Fórmula Harris-Benedict para adolescente y adultos) como se explica en el capítulo 4.2. El sistema más preciso para calcular el gasto calórico basal es la calorimetría indirecta.

INTERACCIONES FARMACO-NUTRIENTE (IFN)

La magnitud y la incidencia de la IFN esta relacionada con la gran variabilidad intra e inter paciente, pero existen factores que deben tenerse en cuenta. Por parte del paciente: edad, estado nutricional, tipo de enfermedad (órgano afectado) fase aguda o crónica y gravedad. Por parte del régimen nutricional: localización de la sonda, tipo de fórmula, mantenimiento de protocolos terapéuticos y por parte del fármaco: indicación del fármaco, curva de dosis-respuesta y su potencial toxicidad⁽¹⁶⁾.

Las IFN son tipificadas como farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las primeras van a afectar a la absorción, siendo ésta modificada por la unión al fármaco como suce-

TABLA VIII. ¿Cómo enriquecer una fórmula láctica?

Una posible vía para enriquecer una fórmula es la que se propone a continuación:



Adaptado de Moreno Villares JM⁽¹²⁾.

TABLA IX. Fórmulas pediátricas.

Fórmula	Casa comercial	Kcal/ml	Vías administración
Ensure® Junior Drink®	Abbott	1/1	oral/ sonda
Ensure® Junior con fibra	Abbott	1/1	oral/ sonda
Ensure® Plus Drink	Abbott	1,5/1	oral/ sonda
Ensure® Junior polvo	Abbott	492/100 g	oral/sonda
Clinutren®	Fresenius	1,5/1	oral/sonda
Nutrini Energy®	Nutricia	1,5/1	sonda
Nutrini Energy® Multi Fibra	Nutricia	1,5/1	sonda
Fortini®	Nutricia	1,5/1	oral/sonda
Isosource® junior	Novartis	1,2/1	oral/ sonda
Isosource® junior fibra	Novartis	1,2/1	oral/ sonda
Resource® CF	Novartis	151/1 sobre	oral/ sonda
Resource® junior	Novartis	1,5/1	oral/sonda
Resource® junior protein	Novartis	1,5/1	oral/sonda
Infantrini	Danone	1/1	oral/sonda

de con el uso simultáneo de fibra, por el pH, tanto si es ácido como alcalino, por la motilidad intestinal y por las secreciones intestinales (bilis, jugo pancreático. La distribución está relacionada por la competición o unión del tipo de dieta a las proteínas de transporte; las dieta ricas en grasas desplazan la unión del fármaco a las proteínas con lo cual aumentan sus efectos farmacológicos. La alteración del metabolismo está relacionado con la estimulación o inhibición de sistemas enzimáticos o derivados de cambios en la circulación hepato-esplácnica. La excreción puede estar modificada por la alteración que producen los fármacos o la dieta sobre el pH urinario, dando lugar a aumentos o disminuciones de la eliminación del fármaco^(17,18).

COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Aunque la NE es un método seguro y eficaz para lograr una correcta alimentación, no está exenta de complicaciones y éstas son secundarias a:

- Complicaciones mecánicas relacionadas con la sonda: lesiones en el punto de inserción o en el trayecto de la sonda; desplazamiento de la misma u obstrucción.
- Complicaciones infecciosas: otitis media o sinusitis, neumonía aspirativa, contaminación de la dieta.

- Complicaciones gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento.
- Complicaciones metabólicas: hipo o hiperglucemia, hipo o hiperkalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, deshidratación.
- Alteración en el desarrollo de la conducta alimentaria: es frecuente en RN o lactantes muy pequeños que sufran un retraso en la maduración de su succión y/o deglución.

SEGUIMIENTO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Una vez iniciada la nutrición enteral, debe comprobarse periódicamente el volumen calculado inicialmente, la composición del preparado empleado así como la respuesta obtenida, bien por métodos antropométricos o por marcadores bioquímicos de nutrición. Debe de monitorizarse la función hepática y los niveles de séricos de las vitaminas liposolubles y oligoelementos.

NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA

Los avances médicos han mejorado la supervivencia de niños con alteraciones congénitas, cáncer, prematuridad o enfermedades crónicas. Muchos de ellos precisan de soportes técnicos (respiradores, traqueostomía, ventilación no invasiva, nutrición...) en su domicilio. En la mayoría de países desarrollados los sistemas públicos de salud han incrementado la extensión de los servicios sanitarios ambulatorios o domiciliarios tanto por cuestiones económicas como por presiones sociales. Una de las tecnologías que más se ha desarrollado es el soporte nutricional a domicilio, bien como nutrición intravenosa o bien como nutrición enteral domiciliaria (NED). El número de niños que reciben NED es cada vez mayor tanto en países con larga tradición en este modo de soporte nutricional⁽¹⁹⁾ como en nuestra propia experiencia⁽²⁰⁾, con el consiguiente incremento de la carga familiar⁽²¹⁾. No disponemos, sin embargo, de datos precisos sobre la prevalencia o la incidencia de NED en niños en España aunque sí de diferentes grupos de trabajo. Por esta razón, desde la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP) se creó en 2003 un registro de pacientes (registro de Nutrición Enteral Pediátrica Ambulatoria y Domiciliaria (NEPAD) que sigue activo en la actualidad (<http://www.gastroinf.com/>).

En nuestro medio la resolución del Consejo de Ministros del Consejo de Europa de 12 de noviembre de 2003 sobre Alimentación y Atención Nutricional en los hospitales apo-

yaba también estas terapias y señalaba que deberían desarrollarse guías de práctica para el inicio, preparación, educación, provisión de equipamientos, práctica segura y monitorización de los pacientes enviados al domicilio con soporte nutricional (<https://wcm.coe.int/rsi/CM/index.jsp>). Para que la NED sea financiada por el Sistema Nacional de Salud (Orden Ministerial de 2 de junio de 1998) se precisa del cumplimiento de unos requisitos (<http://www.nadya-senpe.com/public/docs/BOE139.pdf>) tanto para la indicación como para el producto dietético. Cada comunidad autónoma gestiona la dispensación de forma distinta. En algunas el material, mediante acuerdos con la industria farmacéutica, se lleva directamente al domicilio (la fórmula de NE y los fungibles) mientras que en otras se entrega en la farmacia de asistencia primaria o en la hospitalaria. Los demás materiales (jeringas, bombas, sondas...) pueden ser suministrados por centros hospitalarios o por centros de Atención Primaria.

Para el óptimo control y seguimiento de los pacientes pediátricos en atención domiciliaria se precisa de una unidad o equipo multidisciplinar de sostén nutricional, si bien la familia juega un papel fundamental ya que son los responsables de sus cuidados diarios, de la detección de problemas y, en muchas ocasiones, de poner soluciones⁽²²⁾.

Objetivos de la nutrición enteral domiciliaria

- Evitar o corregir la desnutrición cuando la ingesta oral no es adecuada o posible.
- Evitar prolongar la hospitalización.
- Reducir costes sanitarios.
- Reintegrar al paciente a su entorno social y familiar.
- Permitir al resto de componentes de la familia retornar a su situación laboral y social habituales.
- Evitar el hospitalismo y las posibles complicaciones derivadas del ingreso (infecciones nosocomiales...).

Condiciones para instaurar una nutrición enteral domiciliaria.

- Pacientes con una patología de base controlada y estable.
- Que existan expectativas fundadas de mejorar el estado nutricional y/o la calidad de vida del niño y la familia.
- Que la familia o cuidadores puedan responsabilizarse de los cuidados.
- Que la familia o cuidadores hayan sido entrenados para poder realizar los cuidados.
- Idealmente:

Disponer de un programa de NED que incluya:

- Equipo multidisciplinar (pediatra especialista en nutrición, enfermera domiciliaria, asistente social y, en ocasiones, un psicólogo).
- Formación adecuada de las familias.
- Formación de los cuidadores en los colegios (pacientes portadores de gastrostomía en el comedor escolar...).
- Contacto ágil con el pediatra del centro de salud.
- Circuito adecuado de cuidados y recambio de gastrostomía y de las sondas de alimentación.
- Circuito adecuado entre el equipo asistencial y la familia para la solución de problemas.

Seguimiento y monitorización

Los niños incluidos en el programa de NED deben ser valorados periódicamente con objeto de conocer: si la NED se administra correctamente, el estado antropométrico, la tolerancia, las complicaciones, los objetivos alcanzados, la capacidad de ingesta oral y evaluar los posibles cambios de tratamiento. Si se mantiene la ingesta por vía oral ésta se controlará en cantidad y calidad mediante registros alimentarios de tres días para ver si es posible disminuir la NE. La primera visita se realizará a la semana o a las dos semanas tras el alta hospitalaria y con posterioridad la frecuencia se individualiza en función de la situación clínica.

Formación de los cuidadores

Desde el momento en que el niño se considere candidato a NED sus cuidadores habituales deben ser instruidos e informados sobre los siguientes apartados:

- Cuidados de la sonda o de la gastrostomía. Funcionamiento y limpieza de la bomba.
- Qué tipo de nutrición se va realizar (fórmula, cantidad, horarios de administración, almacenamiento de la dieta). La familia debe tener un informe médico completo que incluya el plan de tratamiento nutricional, para facilitar la burocracia que el proceso pueda generar y el mantenimiento del tratamiento si el paciente precisa un nuevo ingreso.
- Cómo obtener los materiales y qué hacer en caso de que no llegue el material o la fórmula.
- Cómo contactar con el equipo de NAD.
- Qué controles se realizarán.
- Qué hacer si aparecen complicaciones: salida, rotura u obstrucción de la sonda, problemas gastrointestinales, supuración de la gastrostomía...

Toda la información es preferible que sea entregada por escrito y antes del alta la familia debe firmar un consentimiento informado para la realización de la NED (<http://www.nadya-senpe.com/public/docs/guiaprac.pdf>).

LEGISLACIÓN

En la actualidad y en el ámbito del Estado Español existen, un Real Decreto 1030/2006 de fecha 15 de septiembre y una Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo (Orden SCO/3858/2006) con fecha 5 de diciembre del mismo año que regulan diversos aspectos de las prestaciones de productos dietéticos. En su artículo 11 el Real Decreto (1030/2006) faculta a las comunidades autónomas que puedan aprobar sus respectivas carteras de servicios, que incluirán, cuando menos, la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, la cual debe garantizarse a todos los usuarios del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lambruschini Ferri N, Cruz Hernández M. Desarrollo anatómico-funcional del aparato digestivo. Tratado de Pediatría. M. Cruz. 9ª Edición. Ergon 2006; 1041-1048.
2. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006;25:180-6.

3. Moreno Villares JM, Pedrón Giner C. Nutrición enteral en el paciente pediátrico. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición Clínica. Tomo IV Nutrición Clínica. Madrid: Acción Médica 2005; 235-65.
4. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26(1 Suppl):33SA-35SA.
5. Martínez Costa C. Nutrición artificial. En: Cruz M, 9ª ed. Madrid: Ergon 2006; 684-90.
6. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. An Esp Pediatr 2000; 52[Supl 3]:1-33.
7. Villatoro M, Gómez L. Seguimiento nutricional de pacientes pediátricos con gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en el año 2005. CD XXII Congreso de la SEMPE: Palma de Mallorca 2006.
8. Forchielli ML, Bines J. Enteral nutrition. En: Walter WA, Watkins JB, Duggan Ch, ed. Nutrition in Pediatrics. 3th ed. Ontario: BC Decker Inc, 2003; 945-956
9. Pedrón Giner C. Particularidades de la alimentación artificial en pediatría. En: M Hernández, A Sastre, ed. Tratado de Nutrición. Díaz de Santos: Madrid 1999;1305-22.
10. Davis A. Transitional and combination feeds. En: Baker SB, Baker RD, Davis A, ed. Pediatric enteral nutrition. New York: Chapman & Hall 1994;139-56.
11. Silk DB. Formulation of enteral diets. Nutrition 1999;15(7-8):626-632.
12. Davis A, Baker S. The use of modular nutrients in Pediatrics. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996;20:228-36.
13. Moreno Villares JM, Oliveros Leal L, Galiano Segovia MJ. Cómo enriquecer la alimentación del lactante: uso de los módulos nutricionales. Acta Pediatr Esp 2003; 61: 406-412
14. Courtney E, Grunko A, McCarthy T. Enteral Nutrition. En: Hendricks KM, Duggan Ch, eds. Manual of Pediatrics Nutrition. 4th ed. Ontario: BC Decker Inc, 2005; 252-316.
15. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRI) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. [sede Web]*. Washington DC: The National Academy Press; 2002. [acceso 1 de noviembre de 2007]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
16. Gregory C. Drug and enteral feed interactions. J Hum Nutr Dietet, 19: 237-239.
17. Montoro JB, Salgado A. Interacciones Fármacos-alimentos. Novartis Consumer Health S.A. Barcelona 1999.
18. Lourenço R. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. Clinical Nutrition 2001; 20:187-193.
19. Daveluy W, Guimber D, Mention K, Lescut D, Michaud L, Turck D et al. Home enteral nutrition in children: an 11-year experience with 416 patients. Clin Nutr 2005;24(1):48-54.
20. Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Martínez Costa C, Oliveros Leal L, Galera Peinado AP, Rosell Camps A, Gómez López L, Marugán de Miguelsanz JM. Nutrición enteral domiciliaria en España. Resultados del registro de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del año 2003. An Pediatr (Barc) 2006; 64: 239-43.
21. Lewis M, Noyes J. Discharge management for children with complex needs. Paediatr Nurs 2007;19:26-30.
22. Hazel R. The psychosocial impact on parents of tube feeding their child.

4.3.2 Nutrición parenteral

J.M. Moreno Villares

El desarrollo de la técnica de la nutrición parenteral (NP) ha estado íntimamente ligado a su empleo en niños. El primer paciente pediátrico referido en la literatura que recibió nutrición parenteral (NP) fue un lactante afecto de enfermedad de Hirschsprung, en 1944⁽¹⁾, aunque su uso extendido tuvo lugar después de la publicación de las experiencias de Wilmore y Dudrick⁽²⁾. Desde entonces se ha convertido en pieza clave en el tratamiento de los pacientes pediátricos gravemente enfermos o que han sufrido una cirugía digestiva, así como en el tratamiento de recién nacidos pretérmino de bajo peso extremo⁽³⁾. Una excelente y amplia puesta al día sobre el uso de la nutrición parenteral ha sido realizada por el grupo de trabajo de Estandarización de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) en el año 2007⁽⁴⁾, ampliando un trabajo de revisión anterior⁽⁵⁾.

La práctica habitual de la NP está basada sobre todo en razones fisiológicas y, en una gran parte, en el sentido común pues el número de ensayos clínicos en los que se valoren la eficacia y las complicaciones de la técnica son escasos.

Por sus especiales características fisiológicas y sus diferentes requerimientos, los datos procedentes de los adultos no son extrapolables a los niños; ni tan siquiera los de éstos a los recién nacidos pretérmino⁽⁶⁾. Las necesidades de agua, electrolitos, proteínas, grasa y carbohidratos varían considerablemente con la edad y con la propia enfermedad.

Aunque son los pediatras los que habitualmente prescriben la NP existe una gran variabilidad tanto en la forma de prescripción como en la elaboración de las soluciones. El documento anteriormente citado y las Guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) en colaboración con la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN)⁽⁷⁾ pretenden disminuir esa heterogeneidad de la práctica clínica.

INDICACIONES PARA EL USO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN NIÑOS

La NP está indicada en todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica, y que no puede tolerar una cantidad suficiente de alimentación enteral para cubrir sus necesidades para recuperar o mantener la salud y el crecimiento.

Los niños son particularmente sensibles a las restricciones energéticas debido a sus necesidades para mantener un

crecimiento óptimo, fundamentalmente en las épocas de máximo desarrollo. Por ello el soporte nutricional debe iniciarse más precozmente que en el adulto. Sin embargo, el periodo máximo en que un paciente puede tolerar una nutrición deficiente es variable y depende de la edad, del estado nutricional previo, de la masa muscular que posea, y de la enfermedad de base. En general se asume que precisará NP: a) todo paciente pediátrico que requiera un ayuno absoluto durante un periodo igual o superior a 5 días^(8,9); b) todo paciente pediátrico con una ingesta inferior al 50% de sus necesidades durante 9 días o antes si ya era un paciente desnutrido; c) en prematuros, especialmente en prematuros extremos, debe iniciarse la NP en las primeras 24 horas de vida.

Las condiciones clínicas en las que puede estar aconsejado el uso de NP son: prematuridad extrema, enfermedades gastrointestinales médicas o quirúrgicas; anomalías congénitas del aparato digestivo, situaciones en las que puede estar indicado un reposo intestinal transitorio, como en la pseudo-obstrucción intestinal o el síndrome de intestino corto; y en algunos casos de hipermetabolismo en el paciente crítico (Tabla I).

ACCESO VASCULAR

La administración de NP precisa de un acceso al sistema vascular cuya elección se deberá basar en las características del paciente, uso de medicaciones intravenosas y necesidad de extracciones frecuentes; la duración estimada de la NP; el estado de las venas y la situación clínica: necesidades de fluidos, riesgos asociados al acceso venoso y coste económico, entre otros⁽¹⁰⁾.

Disponemos de los siguientes tipos de accesos venosos cuyas ventajas e inconvenientes se detallan en la tabla II:

1. *Vías venosas periféricas*
2. *Catéteres venosos centrales (CVC) de duración corta-intermedia (temporales)*
 - De abordaje periférico (epicutáneos, *drums*)
 - Percutáneos
3. *CVC de larga duración (permanentes)*
 - Catéteres tunelizados
 - Reservorios subcutáneos
4. *Catéteres umbilicales*

Las vías periféricas son accesos venosos de corta duración que se sitúan en venas subcutáneas. Las soluciones con

TABLA I. Indicaciones de la NP en el paciente pediátrico.**Patología digestiva**

- Intervenciones quirúrgicas
 - Resección intestinal
 - Malrotación y vólvulo
 - Alteraciones de la pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele)
 - Enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa
- Malabsorción intestinal
 - Enterostomía proximal
 - Diarrea intratable. Diarrea grave prolongada
 - Fístula enterocutánea
 - Algunas inmunodeficiencias
- Alteraciones de la motilidad intestinal
 - Peritonitis plástica
 - Enteritis rádica
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática
- Otros
 - Reposo del tubo digestivo
 - Enterocolitis necrotizante
 - Isquemia intestinal
 - Vómitos incoercibles
 - Sangrado intestinal masivo
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Pancreatitis aguda grave, fístula pancreática
 - Íleo meconial
 - Mucositis o enteritis grave por quimioterapia
 - Insuficiencia hepática o renal grave

Patología extradigestiva

- Todo tipo de paciente desnutrido o con riesgo de malnutrición secundaria a cualquier patología.
- Displasia broncopulmonar
- Oxigenación con membrana extracorpórea
- Perioperatorio en paciente desnutrido grave
- Transplante de órganos y médula ósea
- Pacientes en cuidados intensivos con diversas patologías: TCE (fase precoz), politraumatismos, sepsis, cirugía, quemados críticos, fracaso multiorgánico.
- Caquexia cardíaca
- Insuficiencia renal grave
- Inestabilidad hemodinámica grave
- Recién nacidos prematuros
- Errores innatos del metabolismo (en el debut y en descompensaciones)

una osmolaridad igual o superior a 600-800 mOsm son irritantes para el epitelio vascular y pueden causar flebitis y extravasaciones frecuentes, por lo que el aporte de nutrientes por esta vía está limitado a una solución con 0,6-0,8 kcal/ml⁽¹¹⁾ que como máximo puede contener dextrosa al 10%, aminoácidos al 2% y lípidos en la cantidad necesaria. La NP por vía periférica se utiliza, por lo tanto, sólo como medida temporal, cuando los requerimientos del paciente son bajos o no se pueden lograr accesos venosos centrales. Una NP completa siempre requiere de una vía central.

Los catéteres centrales son vías que se insertan percutáneamente en la vena yugular interna, subclavia, yugular exter-

na, femoral, safena, iliaca o umbilical y la punta del catéter se localiza en la vena cava superior, cava inferior o en el atrio auricular. La vena yugular interna y subclavia derechas son las usadas con más frecuencia ya que la introducción en la vena cava superior es más directa. Las vías centrales permiten administrar grandes volúmenes de líquidos, soluciones con mayor densidad calórica (1,0-1,2 Kcal/ml) y una osmolaridad elevada sin riesgo de flebitis. El tamaño del catéter debe adaptarse al tamaño del paciente.

En todo catéter de implantación central, es absolutamente necesario realizar control radiográfico para localizar la punta del catéter y la existencia de algunas complicaciones.

REQUERIMIENTOS DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS

Los requerimientos dependen de la edad, el tamaño corporal, el estado de hidratación, factores ambientales y la enfermedad subyacente. Los requerimientos hídricos y de iones según edad y peso se recogen en la tabla III.

En el recién nacido, especialmente en el pretérmino, los aportes hídricos deben ser muy cuidadosos y ajustados a su fase de adaptación postnatal. Se deben contemplar tres momentos especiales:

1. Fase de transición, primeros 3-6 días, caracterizada por oliguria seguida de poliuria, horas o días después, que finaliza cuando ocurre la máxima pérdida de peso. En el pretérmino el aporte de líquidos guarda relación inversa con el peso al nacer debido a las pérdidas insensibles transcutáneas muy elevadas. De este modo en los RNPT de peso > 1.500 gramos, se comenzará con 60-80 ml/kg/día el primer día, y en los de peso < 1.500 g se iniciará con aportes de 80-90 ml/kg/día, con incrementos progresivos en ambos en los días siguientes.
2. Fase intermedia, de duración 5-15 días, en la que disminuyen las pérdidas cutáneas, la diuresis se incrementa a 1-2 ml/kg/hora y disminuye la excreción de sodio. Los aportes de líquidos oscilarán entre 140 y 180 ml/kg/día y
3. Fase de crecimiento estable que se caracterizará por un balance positivo de agua y sodio paralelo al incremento ponderal. Los aportes de líquidos oscilarán entre 140 y 180 ml/kg/día.

Deben vigilarse el peso, el estado de hidratación y las constantes hemodinámicas (frecuencia cardíaca, tensión arterial), la diuresis, la densidad urinaria y el balance hidroelectrolítico. Hay que tener en cuenta el ingreso por fármacos y otras perfusiones y las condiciones que pueden modificar estos cálculos, como la fiebre, la diarrea, los vómitos o situaciones con disminución de las necesidades: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, oligoanuria, enfermedad respiratoria o edema.

REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS

Clásicamente, la principal preocupación a la hora de prescribir una NP era no alcanzar las necesidades energéticas del paciente; sin embargo, actualmente, el problema se centra más en las consecuencias negativas a las que conduce el exceso o desequilibrio de los diversos nutrientes. La estimación de las necesidades energéticas en los niños con NP precisa

TABLA II. Características de los accesos vasculares para nutrición parenteral.

Acceso	Indicaciones	Ventajas	Desventajas
Vía periférica	Corta duración	Fácil inserción. Bajo precio	Obstrucción fácil No pueden usarse soluciones hipertónicas
CVC epicutáneo	Duración corta-intermedia	Excelente en neonatos Inserción con escasas complicaciones Colocación a pie de cama (enfermería)	Se obstruyen fácilmente. Precisan personal experimentado para insertarlos
CVC percutáneos	Duración corta-intermedia	Inserción a pie de cama Varias luces	Complicaciones en su colocación Mayor riesgo de infección
CVC tunelizado	Larga duración	Menor riesgo de trombosis e infección Ideal para NPD	Precio elevado Colocación en quirófano
Reservorios	Larga duración	Menor tasa de infección Modifica poco la imagen corporal	Precio elevado Colocación en quirófano

Corta duración: < 7 días; duración media: 1-4 semanas; larga duración: > 4 semanas. CVC = catéter venoso central; NPD = Nutrición parenteral domiciliaria.

TABLA III. Requerimiento de líquidos y electrolitos en Nutrición Parenteral.

Líquidos

- RNPT, RN¹: 40 – 60 ml/kg/día (el primer día) hasta 150 – 180 ml/kg/día (máximo 200 ml/kg/día)
- Lactante ≤ 10 Kg: 100 ml/kg /día más las pérdidas (máximo 150 ml/kg/día)
- Niño: Mantenimiento (Holliday-Segar):
 - Primeros 10 kg: 100 ml/kg.
 - Entre 10-20 kg : 1000 ml por los primeros 10 kg más 50ml/kg.
 - A partir de 20 kg : 1500 ml por los primeros 20 kg más 20 ml/kg.
 - Añadir requerimientos y pérdidas específicos.

Electrolitos

	RNPT mEq/kg/día	Lactantes mEq/kg/día	1-11 años mEq/kg/día	12-15años mEq/día
Sodio	2-3 ²	2-4	2-3	60-150
Cloro	2-3	2-3	2-3	60-150
Potasio	1-3	2-3	2	60-120
Acetato	1-4	1-4	1-4	1-4 mEq/kg

¹RNPT = Recién nacido pretérmino; RN = Recién nacido. ²A partir de la segunda semana de vida: 3-6 mEq/kg/día. Tener en cuenta el aporte de sodio con bicarbonato.

considerar los distintos componentes del gasto energético y el hecho de que la mayoría de ellos están hospitalizados, inactivos con diversos grados de estrés metabólico.

A la vista de las consideraciones anteriores, el cálculo de los requerimientos energéticos debe realizarse de forma individualizada. En pacientes con enfermedades que conlleven alto riesgo de desnutrición y en los hospitalizados, el mejor método es el cálculo del GER que es corregido por el grado de estrés. La forma más idónea de conocer el GER es mediante calorimetría indirecta que determina el O₂ consumido y

el CO₂ eliminado durante la oxidación de los nutrientes, obteniendo el cociente respiratorio (VCO₂/VO₂). Sin embargo, la mayoría de los clínicos no disponen de esta técnica y por tanto, necesitan estimar las necesidades energéticas mediante ecuaciones de predicción, siendo las más aceptadas la fórmula de Schofield y la de la OMS (Tabla IV)⁽¹²⁾.

Tradicionalmente se había considerado que el gasto por actividad estaba muy disminuido en el paciente hospitalizado y que, por el contrario, estaba aumentado el gasto asociado a la agresión (estrés). Sin embargo, es preciso ajustar el cálculo de necesidades a la situación clínica. Así, en el paciente crítico sometido a ventilación mecánica, sedoanalgesiado y en un ambiente térmico neutro se considera que probablemente no sea necesario más que proporcionar un poco más que el GER⁽¹³⁻¹⁵⁾. Para los demás pacientes puede considerarse como una buena opción inicial el GER x 1,2-1,3 (factor de actividad) x 1,2 (factor de estrés).

Distribución calórica

Una vez calculada la energía total diaria es fundamental que su aporte en principios inmediatos esté equilibrado, para conseguir una adecuada retención nitrogenada y evitar alteraciones metabólicas. Se recomiendan 150-200 kcal no proteicas (NP) por cada gramo de nitrógeno. Para calcular los gramos de nitrógeno se divide la cantidad total de aminoácidos por 6,25 (el contenido de nitrógeno de la proteína es aproximadamente del 16%). Estos aportes vienen a suponer una distribución calórica final de 12-16 % de las calorías en forma de aminoácidos y el resto, que constituyen las kcal no proteicas, se reparten entre lípidos y glucosa.

COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Energía

Las kilocalorías no proteicas están constituidas por los hidratos de carbono y las grasas debiendo mantener una proporción entre ambos de 50-70 % hidratos de carbono / 50-30 % grasas, aunque encontramos discrepancias entre dis-

TABLA IV. Ecuaciones de predicción para el cálculo de los requerimientos energéticos en NP (kcal/día).

Cálculo del GER	Schofield		
	Con el peso	Con el peso y la talla	OMS
Niños			
0-3 años	59,48 x P - 30,33	0,167 x P + 1517,4 x T - 617,6	60,9 x P - 54
3-10 años	22,7 x P + 505	19,6 x P + 130,3 x T + 414,9	22,7 x P + 495
10-18 años	13,4 x P + 693	16,25 x peso + 137,2 x talla + 515,5	17,5 x P + 651
Niñas			
0-3 años	58,29 x P - 31,05	16,25 x P + 1023,2 x T - 413,5	61 x P - 51
3-10 años	20,3 x P + 486	16,97 x P + 161,8 x T + 371,2	22,4 x P + 499
10-18 años	17,7 x P + 659	8,365 x P + 465 x T + 200	12,2 x P + 746

P = peso (kg); T = talla (m)

Factor de multiplicación

Actividad	Estrés
Encamado 1,2-1,3	Fiebre 1,1-1,3
Leve-moderada 1,5-1,6	Intervención quirúrgica (menor 1,1 ; mayor 1,2)
	Infección (leve 1,2 ; moderada 1,4 ; grave 1,6)
	Politraumatismo 1,3-1,5
	Depleción nutricional 1,2-1,5
	Quemados 1,6-2

tintos autores. Como bien señalan Shulman y Phillips, existen los defensores de la glucosa (*glucosa advocates*), los convencidos de los lípidos (*lipid believers*) y los que cuestionan si las proteínas deben considerarse como parte de la energía total administrada⁽¹⁶⁾. En todo caso parece claro que el aporte de energía debe seguir unos principios básicos: 1) hay un mínimo de glucosa para prevenir la hipoglucemia y un máximo que resulta en una excesiva producción de CO₂ y esteatosis hepática; 2) hay que administrar los requerimientos mínimos de lípidos para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales y por debajo de la cantidad que puede causar efectos secundarios; y 3) hay que proporcionar suficientes aminoácidos para evitar la hipoproteinemia, aunque el exceso también conlleva efectos secundarios.

Hidratos de carbono

El único utilizado en niños es la dextrosa (D-glucosa), que aporta 4 kcal/g (si nos referimos a glucosa anhidra) y una osmolaridad de 5,5 mOsm/g. Su aporte debe ser progresivo para prevenir la hiperglucemia, especialmente en el recién nacido pretérmino (RNPT). Las necesidades van a variar en función de la edad y de la condición clínica, aunque los aportes han de ser suficientes para cubrir las necesidades de consumo de glucosa por el cerebro y no superar la capacidad oxidativa máxima. Como orientación puede ser útil comenzar en el neonato con 4-6 mg/kg/min (6-8 g/kg/día), resto edades 5-7 mg/kg/min (7-10 g/kg/día) y aumentar progresivamente 1-2 mg/kg/min/día hasta el objetivo. Máximo: 12-14 mg/kg/min (18-20 g/kg/día), siendo variable en función de la edad⁽¹⁷⁾. Los RNPT son muy susceptibles a la hipo e hiperglucemia. En situaciones de elevado estrés metabólico la tolerancia a la glucosa puede estar limitada (5 mg/kg/min).

En caso de malnutrición grave se debe realizar el aporte muy cuidadosamente.

Un aporte excesivo puede causar hiperglucemia. La hiperglucemia se ha asociado en el paciente gravemente enfermo a mayor riesgo de infección y de mortalidad. La monitorización de la glucemia en plasma, que se consideraba aceptable si era inferior a 200 mg/dL, debe revisarse a la baja^(18,19), y recurrir, por tanto, al uso de insulina en perfusión para conseguir el buen control glucémico.

La infusión de glucosa sin lípidos además produce mayor retención hídrica, mayor producción de CO₂ y aumento del riesgo de esteatosis hepática⁽²⁰⁾.

Lípidos

Se administran en forma de triglicéridos. Constituyen una buena fuente de energía y previenen el déficit de ácidos grasos esenciales. Para este último fin, es suficiente la administración de 0,5 g/kg/día de triglicéridos de cadena larga (LCT) en neonatos y de 1,5 g/kg dos veces a la semana en adolescentes. Los temores tradicionales a la administración de dosis superiores de lípidos (reacciones anafilácticas, alteración de la función pulmonar o causar inmunodepresión) no se han confirmado clínicamente. Se recomienda el uso de soluciones al 20% por producir menor elevación de lípidos plasmáticos y tener una relación triglicéridos/fosfolípidos más adecuada. Disponemos de emulsiones lipídicas compuestas exclusivamente de triglicéridos de cadena larga (a partir de aceite de soja), mezclas de MCT/LCT (mezclas físicas o estructuradas) y soluciones con alto contenido en ácido oleico. Con el fin de evitar algunas de las complicaciones se recomienda incluirlos en la bolsa con los aminoácidos y la glucosa (soluciones ternarias)⁽²¹⁾, no sobrepasar la velo-

TABLA V. Necesidades de aminoácidos en NP según la edad.

Edad	Gramos/kg peso/día Pacientes estables	
	Límites	Recomendaciones
Recién nacido pretérmino	1,5-4	2,5-3,5
Recién nacido a término	1,5-3	2,3-2,7
2º mes a 3 años	1,0-2,5	2,0-2,5
3-5 años	1,0-2,0	1,5-2
6-12 años	1,0-2,0	1-1,5
Adolescentes	1,0-2,0	1-1,5

edad máxima de infusión si se administran separados (neonatos $\leq 0,12$ g/kg/h; resto de edades $\leq 0,15$ g/kg/h.), infundirlos a lo largo de 24 horas, aumentar progresivamente en los RNPT (avances de 0,5-1 g/kg/día) y monitorizar los triglicéridos en plasma que deben mantenerse siempre por debajo de 400 mg/dL (si la determinación se realiza mientras se está infundiendo la NP). La adición de heparina no mejora la utilización lipídica, por lo que no debe administrarse rutinariamente. En neonatos ictericos el aporte de lípidos se debe hacer con mucha precaución (alrededor de 0,5-1 g/kg/d) ya que los ácidos grasos libres pueden desplazar la albúmina ligada a la bilirrubina aumentando el riesgo de kernicterus.

La carnitina es el transportador de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su oxidación. Tres cuartas partes de la carnitina proceden de la dieta. Las soluciones de NP no contienen habitualmente carnitina y, aunque los niveles plasmáticos están disminuidos en la mayoría de pacientes con NP prolongada, su adición no mejora el aclaramiento lipídico en plasma ni previene la colestasis. En caso de considerar su inclusión en la bolsa de NP, las dosis utilizadas varían entre 5 y 30 mg/kg/día.

Aminoácidos

Las proteínas se suministran en forma de soluciones de aminoácidos y son esenciales para mantener la masa corporal magra. Su aporte debe minimizar el catabolismo proteico inducido por el estrés y el ayuno, y favorecer la síntesis proteica. Los aportes recomendados según la edad se recogen en la tabla V. Se debe mantener entre 12–16 % del valor calórico total. Estudios recientes sustentan la importancia de alcanzar rápidamente las dosis máximas incluso en el neonato pretérmino siempre que se guarde la relación nitrógeno/kcal no proteicas. En el RNPT es segura su utilización desde el primer día con un aporte mínimo de 1,5 g/kg/día que evite el balance nitrogenado negativo. Actualmente se tiende a comenzar con 2,5-3 g/kg/día incluso desde el primer día, siendo necesarios aportes hasta de 4 g/kg/día para favorecer la retención proteica^(22,23). En el resto de las edades se puede iniciar a la dosis recomendada^(24,25).

Se deben utilizar fórmulas que contengan una adecuada proporción de aminoácidos esenciales (AAE) y no esenciales⁽²⁶⁾. Existen varios modelos de idoneidad del aporte

proteico en las soluciones de aminoácidos pediátricos: las que intentan conseguir un perfil de AA en plasma que semeja al perfil conseguido con leche materna y las que imitan el aminograma en sangre de cordón umbilical, bien sea de recién nacidos a término o pretérmino. Las fórmulas para RNPT deben llevar tirosina, cisteína y taurina, lo que las hace distintas de las soluciones de AA empleadas en el paciente adulto. No existe una edad a partir de la cual puedan emplearse estas soluciones diseñadas para el adulto: mientras que la mayoría de autores sugieren hasta los 6-12 meses de edad, otros las mantienen durante toda la infancia.

Existe un interés creciente en el uso de aportes aumentados de glutamina en algunas situaciones clínicas: RNPT, pacientes gravemente enfermos o en situaciones de fracaso intestinal⁽²⁷⁾. Algunos estudios experimentales han demostrado un efecto beneficioso en el metabolismo energético durante la sepsis neonatal⁽²⁸⁾; o en la duración de la NP, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos o el número de días con respirador en RNPT⁽²⁹⁾ aunque no existen recomendaciones en firme sobre sus indicaciones en el paciente pediátrico.

El concepto de “aportes progresivos”

Tradicionalmente se recomendaba un comienzo juicioso de los aportes de macronutrientes y un aumento gradual con el fin de “favorecer la tolerancia”⁽³⁰⁾. Sin embargo, no existe ninguna justificación científica para continuar esta práctica excepto en los RNPT de muy bajo peso, por lo que la tendencia actual fuera del paciente neonatal es la administración precoz de aportes altos de macronutrientes.

Micronutrientes

Los micronutrientes incluyen electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Los aportes intravenosos de micronutrientes garantizan su homeostasis y permiten un adecuado aprovechamiento de los aportes energéticos y proteicos. Lamentablemente existen pocos estudios clínicos que validen las necesidades diarias de micronutrientes. Las necesidades intravenosas de vitaminas y oligoelementos para distintas situaciones fisiopatológicas no han sido aún bien establecidas. Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Nutrición son ya antiguas⁽³¹⁾.

Electrolitos

La administración de sales orgánicas de fosfato, como el glicerofosfato, han permitido aumentar los aportes de calcio y fósforo en las soluciones, con bajo riesgo de precipitación. Para conseguir una mejor retención fosfo-cálcica se recomienda una relación calcio: fósforo molar de 1,1-1,3 : 1 o una relación por peso de 1,3-1,7 : 1 (Tabla VI).

Oligoelementos

Se administran generalmente como una mezcla de oligoelementos aunque es posible administrar algún elemento aislado como el zinc, el selenio o el hierro. Es controvertida la adición de hierro a las fórmulas de NP. En la tabla

TABLA VI. Aportes de calcio, fósforo y magnesio en nutrición parenteral.

	RNPT/kg/d	RN/kg/d	<1 año/kg/d	1-11 años/kg/d	12-15 años/kg/d
Calcio (mg)	40-90	40-60	20-25	10-20	4,5-9
(mM)	1-2,25	1-1,5	0,5-0,6	0,25-0,5	0,12-0,2
(mEq)	2-4,5	2-3	1-1,2	0,5-1	0,2-0,4
Fósforo (mg)	40-70	30-45	10-30	8-22	5-10
(mM)	1,3-2,25	1-1,5	0,3-1	0,25-0,7	0,16-0,3
(mEq)	2,6-4	2-3	0,6-2	0,5-1,5	0,3-0,6
Magnesio (mg)	3-7	3-6	3-6	3-6	2,5-4,5
(mM)	0,12-0,3	0,12-0,25	0,12-0,25	0,12-0,25	0,1-0,2
(mEq)	0,25-0,6	0,25-0,5	0,25-0,5	0,25-0,5	0,2-0,4

Ca: 1mM = 40mg = 2mEq (gluconato Ca 10%: 100 mg = 9mg Ca); P: 1mM = 31mg = 2mEq; Mg: 1mM = 24 mg = 2mEq.

TABLA VII. Recomendaciones de oligoelementos en nutrición parenteral.

Elemento	RNPT µg/kg/d	RNT-1 año µg/kg/d	Resto edades µg/kg/d
Fe	100	100	1 mg/d
Zn	400	250 < 3meses 100 > 3meses	50 (máx 5000 mcg/d)
Cu	20	20	20 (máx 300 mcg/d)
Se	2	2	2 (máx 30 mcg/d)
Cr	0,2	0,2	0,2 (máx 5 mcg/d)
Mn	1	1	1 (máx 50 mcg/d)
Mo	0,25	0,25	0,25 (máx 5 mcg/d)
I	1	1	1 (máx 50 mcg/d)

RNPT = Recién nacido pretérmino; RNT = Recién nacido a término

VII se recogen las recomendaciones de aportes intravenosos de oligoelementos. El manganeso cuando se administra a dosis elevadas es un tóxico hepático y del sistema nervioso central. En caso de colestasis disminuir los aportes de cobre y manganeso. En caso de insuficiencia renal limitar selenio, cromo y molibdeno⁽³²⁾. Aunque la provisión de oligoelementos, con excepción del zinc, puede no ser necesaria excepto cuando la duración de la NP es superior a 2 a 4 semanas, nuestra recomendación es administrarlos diariamente.

Vitaminas

Las necesidades diarias en NP según edad se recogen en la tabla VIII. Los preparados multivitamínicos para uso en pediatría no deben contener propilenglicol y la mínima cantidad de polisorbatos. Los disponibles para niños pueden contener dosis insuficientes de algunas vitaminas (p.eje., vitamina A para prematuros). En nuestro mercado cada vez es más difícil la adquisición de preparados específicamente para uso pediátrico; en el momento actual contamos con preparados que contienen vitaminas lipo e hidrosolubles y preparados que contienen vitaminas lipo e hidrosolubles por separado.

TABLA VIII. Recomendaciones de vitaminas en nutrición parenteral pediátrica.

Vitamina	RNPT dosis/kg/día	Lactante-niño dosis/día
Vit A (UI)	700-1500	2300
Vit E (mg)	3,5	7
Vit K (mcg)	8-10	200
Vit D (UI)	40-160	400
Ascórbico (mg)	15-25	80
Tiamina (mg)	0,35-0,5	1,2
Riboflavina (mg)	0,15-0,2	1,4
Piridoxina (mg)	0,18-0,2	1
Niazina (mg)	4-6,8	17
Pantoténico (mg)	1-2	5
Biotina (mcg)	5-8	20
Folato (mcg)	56	140
Vit B ₁₂ (mcg)	0,3	1

Equivalencias: 1 mcg vitamina A = 3.31 UI; 1mcg vitamina D = 10 UI

ADMINISTRACIÓN DE LA NP PEDIÁTRICA

Material para la administración de NP

Se precisan contenedores que son bolsas hechas de polímeros plásticos, sobre todo bolsas multicapa que impiden el paso del oxígeno y, por tanto, disminuyen las posibilidades de oxidación. Las bolsas generalmente van recubiertas de un material que las protege de la luz con el fin de evitar los fenómenos de la peroxidación por la sobreexposición de los lípidos y vitaminas a la luz⁽³³⁾. La infusión se realizará siempre mediante bombas de infusión. No es aceptable hoy día utilizar sistemas de gravedad, muy imprecisos, para la administración de NP; tampoco son adecuados los controladores de flujo que regulan el ritmo de caída de las gotas. Los sistemas de infusión o nutrilíneas utilizan PVC (cloruro de polivinilo) como material. Se recomienda el uso de sistemas opacos en vez de los transparentes habituales en relación con los fenómenos de peroxidación lipídica descritos. Puede ser inte-

resante la utilización de filtros que previenen la entrada de aire en el sistema venoso al tiempo que retienen partículas y bacterias^(34,35).

Métodos de infusión

La tendencia es a utilizar soluciones ternarias siempre que sea posible. Sus ventajas son indudables. Por el riesgo que supone la mezcla de heparina, lípidos y calcio en la misma solución no utilizamos heparina de forma rutinaria. En la mayoría de ocasiones las soluciones individualizadas continuaban siendo la norma en pediatría, pues permiten un ajuste fino de los aportes. Sin embargo, en pacientes mayores o en lugares donde no haya un fármaco disponible puede ser de interés tener soluciones estandarizadas para niños⁽³⁶⁾.

Habitualmente la NP en niños se administra de forma continua a lo largo de 24 horas. Este método es aplicable tanto cuando se usan mezclas ternarias como cuando los lípidos se administran separadamente. En determinadas situaciones puede ser interesante la administración cíclica de la NP. Esta forma de infusión, al proporcionar un periodo de ayuno, facilita la movilización de grasas que produce menor infiltración grasa hepática y menor déficit de ácidos grasos esenciales⁽³⁷⁾. Además permite al paciente verse libre de fluidoterapia endovenosa durante un periodo de tiempo facilitando su actividad. En la práctica clínica utilizamos este método de infusión en el paciente con NP de larga duración y/o domiciliaria y en aquellos con afectación hepática importante asociada al uso de NP.

Muchos de los pacientes que reciben NP reciben además otras medicaciones intravenosas; esto plantea, con frecuencia, preguntas acerca de la estabilidad de estos fármacos con las soluciones de NP, sobre todo en aquellas situaciones en que no se dispone de múltiples vías o de catéteres de varias luces. Para obtener una información actualizada sobre el tema se recomienda recurrir al *handbook of injectable drugs*⁽³⁸⁾. Siempre que sea posible es recomendable utilizar una vía o una de las luces del catéter exclusivamente para NP. Cuando esto no sea posible, la administración de fármacos debe hacerse en Y. Sólo excepcionalmente algunos fármacos pueden incluirse en la bolsa de NP.

COMPLICACIONES

Podemos clasificar las complicaciones en cuatro grupos: las relacionadas con los catéteres venosos centrales (CVC); las complicaciones metabólicas; las dependientes de la estabilidad de las soluciones o de las interacciones con fármacos y las psicosociales.

Complicaciones asociadas a los catéteres venosos centrales

- **Complicaciones técnicas en relación con la inserción del CVC:** neumotórax; laceración de un vaso, arritmias, perforación cardíaca con taponamiento, embolismo aéreo, lesión de un plexo nervioso o localización anómala del catéter⁽³⁹⁾.
- **Rotura o desplazamiento accidental:** el catéter puede desplazarse accidental o deliberadamente al tirar de él. Para

evitar desplazamientos o retiradas accidentales del catéter es preciso asegurarlo bien, adecuando tanto las medidas de recubrimiento del catéter, como las propias vestimentas del niño.

Con el uso prolongado, el catéter puede deteriorarse y presentar orificios o desgarros. Algunos de los fabricantes de CVC de larga duración disponen de *kits* de reparación.

- **Oclusión:** se define como la obstrucción parcial o completa de un CVC que limita o impide la posibilidad de extraer sangre o infundir a través del mismo. Puede ocurrir tanto por obstrucción de la luz del catéter como por una compresión externa del catéter o por una malposición del mismo. Se recomienda infundir suero fisiológico (3 a 5 ml) a través del catéter después de la administración de medicaciones o tras la extracción de sangre con el fin de prevenir la oclusión. La adición rutinaria de heparina en dosis de 0,5 a 1 UI/ml en las soluciones de NP es controvertida como profilaxis de la oclusión del catéter⁽⁴⁰⁾. Las guías de la ESPGHAN/ESPEN recomiendan infundir suero salino fisiológico después de la administración de cualquier medicación y la instilación de heparina semanalmente cuando no se usa el catéter. Una vez descartada una obstrucción mecánica, la oclusión del catéter puede tratarse con un fibrinolítico (uroquinasa o alteplasa) si se sospecha un depósito de sangre o fibrina y con alcohol o ácido clorhídrico si se sospecha que se deba a los lípidos o a la precipitación de algún fármaco⁽⁴¹⁾.
- **Oclusión trombótica:** la trombosis de un CVC no es rara y ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos. El coágulo puede formarse como una vaina de fibrina en el extremo distal del catéter o como un trombo en la pared externa del catéter o en la pared del vaso en el que se sitúa el catéter. Para restaurar la permeabilidad de la vía en caso de una oclusión trombótica puede usarse estreptoquinasa, uroquinasa o factor activador del plasminógeno (alteplasa)^(42,43). Existen pocos estudios en niños en relación con los nuevos fibrinolíticos, como la uroquinasa recombinante o la reteplasa.
- **Trombosis de una vena central:** puede ser asintomática, manifestarse como dolor o edema local en la extremidad afecta o incluso como un tromboembolismo potencialmente fatal. La trombosis de un vaso se presenta sólo en pacientes con NP de larga duración. Un ecocardiograma o una ecografía-Doppler, un escáner torácico o una venografía pueden confirmar el diagnóstico. Esta complicación se asocia con frecuencia a infecciones de repetición del catéter, a cambios frecuentes de localización, a la colocación anómala del extremo distal del catéter, a extracciones frecuentes o al uso de soluciones hipertónicas. La trombosis aguda puede tratarse con agentes trombolíticos pero la forma más habitual de tratamiento es la anticoagulación⁽⁴⁴⁾. En pacientes con necesidad de NP prolongada o con alto riesgo de tromboembolismo puede ser interesante el uso de antagonistas de la vitamina K o de heparinas de bajo peso molecular⁽⁴⁵⁾.

TABLA IX. Estrategias de tratamiento en las infecciones asociadas a catéter.

Infección	Manifestaciones	Tratamiento
<i>Punto de inserción</i>	Eritema, induración o exudado a < 2 cm del orificio de salida	Tratamiento tópico Antibióticos orales
<i>Trayecto tunelizado</i>	Eritema, induración o exudado a > 2 cm del orificio de salida	Retirada del catéter Antibióticos sistémicos (?)
<i>Localización del reservorio</i>	Eritema o necrosis o exudado en la piel sobre el reservorio	Retirada del reservorio Antibióticos sistémicos
<i>Bacteriemia asociada a catéter</i>	Hemocultivo positivo del catéter y vía periférica + no otro origen de la fiebre o desaparición de la fiebre tras la retirada del catéter	Antibióticos sistémicos o <i>Antibiotic lock</i> en CVC tunelizados Retirada del catéter en las situaciones descritas en el texto

- **Infecciones:** las bacteriemias asociadas al catéter son una de las complicaciones más comunes de los CVC y son potencialmente graves. La infección puede proceder de la flora de la piel, de la contaminación del cabezal (*hub*) del catéter, de siembras hematógenas a distancia o de la contaminación de la solución infundida. Las dos principales puertas de infección son el punto de inserción en la piel (en los catéteres de corta duración) o el cabezal del catéter (en los catéteres permanentes). Los gérmenes causantes de bacteriemia asociada a catéter (por orden de frecuencia) son: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*) y *Candida albicans* u otros hongos.

Debe sospecharse una infección asociada a catéter si el niño presenta fiebre > 38,5°, acidosis metabólica, trombocitopenia o inestabilidad en la homeostasis de la glucosa, en ausencia de otro foco en la exploración. Ante la sospecha de infección deben realizarse hemocultivos simultáneos de sangre periférica y central, extraídos a través de cada una de las luces del catéter, y, posteriormente, comenzar antibioterapia de amplio espectro de forma empírica de acuerdo con las pautas de cada institución. Una vez conocido el resultado del hemocultivo y del antibiograma se modificará la pauta antibiótica. La duración del tratamiento dependerá del germen aislado.

La retirada del catéter ha sido considerada tradicionalmente el tratamiento de elección, salvo que existan problemas de accesos vasculares. En los CVC de larga duración, las indicaciones de retirada son: infecciones fúngicas documentadas, bacteriemias recurrentes, persistencia de fiebre o alteración hemodinámica más de 48 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico y las infecciones polimicrobianas⁽⁴⁶⁾. En catéteres de larga duración podemos intentar evitar la retirada del catéter mediante el “*antibiotic-lock*”^(47,48). Consiste, ante la sospecha de bacteriemia asociada a CVC y tras obtener hemocultivos, en dejar en la luz del catéter 2 a 3 ml de una mezcla de vancomicina (1-2 mg/ml) y amikacina (1,5-3 mg/ml). En esta situación se suspende la NP por esa vía durante 2 ó 3 días y se añade antibioterapia sistémica en función de la situación clínica. Las estrategias terapéuticas y la antibioterapia se recogen en la tabla IX.

El punto clave en la prevención de las infecciones asociadas a catéter es el cumplimiento de la técnica aséptica en el manejo del catéter, incluyendo el lavado de manos.

- **Complicaciones metabólicas:** incluyen las derivadas del déficit o del exceso de alguno de los componentes individuales de la solución de NP o de la presencia de contaminantes.

Deficit o exceso de micronutrientes

Las más frecuentes son las debidas al déficit de nutrientes: hipoglucemia, hipofosfatemia e hipocalcemia; las debidas al exceso de nutrientes: hiperglucemia e hipertrigliceridemia, cuando se sobrepasa la capacidad plasmática de aclaramiento lipídico, y las debidas al exceso o al déficit de líquidos^(49,50). Se ha demostrado la asociación entre hiperglucemia, inmunodepresión y riesgo de infección, sobre todo en el paciente crítico.

Síndrome de realimentación

Hay que ser extremadamente cuidadoso en la alimentación de niños desnutridos para evitar el síndrome de realimentación. Consiste en un desequilibrio de líquidos y electrolitos, intolerancia a los hidratos de carbono y déficit de vitaminas que ocurre en pacientes muy desnutridos durante una realimentación rápida^(51,52). Estos rápidos cambios metabólicos pueden ocasionar graves complicaciones que amenacen la vida.

Enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, osteomalacia)

Se da en pacientes con nutrición parenteral de muy larga duración⁽⁵³⁾. El origen es multifactorial, en el que influyen tanto la enfermedad de base como mecanismos relacionados con la NP: exceso de vitamina D, desequilibrio en los aportes de fósforo, nitrógeno y energía, exceso de aminoácidos y contaminación con aluminio, entre otros.

Alteraciones hepáticas

En más del 50% de niños con NP durante más de dos semanas se observan alteraciones de las pruebas de función hepática, sobre todo GGT y bilirrubina, generalmente de carácter autolimitado⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. El origen es desconocido y, en su aparición, pueden influir distintos factores como la dismi-

nución del circuito enterohepático, el empleo de soluciones pobres en taurina y ricas en glicina y a las infecciones. Tras el inicio de la alimentación enteral y la retirada de la NP su corrección es la norma. Sólo excepcionalmente obligarán a modificar la composición de la solución de NP. Son especialmente importantes en la NP de larga duración y pueden manifestarse como litiasis biliar o complicaciones hepáticas, desde la esteatosis a la cirrosis, pasando por una simple elevación de las pruebas de función hepática, la colestasis y la fibrosis⁽⁵⁷⁾. Mientras la esteatosis es más frecuente en pacientes adultos, la colestasis lo es en los niños⁽⁵⁸⁾. La esteatosis hepática puede estar originada por una excesiva infusión de glucosa⁽⁵⁹⁾ o de lípidos⁽⁶⁰⁾, o a deficiencias en determinados nutrientes como la carnitina, la colina o los ácidos grasos esenciales⁽⁶¹⁾. En la aparición de la colestasis influyen una duración prolongada de la NP, el exceso de aporte calórico, la presencia de un síndrome de intestino corto, el reposo intestinal, las infecciones bacterianas y el sobrecrecimiento bacteriano^(62,63). La colestasis es reversible si la NP puede suspenderse antes de que se produzca un daño hepático irreversible.

La prevención de las complicaciones hepáticas debe considerar todos los factores potenciales de riesgo. Algunas medidas pueden limitar o revertir la afectación hepática: la instauración precoz de una nutrición enteral mínima, la NP cíclica, el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano, la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones, el uso de una NP equilibrada (disminuir el aporte calórico total, disminuir el aporte de lípidos a < 1 g/kg/día, etc) y la administración de fármacos coleréticos, en especial el ácido ursodeoxicólico (10 a 30 mg/kg/d), son las armas más eficaces⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Problemas psicosociales

La enfermedad de base, las hospitalizaciones repetidas y prolongadas, la dependencia de máquinas y la sobreprotección de los padres pueden perturbar el desarrollo normal de algunos niños con NP prolongada. Hemos de procurar enviar a los niños con NP prolongada lo más pronto posible a su domicilio.

NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA (NPD)

La dependencia de NP por un tiempo prolongado ha dejado de ser una justificación para mantener a un niño ingresado. La NPD está indicada sólo en aquellas situaciones en las que otras formas de tratamiento no son posibles (p.ej. la nutrición enteral) o son poco aconsejables (p. ej., la cirugía). Hay que considerar la NPD en un paciente que requiera NP por un periodo superior a 3 meses. Es fundamental considerar que si no existe una familia muy motivada y dispuesta a asumir las responsabilidades de la NPD y a seguir el programa de enseñanza, no es posible plantear en un niño una NPD⁽⁶⁷⁾.

MONITORIZACIÓN

La monitorización de la NP pasa por una valoración inicial completa antes de su inicio, en la que se incluirán tanto

TABLA X. Monitorización de la NP en niños.

A. Control clínico
- Balance hídrico diario
- Antropometría (peso, talla, perímetro cefálico)
B. Control analítico
- Hemograma con recuento diferencial
- Electrolitos
- Urea/creatinina
- Glucosa en sangre
- Equilibrio ácido-base
- Calcio/fósforo
- Proteínas totales/Albumina
- (Prealbumina)
- Enzimas hepáticas y bilirrubina
- Colesterol y triglicéridos
- Glucosa y cuerpos cetónicos en orina

Estos parámetros deben realizarse al inicio de la NP y posteriormente con frecuencia variable según la situación clínica del paciente (por ejemplo 2 o 3 veces a la semana inicialmente). Si la NP se prolonga durante meses hay que monitorizar también oligoelementos, vitaminas y estudio de coagulación.

la propia indicación de la NP, el estado nutricional del niño, el tipo de acceso venoso y una serie de controles analíticos que se detallan en la tabla X. Las complicaciones de la nutrición parenteral pueden minimizarse cuando se hace una indicación adecuada, se elige una mezcla de nutrientes equilibrada y se vigila estrechamente la respuesta del paciente. La frecuencia con la que es preciso obtener determinaciones analíticas en el seguimiento dependerá tanto de la situación clínica como de la duración del soporte nutricional. Así, los enfermos con pérdidas aumentadas de líquidos (por ejemplo, por una sonda o un drenaje) o con fallo de algún órgano requieren controles más frecuentes. También es el caso de los pacientes muy desnutridos, que pueden presentar un síndrome de realimentación. En los recién nacidos se minimizará el número de las determinaciones analíticas o, en caso de realizarlas, se preferirá el uso de micrométodos que utilizan escasa cantidad de sangre. Cuando se trata de pacientes con NP domiciliaria (NPD) o prolongada, además de las determinaciones habituales, se monitorizarán niveles de vitaminas y elementos traza^(68,69).

Además, el equipo médico responsable del soporte nutricional ha de realizar evaluaciones periódicas de la situación nutricional así como el cumplimiento de los objetivos terapéuticos marcados al inicio del soporte. Valorará la retirada de la NP cuando se hayan conseguido dichos objetivos y el paciente sea capaz de recibir por vía digestiva un aporte suficiente de nutrientes (por encima de dos tercios de los requerimientos estimados) o bien cuando sea una medida terapéutica fútil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helfrick FW, Abelson NM. Intravenous Feeding of a complete diet in a child: a report of a case. *J Pediatr.* 1944; 25: 400-3.
2. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients via a vein. *JAMA.* 1968; 20: 860-4.

3. Schewnk WF. Specialized nutrition support: the pediatric perspective. *J Parent Ent Nutr.* 2003; 27: 160-7.
4. Grupo de Estandarización de SENPE. Gomis Muñoz P, Pedrón Giner C (coord). Documento de consenso sobre Nutrición parenteral pediátrica. www.senpe.es
5. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama Moré R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2000; 52 (supl 3): 1-33.
6. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. Section I. Introduction. *JPEN.* 2002; 26(supl 1): 1SA-6SA.
7. Koletzko B, Goulet O, Shamir R. ESPGHAN-ESPEN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: S1-S87.
8. Kerner JA. Parenteral Nutrition. En: Walker WA, Watkins JB, Duggan Ch. *Nutrition in Pediatrics.* 3th ed. London: BC Decker Inc; 2003. p.957-85.
9. Collier S, Gura KM, Richardson DS, Duggan CH. Parenteral Nutrition. In: Hendricks KM, Duggan CH. *Manual of Pediatric Nutrition.* 4ª ed. London: BC Decker; 2005. p.317-75.
10. Hansell D. Intravenous nutrition: the central or peripheral route. *Int Ther Clin Mon.* 1989; 10: 184-90.
11. Chung DH, Ziegler MM. Central venous catheter access. *Nutrition.* 1998; 14: 119-23.
12. Schofield W. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985; 39C S1; 5-41.
13. Turi RA, Petros AJ, Eaton S, Fasoli L, Basu R, Spitz L, Pierro A. Energy metabolism of infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Ann Surg.* 2001; 233: 581-7.
14. Taylor RM, Cheeseman P, Preedy V, Baker AJ, Grimble G. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4: 176-80.
15. Vázquez Martínez JL, Dorao Martínez-Romillo P, Díez Sebastián J, Ruza Tarrío F. Predicted versus measured energy expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during early postinjury period. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 19-27.
16. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral Nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 587-607.
17. Kalhan SC, Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: S94-S100.
18. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1359.
19. Van der Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31: 359.
20. Schears GJ, Deutschman CS. Common nutritional issues in pediatric and adult critical care medicine. *Crit Care Clinic.* 1997; 13: 669-90.
21. Hardy G, Ball P, McElroy B. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1: 291-296.
22. Porcelli PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *JPGN.* 2002; 34: 174-9.
23. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WJ. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* 2003; 53: 24-32.
24. Heird W. Amino acids in pediatric and neonatal nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1: 73-78.
25. Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Current total parenteral nutrition solutions for the neonate are inadequate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000; 3: 299-304.
26. Imura K, Okada A. Amino acid metabolism in pediatric patients. *Nutrition.* 1998; 14: 143-8.
27. Ball PA, Ardi GH. Glutamine in Pediatrics: where next? *Nutrition.* 2002; 18: 451-4.
28. Rhoads M. Glutamine is the gas pedal but not the Ferrari. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 474-6.
29. Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, Ringer SA, Wilmore CK, Maguire D, Wilmore DW. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J Parent Ent Nutr.* 1996; 20: 74-80.
30. Puntis JWL. Parenteral nutrition in infants. En: *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures.* Preedy V, Grimble G, Watson R (eds). London: Greenwich Medical Media; 2001. p.79-91.
31. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 1324-42.
32. Pinchasik D. From TPN to Breast feeding. Feeding the premature infant. 2000, Part I. Parenteral nutrition. *Am J Perinatol.* 2001; 18: 59-72.
33. Hellbock HJ, Motchnick PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics.* 1993; 91: 83-88.
34. Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6: 319-325.
35. Betune K, Allwood MC, Granger C, Wormleighton C. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British Pharmaceutical Nutrition Group working party. *Nutrition.* 2001; 17: 403-8.
36. Moreno Villares JM, Fernández-Shaw C, Gomis Muñoz P, Valero Zanuy MA, León Sanz M. Nutrición parenteral en pediatría: ¿soluciones normalizadas mejor que individualizadas? *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 29-33.
37. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN with impaired liver function. *Hepatogastroenterology.* 2000; 47: 1347-50.
38. Trissel LA. *Handbook of injectable drugs* 8th ed. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1994.
39. Chwals WJ. Vascular access for home intravenous therapy in children. *JPEN, J Parent Ent Nutr.* 2006; 30: S65-S69.
40. Shah P, Ng E, Sinha A, Shah P. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 19 (4): CD002774.
41. Kerner JA, Garcia-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *JPEN.* 2006; 30: S73-S81.

42. Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, for the COOL investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial. The Cardiovascular thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) Efficacy Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 951-5.
43. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, for the COOL investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25: 38-45.
44. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *JPEN.* 2002; 26: S21-8.
45. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R, et al. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home parenteral nutrition. *Nutrition.* 1995; 11: 142-4.
46. De la Cuerda Compés C, Bretón Lesmes I, Bonada Sanjaume A, Planas Vila M, en representación del grupo NADYA-SENPE. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clín Esp.* 2005; 205: 386-91.
47. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients. *JPEN.* 1988; 12: 185-9.
48. Messing B, Man F, Colimon R, Thuillier F, Beliah M. Antibiotic-lock technique is an effective treatment of bacterial catheter-related sepsis during parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 1990; 9: 220-5.
49. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1651-61.
50. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61: 1938-49.
51. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parent Ent Nutr.* 1990; 14: 90-7.
52. Crook MA, Hally V, Pantelli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* 2001; 17: 632-7.
53. Nousia-Arvanitakis S, Angelopoulo-Sakadami N, Metroliou K. Complications associated with total parenteral nutrition in infants with short bowel syndrome. *Hepatogastroenterology.* 1992; 39: 169-72.
54. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Epidemiology. Nutrition.* 1998; 14: 153-7.
55. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 1993; 104: 286-301.
56. Moreno JM, Gomis P, Galiano MJ, Valero MA, Serrano O, León-Sanz M. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr.* 1999; 51: 2-26.
57. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 525-32.
58. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 2050-9.
59. Lowry SF, Brennan MF. Abnormal liver function during parenteral nutrition: relation to infusion excess. *J Surg Res.* 1979; 26: 300-7.
60. Nussbaum MS, Fischer JE. Pathogenesis of hepatic sterosis during parenteral nutrition. *Surg Annu.* 1991; 23: 1-11.
61. Buchman AL. Choline deficiency during parenteral nutrition in humans. *Nutr Clin Pract.* 2003; 18: 353-8.
62. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr.* 2003; 50: 245-67.
63. Van Saene HKF, Taylor N, Donnell SC, Glynn J, Magnall VL, et al. Gut overgrowth with abnormal flora: the missing link in parenteral nutrition-related sepsis in surgical neonates. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 548-53.
64. Wu PA, Kerner JA, Berquist WE. Parenteral nutrition-associated cholestasis related to parental care. *Nutr Clin Pract.* 2006; 21: 291-5.
65. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low birth weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr.* 2004; 145: 317-21.
66. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2006; 21: 279-90.
67. Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, Reyén L, Manzanares López-Manzanares J. Nutrición parenteral domiciliaria en Pediatría. *An Esp Pediatr.* 1995; 43: 81-6.
68. Ireton-Jones C, DeLegge MH, Epperson LA, Alexander J. Management of the home parenteral nutrition patient. *Nutr Clin Pract.* 2003; 18: 310-17.
69. Vanderhoof JA, Young RJ. Overview of considerations for the pediatric patient receiving home parenteral and enteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2003; 18: 221-226.

Dietoterapia. Aportes nutricionales en situaciones especiales

L. Oliveros Leal, C. Pedrón Giner

INTRODUCCIÓN

La nutrición infantil tiene como principal objetivo asegurar una alimentación equilibrada que proporcione todos los nutrientes necesarios para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuados, evitar deficiencias nutricionales específicas, instaurar hábitos de alimentación correctos y prevenir, desde la infancia, los problemas de salud del niño y del adulto derivados de una dieta inadecuada. Aunque el crecimiento es un proceso continuo que se prolonga hasta el final de la adolescencia, el ritmo varía a lo largo de cada etapa de la edad infantil. Asimismo, dentro de cada periodo y en función de la existencia o no de patología, el aumento de tamaño no va a afectar por igual a cada órgano o tejido.

Las primeras recomendaciones dietéticas se establecieron con el fin de evitar carencias nutricionales, recomendándose para ello la ingesta diaria de unas cantidades mínimas de nutrientes, haciendo especial hincapié en la ingesta calórica, los aportes de proteínas y de algunas vitaminas y minerales. En ese contexto surgió el concepto de ingestas Recomendadas, también conocidas en los países anglosajones como *recommended dietary allowances (RDA)* o *recommended nutritional intakes (RNI)* en Reino Unido y Canadá.

A finales del siglo pasado, el *Food and Nutrition Board* americano, en el que participaron Estados Unidos y Canadá, publicó unas nuevas ingestas recomendadas que denominaron *Dietary Reference Intakes (DRI)* o ingestas dietéticas de referencia (IDR). Estos nuevos valores –de los cuales se habla más extensamente en el capítulo IV.2– expresados como estimaciones cuantitativas de la ingesta de nutrientes, son útiles en la planificación y evaluación de la ingesta dietética de personas sanas según su edad y están diferenciadas por sexos. Comprenden 4 valores: Requerimiento Medio Estimado (EAR), Ingesta Recomendada (RDA), Ingesta Adecuada (AI) y Nivel de Ingesta Máxima Tolerable (UL)⁽¹⁾.

En las últimas décadas, se ha experimentado un progresivo conocimiento de la influencia que ciertos aspectos nutricionales tienen sobre el estado de salud de los individuos⁽¹⁾. Así se ha visto que determinados hábitos han propiciado una tendencia a la sobrenutrición y obesidad infantiles, con la consiguiente predisposición a padecer ciertas enfermedades nutricionales (obesidad, hipertensión arterial, diabetes, aterosclerosis) en la edad adulta e incluso en el niño.

En el extremo opuesto se encuentra la desnutrición infantil, que se caracteriza por la falta de crecimiento (peso y longitud), presencia de alteraciones cognitivas y de comportamiento y un aumento de la susceptibilidad a infecciones secundaria a una disfunción del sistema inmunológico. La desnutrición puede ser consecuencia de una alimentación inadecuada en cantidad y/o calidad (desnutrición primaria) o por procesos orgánicos que desencadenan un balance negativo energético y/o de macro y micronutrientes (desnutrición secundaria).

Entre las causas primarias o ambientales, podemos encontrar errores en la alimentación por defecto de técnica (biberones mal preparados, frecuencia desordenada, alimentos hipocalóricos), alteraciones en el establecimiento del vínculo madre-hijo y en el desarrollo de la conducta alimentaria del niño, la marginación social y la pobreza. Cualquier enfermedad que incida sobre el organismo puede desencadenar un trastorno nutricional secundario por diversos mecanismos: por causar maldigestión-malabsorción (fibrosis quística, celiaquía, alergia a proteínas de leche de vaca, síndrome de intestino corto, diarrea aguda, parasitosis...), por imposibilitar la ingestión (encefalopatías, parálisis cerebral infantil, anorexia de las enfermedades crónicas o de las infecciones de repetición...), por ocasionar un aumento del gasto energético, de las pérdidas y/o de los requerimientos (enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, nefropatías, cáncer...) o por producir una alteración en la metabolización de los nutrientes (errores congénitos del metabolismo...).

Por sus características especiales (crecimiento, maduración de órganos y sistemas y dependencia familiar) los niños son especialmente vulnerables a un estado de privación nutricional. En un estudio realizado en un hospital en Madrid se observó que la prevalencia de desnutrición en los niños hospitalizados era del 17.2%⁽²⁾.

El papel de la nutrición en la enfermedad y en la prevención de enfermedades es de todos conocido. Los estudios han demostrado que una mala situación nutricional se asocia a un incremento de la morbimortalidad infantil y a la aparición de complicaciones como consecuencia de las alteraciones producidas por la desnutrición en la estructura y función de diversos órganos y sistemas (función inmune, cardiaca, respiratoria y digestiva)⁽³⁾. Asimismo, se ha visto que

un estado nutricional inadecuado repercute negativamente en la evolución de las enfermedades crónicas del niño, como ocurre con el deterioro de la función pulmonar en el paciente con fibrosis quística⁽⁴⁾.

DIETOTERAPIA

La nutrición es el conjunto de procesos mediante los cuales nuestro organismo utiliza, transforma e incorpora a sus propios tejidos ciertas sustancias que aportan la energía necesaria para mantener la integridad y el funcionamiento de las estructuras corporales, proporcionan los materiales necesarios para su formación y regulan el metabolismo. Es involuntaria e inconsciente, y está condicionada por la capacidad del propio organismo para transformar los alimentos y asimilarlos. La alimentación, sin embargo, es voluntaria y consciente, educable y condicionada por muchos factores (la provisión de alimentos, los recursos económicos, los hábitos alimentarios, las creencias religiosas). Mediante ella tomamos del mundo exterior una serie de sustancias (los nutrientes), que contenidas en los alimentos que componen la dieta, son necesarias para la nutrición.

La dietoterapia es la ciencia que estudia los regímenes alimentarios en la salud —de acuerdo con los conocimientos sobre fisiología de la nutrición—, o en la enfermedad —basándose en la fisiopatología del trastorno en cuestión—.

A fin de lograr un crecimiento y desarrollo adecuados, muchos niños con enfermedades crónicas requieren modificaciones en el aporte calórico además de otras intervenciones dietéticas específicas. Estas **dietas terapéuticas** se basan en un modelo de dieta normal, a la cual se le realizan las modificaciones pertinentes para satisfacer las necesidades concretas de cada patología. Algunas enfermedades, como la diarrea aguda, requieren modificaciones dietéticas menores por un tiempo limitado. Sin embargo, para la mayoría de los niños con enfermedades crónicas, las modificaciones dietéticas serán a largo plazo y requerirán una estrecha monitorización y seguimiento y una adecuada educación nutricional. La comprensión y adhesión al tratamiento nutricional son claves para conseguir un adecuado estado nutricional.

El objetivo de toda intervención nutricional es asegurar la ingesta de macro y micronutrientes en función de la edad, del estado nutricional y de la enfermedad. La valoración del estado nutricional tiene un papel fundamental en el seguimiento del niño con enfermedades crónicas.

ASPECTOS CONCRETOS DE LA VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La vigilancia del estado nutricional es fundamental para asegurar que el paciente alcanza los objetivos nutricionales.

En relación con el diseño de la dieta es imprescindible conocer la cronología de la introducción de la alimentación, sobre todo en el lactante y niño pequeño, los datos de rechazo, alergias o intolerancias alimentarias, si existen dificultades en la masticación o deglución y las características del medio familiar y/o social que cuida al paciente. Por supuesto, es indispensable conocer la patología que afecta o se sos-

pecha que padece el niño. Resulta necesario realizar una buena historia dietética en cualquiera de sus modalidades (recuerdo de 24 horas, cuestionario de frecuencia, registro de ingesta de 3 días) fundamental para conocer la alimentación actual del niño, aunque es difícil practicarla en la consulta habitual porque requiere mucho tiempo y puede necesitar informatización. La participación de un dietista-nutricionista es clave para conseguir una historia dietética detallada y precisa.

La evaluación del cumplimiento de la dieta requiere una valoración nutricional completa⁽⁵⁾ (anamnesis, exploración física, antropométrica y bioquímica) individualizada, como se indica en el capítulo IV-1 de este Tratado.

¿QUÉ ES UNA DIETA EQUILIBRADA?

La dieta mediterránea es el mejor ejemplo de alimentación saludable. A lo largo de los siglos, distintas sociedades han desarrollado multitud de maneras de combinar los alimentos, formando distintos patrones. Los ingredientes fundamentales de la misma son: el uso del aceite de oliva como principal fuente de grasa, el pan como alimento básico, la abundante ingesta de frutas, verduras, legumbres y pescado y el consumo discreto de carnes, productos lácteos, frutos secos, vino y café. De esta manera, se consigue que la alimentación sea baja en grasa total y grasa saturada y muy rica en hidratos de carbono.

Al modelo ideal se puede llegar desde muchas opciones diferentes, gracias a la gran riqueza gastronómica de nuestro país. Las distintas combinaciones de los alimentos que forman la dieta mediterránea dan lugar a numerosas recetas de alto valor gastronómico y nutritivo. Pero el concepto de dieta equilibrada es por un lado muy concreto, si sabemos qué debemos comer y en qué cantidad, pero a la vez puede ser un concepto ambiguo, pues siempre hay que preguntarse: dieta equilibrada, ¿para quién y en qué circunstancias?.

Como ya se ha referido, algunas enfermedades del niño y del adulto están condicionadas por los hábitos alimentarios y de vida que se hayan seguido desde la infancia. Por ello, las sociedades científicas hacen cada día más hincapié en la instauración y seguimiento de una alimentación saludable, que incluya alimentos de todos los grupos y, en especial, frutas y verduras diariamente, desde niño. Para ello, en su afán de trasladar a la población de una forma sencilla las directrices de cómo lograr una dieta saludable han elaborado como modelo didáctico las denominadas pirámides de la alimentación que tienen como base la dieta mediterránea.

En 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, junto a distintas sociedades científicas y empresas del sector de alimentación pusieron en marcha la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (estrategia NAOS)⁽⁶⁾, que recoge el siguiente modelo de pirámide de la alimentación (Fig. 1).

Las recomendaciones para la realización de una dieta saludable en la infancia no deben guiarse por pautas restrictivas, ya que producen escasos resultados. Son de mayor utilidad las pautas constructivas que intentan mejorar los hábitos de alimentación y actividad física. Las directrices, recogidas



FIGURA 1. Pirámide NAOS.

en la pirámide de forma gráfica, se podrían expresar de la siguiente manera:

- El método más seguro para lograr que una dieta sea equilibrada es comer de todo (de todos los grupos de alimentos), en cantidad adecuada⁽⁷⁾.
- Es conveniente repartir los alimentos en 5 comidas al día.
- Es deseable incluir un plato de verduras o una ensalada al comienzo de la comida.
- En la dieta deben estar presentes alimentos ricos en proteínas de origen animal: lácteos, carnes, pescados y huevos, en equilibrio con alimentos con proteínas de origen vegetal: cereales, legumbres, frutas y verduras.
- No es necesario tomar carne todos los días. Conviene alternarla con pescado ya que la grasa del pescado, especialmente el azul, ejerce unos efectos beneficiosos que pueden ayudar a prevenir las enfermedades cardiovasculares.
- Es necesario controlar el exceso de grasas de la alimentación (bollería, precocinados, fritos, embutidos...) y el abuso de la comida rápida.
- No hay que evitar el pan, sino el exceso de hidratos de carbono simples (azúcares). Los alimentos ricos en hidratos de carbono complejos (pasta, arroz, cereales, pan, legumbres) son imprescindibles y deben formar parte de la alimentación habitual de los niños.

- Los niños deben tomar más frutas enteras. Éstas sustituirán a los dulces y *snacks*, que no se deben prohibir, sino reservarse para ocasiones especiales (cumpleaños...).
- Se debe evitar el picoteo y el abuso de aperitivos.
- El agua es la mejor bebida. Las comidas deben acompañarse siempre de agua.
- Los refrescos deben ser una bebida ocasional, no habitual. Tomados a cualquier hora del día pueden provocar inapetencia.
- Hay que variar las formas de preparación de los alimentos empleando distintos métodos culinarios: guisos, asados, plancha, hervidos. No abusar de los fritos.
- “Comer en familia” es fundamental. Ayuda a crear relaciones afectivas y transmitir conductas y hábitos alimentarios correctos.
- Todo lo anterior debe acompañarse de la práctica de actividad física de forma regular.

TRATAMIENTO DIETÉTICO ESPECÍFICO POR GRUPOS DE NUTRIENTES

El objetivo del tratamiento dietético aplicado a un paciente con una enfermedad crónica está dirigido a asegurar la ingesta de calorías, macronutrientes y micronutrientes para conseguir un desarrollo normal y, en muchos casos, la rehabilitación nutricional.

En estas circunstancias puede ser necesario aumentar el contenido energético y/o proteico de la alimentación de un lactante o un niño con el fin de satisfacer sus necesidades⁽⁸⁾. Este objetivo puede lograrse de varias maneras: utilizando fórmulas de mayor contenido calórico, aumentando la concentración de las fórmulas infantiles o mediante el uso de módulos nutricionales: proteínas, hidratos de carbono, lípidos o combinaciones de ambos⁽⁹⁾ (Tabla I).

Fórmulas de mayor contenido calórico

Las fórmulas infantiles para la alimentación de lactantes sanos (preparados para lactantes y preparados de continuación) proporcionan entre 65-70 kcal por 100 ml y su composición está regulada por la Comisión Europea⁽¹⁰⁻¹²⁾. Existen, sin embargo, fórmulas de mayor contenido calórico (entre 75 y 100 kcal por 100 ml). En España tenemos tres preparados disponibles. Uno que ha salido recientemente al mercado en forma líquida y densidad calórica de 1 kcal/ml (Infatrini, Nutricia) y otros dos cuyo uso más frecuente es en la alimentación del recién nacido de bajo peso para la edad gestacional o en la alimentación del recién nacido que fue prematuro, en la transición de la fórmula de prematuros a la de lactante sano.⁽¹³⁻¹⁴⁾

Aumento en la concentración de la fórmula

Las fórmulas infantiles en polvo deben reconstituirse siguiendo las indicaciones del fabricante, lo que garantiza un correcto y equilibrado aporte de nutrientes. En ocasiones, sin embargo, puede ser interesante concentrar el producto con el fin de dotarlo de mayor contenido calórico. De esta manera se consigue enriquecer el alimento final sin modificar la relación entre nutrientes. Este procedimiento, no obs-

TABLA I. Algunas situaciones clínicas donde se suele indicar el empleo de módulos o fórmulas modulares.

Indicación	Situación clínica
Aumentar calorías	
Con hidratos de carbono y lípidos	- Desnutrición energética - Cardiopatías congénitas - Estados hipermetabólicos - Malabsorción
Con hidratos de carbono Con lípidos	- Glucogenosis - Linfangiectasia
Aumentar las proteínas	- Quemaduras - Cirugía - Trauma
Disminuir las proteínas	- Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos
Modificar la composición de la dieta	- Fallo hepático - Insuficiencia renal - Intolerancia específica a carbohidratos - Otros errores innatos del metabolismo

Tabla modificada de: JM Moreno Villares, L Oliveros Leal, MJ Galiano Segovia. *Cómo enriquecer la alimentación del lactante: uso de los módulos nutricionales. Acta Pediatr Esp* 2003; 61(8): 406-12.

tante, no está exento de riesgos: por una parte aumenta la carga osmolar de la fórmula y, por otra, no respeta las indicaciones del fabricante señaladas en el envase, lo que puede dar lugar a errores en la reconstitución y, sobre todo, a trivializar la información sobre los productos dietéticos que la industria farmacéutica está obligada a dar⁽¹⁵⁾. Esta práctica, por tanto, no debe ser rutinaria y es imprescindible advertir de ello claramente a la familia.

Módulos nutricionales

La selección de los componentes modulares (carbohidratos, proteínas o lípidos) depende de la situación clínica. Para atender a las necesidades nutricionales de un niño determinado, se puede emplear tanto la adición de alimentos naturales (p. ejem. almidón de maíz o cereal como hidrato de carbono o margarina, mantequilla o aceite de oliva como lípidos); como la de un producto diseñado específicamente para este fin (Tablas II, III, IV y V).

CARBOHIDRATOS

Deben cubrir, en todas las etapas de la vida, del 45 al 65% del aporte energético total, predominando los azúcares lentos o complejos contenidos en las frutas y verduras, en los cereales, pastas, féculas y farináceos (Tabla VI). Las IDR establecen el consumo de carbohidratos para los niños mayores de 1 año en al menos 130 g/día. Los azúcares añadidos no deben superar el 25% del aporte calórico total pues puede originar una disminución en la ingesta de ciertos micronutrientes⁽¹⁶⁾.

El uso de las dietas muy bajas en carbohidratos para la pérdida de peso se ha extendido entre la población general.

TABLA II. Módulos de hidratos de carbono (composición por 100 gramos de producto).

Nombre/presentación	Laboratorio	Kcal	Total HC
* Maxijul Envases 2,5 kg y 200 g	SHS-Nutricia	380	95
* Fructosa Módulo envases 500 g	SHS-Nutricia	380	95
* Oligosacáridos Envases 2,5 kg	Clinical Nutrition	380	95
* Fantomalt envases 400 g	Nutricia	380	95
* Polycose envases 350g	Abbott	380	94
* Resource Dextrine maltose estuche 500 g	SHS-Nutricia	380	95 (tiene 0,5 g proteína)
* Vitajoule envases 2,5 kg y 500 g	Vitaflor	384	96
Maltodextrina botes 500 g	Vegenat-med	380	95

* Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

Sin embargo, su seguimiento continuado puede tener efectos perjudiciales para la salud, por lo que no se recomiendan en niños. Un tipo de dieta especial muy baja en carbohidratos es la dieta cetogénica, que proporciona la mayoría de las calorías en forma de grasa con un suficiente aporte proteico para cubrir las necesidades derivadas del crecimiento. Está indicada en niños con epilepsia refractaria⁽¹⁷⁾, deficiencia del transportador de la glucosa tipo I y deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenada (PDH).

La leche humana y la mayoría de las fórmulas infantiles contienen un 40-50% de carbohidratos, siendo la lactosa el componente más abundante, aunque sus efectos beneficiosos en la fisiología y microflora intestinal, consistencia de las heces y absorción del calcio, sodio y agua por difusión pasiva no saturable parecen ser compartidos por otros constituyentes de las fórmulas⁽¹⁸⁾. En la infancia, la intolerancia a la lactosa suele ser secundaria a daños sufridos en la mucosa intestinal producidos por infecciones gastrointestinales agudas u otras causas de atrofia vellositaria de distinto grado, entre ellas la enfermedad celíaca. Los síntomas incluyen distensión abdominal, flatulencia, dolor y diarrea tras la ingestión de alimentos que contienen lactosa. El tratamiento de la intolerancia secundaria debe realizarse sólo en aquellos casos correctamente diagnosticados y en los niños desnutridos o con deshidrataciones graves por gastroenteritis agudas. Consiste en la retirada de la lactosa durante un periodo aproximado de 4-6 semanas tras el cual se volverá a reintroducir de forma paulatina. No se recomienda el empleo de fórmulas hidrolizadas o de soja salvo que se asocie intolerancia secundaria a las proteínas de leche de vaca⁽¹⁹⁾. También puede aparecer a partir de los 3-5 años de vida la intolerancia racial a la lactosa de tipo adulto. En estos casos se recomienda la sustitución de la leche por yogur.

Las fórmulas para lactantes pequeños no deben contener sacarosa para evitar el riesgo de efectos adversos graves en

TABLA III. Módulos proteicos (composición por 100 gramos de producto).

Nombre/ presentación	Laboratorio	Kcal	Proteínas/ equivalente	Tipo de proteínas	HC**	Lípidos
* Promod/envases 275 g	Abbott	424,4	75,76 g	Lactosuero	10,15 g	9,09 g
* Maxipro/envases 1.000 g y 200 g	SHS-Nutricia	400	75,5 g	Lactosuero	7,5 g (lactosa)	7,5 g
* Resource Protein Instant/ botes 400 g por 6	Nestlé Nutrition	375	91 g	-	0,5 g	1 g
Proteína/botes 300 g	Vegenat-med	380	90 g	Caseína	<0,2 g	2 g

* Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. ** HC: hidratos de carbono.

TABLA IV. Módulos lipídicos (composición por 100 gramos/100 ml de producto).

Nombre/ presentación	Laboratorio	Kcal	Total lípidos	MCT/LCT**
* Resource MCT/frascos 250 ml	Nestlé Nutrition	784	94,5	94,5/-
* MCT oil/botellas 500 ml	SHS-Nutricia	855	95	89,5/- (aceite de coco)
* Liquigen/botellas 1 L	SHS-Nutricia	450	50	47,1/- (aceite de coco)
* Solagen/botellas 250 ml	SHS-Nutricia	432	48	-/48 (aceite de soja)
* Supracal/botellas 250 ml neutro y fresa y 1L neutro	SHS-Nutricia	450	50	-/50 (aceite cacahuete)

* Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **MCT: triglicéridos de cadena media, LCT: triglicéridos de cadena larga.

TABLA V. Módulos hidrocarbonados y lipídicos (composición por 100 gramos/100 ml de producto).

Nombre/presentación	Laboratorio	Kcal	HC [^]	Lípidos	%MCT/ %LCT ^{^^}
* Duocal/ botes 400 g	SHS-Nutricia	492	72,7 (j** glucosa deshid. 59%)	22,3 (maíz y coco)	35/65
* Duocal líquido/ botellas 1 L	SHS-Nutricia	158	23,4 (j. glucosa deshid. 59%)	7,1 (maíz y coco)	30/70
* Duocal MCT/ botes 400g	SHS-Nutricia	497	72 (j. glucosa deshid. 57%)	23,2 (girasol y coco)	83/17

[^] HC: hidratos de carbono; ^{^^} MCT: triglicéridos de cadena media, LCT: triglicéridos de cadena larga; * Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud; ** j: jarabe glucosa deshidratado.

los niños con intolerancia hereditaria a la fructosa⁽¹⁸⁾. Posteriormente, la adición en las fórmulas y en la alimentación complementaria ha de ser reducida para no acostumbrar excesivamente a los lactantes al gusto dulce y evitar o retrasar la colonización de la boca por el *Streptococcus mutans*, bacteria causante de la caries.

Existen otras entidades clínicas congénitas o adquiridas, en las cuales la digestión o absorción de los hidratos de carbono está alterada⁽¹⁹⁾. De éstos, el más frecuente es la deficiencia de sacarasa-isomaltasa, que requiere de una dieta de restricción que dependerá de la tolerancia individual. La limitación en la ingesta de sacarosa se realizará evitando aquellos alimentos muy ricos en este azúcar (remolacha, guisante, miel, harina de soja, cebollas..) y también los alimentos preparados y medicamentos que la contengan. Como también está comprometida la función isomaltasa se deberán excluir los polímeros de glucosa y el almidón (amilopectina de cereales, pan, pasta, patatas). La tolerancia al almidón mejora en los primeros 3-4 años de vida; se pueden

entonces introducir harinas de arroz y maíz, que son bien digeridas. Los defectos selectivos de absorción de hidratos de carbono son raros y afectan a la absorción de glucosa y galactosa, fundamentalmente. Son el resultado de una alteración en el mecanismo de transporte en la mucosa intestinal de glucosa, galactosa y sodio, que tienen el mismo sistema de absorción. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por diarrea acuosa con deshidratación grave y frecuente acidosis metabólica. El tratamiento está dirigido a corregir los trastornos del metabolismo hidroelectrolítico secundarios a la diarrea sin emplear soluciones de rehidratación oral que contengan glucosa y en la exclusión de glucosa y galactosa de la dieta, aportando como hidrato de carbono fructosa. La fructosa se encuentra en estado natural en la miel, zumos de frutas, verduras y otros alimentos vegetales.

Asimismo los errores congénitos del metabolismo de la galactosa y de la fructosa requerirán la eliminación de estos carbohidratos y los disacáridos que los contienen como tratamiento dietético⁽²⁰⁾. Por ejemplo, en la galactosemia, como

TABLA VI. Distribución de macronutrientes por rangos de edad, expresados en porcentaje de energía.

Macronutriente	Niños de 1 a 3 años	Niños de 4-18 años	Adultos
Proteínas	5-20	10-30	10-35
Lípidos	30-40	25-35	20-35
AGPI n-6 (ác. linoleico)	5-10	5-10	5-10
AGPI n-3 (ác. A-linolénico)	0,6-1,2	0,6-1,2	0,6-1,2
Carbohidratos	45-65	45-65	45-65

GPI: ácidos grasos poliinsaturados.

Fuente: Trumbo P, Schlicker S, Yates A, Poos M. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients)*. Journal of The American Dietetic Association 2002; 102: 1261-630. Documento completo disponible en http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10490&page=R1

la galactosa es un componente del disacárido lactosa, la leche tiene que ser eliminada de la dieta en todas sus formas. En la fructosemia, será necesario restringir todas las fuentes de sacarosa (disacárido formado por glucosa y fructosa): azúcar, frutas, zumos de frutas, y verduras. El azúcar es uno de los principales ingredientes en bizcochos, galletas, postres y refrescos, jarabes y caramelos, pero además existen muchos otros alimentos comerciales, como las carnes enlatadas, las sopas, galletas de aperitivo, alimentos para niños y cereales de desayuno, que también contienen azúcar en su composición, aunque de manera mucho menos evidente.

Los seres humanos no podemos digerir y absorber ciertos carbohidratos vegetales. La fibra está constituida por un grupo heterogéneo de sustancias, tanto desde el punto de vista físico como químico. Se considera como la parte comestible de las plantas, carbohidratos análogos y lignina, resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, pero que sufren una total o parcial digestión en el colon. También incluye sustancias que habitualmente se absorben en el intestino delgado, pero que pueden ser mal digeridas y/o mal absorbidas y fermentarse en el colon. Existen dos tipos principales de fibra dietética; la fibra soluble, que es fermentada en su mayoría, presentando un potente efecto trófico en el colon y un papel muy activo en el metabolismo de la glucosa y el colesterol. Está constituida por pectinas, ciertas hemicelulosas, gomas y mucílagos. La fibra insoluble, que es escasamente fermentable, aumenta el peso seco de las heces y favorece la motilidad intestinal. La contienen los cereales integrales, el centeno, el arroz, la piel de las frutas y las verduras.

La inulina y sus derivados, los fructooligosacáridos (FOS) han demostrado actividades prebióticas en un número aceptable de estudios y están disponibles comercialmente. Dentro de los prebióticos de origen lácteo destacan los galacto-oligosacáridos (GOS), la lactulosa, el lactitol y la lactosacarosa, todos derivados de la lactosa, con efectos bifidogénicos establecidos, aunque en un menor número de estudios que los anteriores⁽²¹⁾.

La fibra mejora el estreñimiento, ya que aumenta el volumen fecal y absorbe agua, dando lugar a heces más blandas y viscosas. Produce sensación de saciedad, con lo que dismi-

nuye la cantidad de alimentos ingeridos el riesgo de padecer obesidad⁽²²⁾. Favorece la proliferación de bacterias intestinales beneficiosas para nuestro organismo. Se recomienda una ingesta diaria mínima entre los 3 y los 20 años de edad, equivalente a la edad del niño en años más 5, con un límite superior de entre 25-30 g⁽²³⁾. Para conseguir una ingesta adecuada de fibra, es necesario que estén presentes en la dieta diariamente cereales, frutas y verduras. Aunque todavía no se han publicado recomendaciones para niños menores de 2 años, se considera adecuada la introducción progresiva de fibra en la alimentación complementaria (verduras y frutas) hasta llegar a 5 g/día con un máximo de 10 g a los 3 años⁽¹⁶⁾.

Un papel clave de los hidratos de carbono de la dieta reside en el control de la glucosa plasmática en la diabetes. El manejo nutricional de los niños con diabetes incluye un recuento de los carbohidratos, principalmente complejos y su distribución a lo largo de cada comida del día. El número de raciones de carbohidratos se ajustará en función del crecimiento, de las necesidades calóricas y de la situación clínica del niño⁽²⁴⁾. Además, se pondrá especial cuidado en realizar una dieta con un aporte prudente de proteínas y una ingesta de grasas saludable rica en aceite de oliva y alimentos con $\omega 3$ (pescados azules [sardina, salmón, caballa, arenque, bonito, atún, anchoa..], nueces, aceite de soja,) y limitada en grasas saturadas (productos de pastelería y bollería industrial, carnes y derivados cárnicos, especialmente vísceras y embutidos, derivados lácteos (mantequilla y quesos) y aceites de coco y palma (de uso común en la elaboración de bollería industrial y en algunas conservas).

PROTEÍNAS

Los requerimientos del lactante se basan en las cantidades aportadas por la leche materna, cuyas proteínas son consideradas de referencia (0,9 g/100 ml). Las necesidades proteicas actuales representan el 5-35% del valor calórico total (VCT)⁽¹⁶⁾, pero estos requerimientos proteicos se ven alterados en muchas enfermedades pediátricas.

Los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos exigen limitar cuantitativamente el aporte proteico de la dieta de forma individualizada, en función de la edad, la velocidad de crecimiento y la actividad de la enzima residual. Esta limitación proteica puede hacer que las dietas sean deficitarias en energía lo cual debe evitarse ya que una ingesta energética inadecuada ocasiona retraso del crecimiento y un mal control metabólico, con aumento del catabolismo proteico endógeno. Como ejemplo pueden citarse: fenilcetonuria, acidemia metilmalónica y propiónica, tirosinemia, enfermedad de la orina con olor de jarabe de arce, homocistinuria. La industria farmacéutica ha desarrollado distintos preparados para ayudar en el tratamiento dietético de estas enfermedades (Tabla VII).

En la insuficiencia renal crónica⁽²⁵⁾, que no requiere diálisis, las recomendaciones de proteínas están basadas en garantizar un crecimiento adecuado y no existen datos que demuestren que la restricción proteica retrasa la progresión de la enfermedad renal. Por ello la cantidad del aporte proteico

TABLA VII. Preparados especiales para el tratamiento dietético de algunos trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos	Productos dietéticos comerciales	Características de los productos
<i>Hiperfenilalaninemias</i>	XP Analog, XP Analog LCP, XP Maxamaid, XP Maxamum, Lophlex, Anamix, Easiphen, Gama Phlexy-10, PHLEXY-VITS, Gama P-AM (SHS-Nutricia) Phenyl-Free 1, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP (Mead Johnson) PKU 1, PKU 1 Mix con Milupan, PKU 2, PKU (Milupa Nutricia) PKU express, Vitaflo PKU gel, PKU express Cooler (Vitaflo) Fleet PKU 1, Fleet PKU gel, Fleet PKU 2, Fleet PKU 3 (Casen-Fleet)	Fórmulas exentas de fenilalanina y ricas en tirosina
<i>Tirosinemias</i>	XPHEN TYR Analog, XPHEN TYR Maxamaid, XPHEN TYR Maxamum, XPHEN TYR Tyrosidon XPTM Analog, XPTM Maxamaid, XPTM Maxamum, XPTM Tyrosidon (SHS-Nutricia) TYROS 1, TYROS 2 (Mead Johnson) TYR 1, TYR 1 mix con Milupan, TYR 2 (Milupa Nutricia) Tirosinemia express, Vitaflo Tirosinemia gel (Vitaflo)	Fórmulas exentas de fenilalanina y tirosina; bajas o no en metionina
<i>Homocistinuria</i> <i>Homocistinuria clásica</i>	XMET Analog, XMET Maxamaid, XMET Maxamum, XMET Homidon (SHS-Nutricia) HOM 1, HOM 1 mix con Milupa, HOM 2 (Milupa Nutricia), HCU express, Vitaflo HCU gel (Vitaflo)	Fórmulas exentas de metionina
<i>Acidemias orgánicas</i> <i>Enfermedad de la orina de jarabe de arce</i>	MSUD Analog, MSUD Maxamaid, MSUD Maxamum, Mapleflex, MSUD AID III (SHS-Nutricia) MSUD 1, MSUD 1 mix con Milupan, MSUD 2 (Milupa Nutricia), BCAD 1, BCAD 2 (Mead Johnson), MSUD express, Vitaflo MSUD gel (Vitaflo)	Fórmulas exentas en isoleucina, leucina y valina
<i>Acidemia metilmalónica propiónica</i>	XMTVI Analog, XMTVI Maxamaid, XMTVI Maxamum, XMTVI Asadon (SHS-Nutricia) OS 1, OS 2 (Milupa Nutricia)	Fórmulas exentas en metionina, valina, treonina e isoleucina
<i>Aciduria glutárica</i>	XLYS LOW TRY Analog, XLYS LOW TRY Maxamaid, XLYS LOW TRY Maxamum, XLYS LOW TRY Glutaridon (SHS-Nutricia) GA 1, GA 2 (Milupa Nutricia)	Fórmulas exentas en lisina y de muy bajo contenido en triptófano
<i>Acidemia isovalérica</i>	XLEU Analog, XLEU Maxamaid, XLEU Maxamum, XLEU Faladon (SHS-Nutricia) LEU 1, LEU 2 (Milupa Nutricia)	Fórmulas exentas en leucina

debe ser similar al de la población general sana de iguales edad y sexo (IDR) y debe estar constituida preferentemente por proteínas de alto valor biológico. Para los niños sometidos a diálisis, es importante suministrar cantidades apropiadas de proteínas para compensar las pérdidas (0,5-1 g/kg/d en los casos de diálisis peritoneal y 0,4 g/kg/d en hemodiálisis).

Las necesidades proteicas son mayores en niños quemados pues se producen pérdidas de proteínas por la piel. Si no se garantiza su reposición, puede disminuir la cicatrización de las heridas y aumentar el riesgo de infección.

Un componente esencial de la respuesta al estrés desencadenado por infecciones, traumatismos o intervenciones quirúrgicas, es un aumento de la velocidad de la pérdida del nitrógeno corporal. Este hecho conduce a un balance negativo de nitrógeno que, si es prolongado o elevado, puede tener consecuencias negativas en la evolución clínica de los pacientes⁽²⁶⁾. Por ello, para contrarrestar las pérdidas de nitrógeno y promover la reparación de los tejidos y órganos, se requiere una fuente dietética adecuada, a veces enriquecida, de aminoácidos esenciales o condicionalmente indispensables.

En la actualidad existe un considerable interés por algunos aminoácidos en particular:

- **Arginina.** Se considera que la arginina es un potente inmunomodulador durante los episodios de estrés y en especial en los pacientes con cáncer, pero no tiene efectos protectores directos sobre la integridad de las mucosas. Es un precursor de óxido nítrico que modula la síntesis de la proteína hepática y media los efectos vasodilatadores de las endotoxinas⁽²⁷⁾.
- **Taurina.** Es un poderoso antioxidante y puede regular procesos inflamatorios e inmunitarios⁽²⁷⁾. Es esencial para la conjugación de los ácidos biliares en el lactante, especialmente en los recién nacidos prematuros. Se añade a las fórmulas para lactantes en concentraciones parecidas a las de la leche materna y en niveles superiores en las fórmulas para prematuros.
- **Glutamina.** La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y puede ser sintetizado en varios tejidos. Forma parte como componente estructural de las proteínas, interviene en el transporte de nitrógeno y en el metabolismo intermediario del organismo, es precursor del glutatión y el substrato energético principal para las células de los tejidos de replicación rápida, intestino y sistema inmune⁽²⁸⁾ (enterocitos, colonocitos, linfocitos

y macrófagos). Cuando existe una enfermedad grave, la síntesis y liberación de glutamina por parte del músculo aumenta para hacer frente al aumento de necesidades del resto de los tejidos, disminuyendo los niveles intracelulares, e incluso plasmáticos, y comprometiéndose la función de los órganos, sobre todo los de rápida replicación para los que la glutamina podría considerarse como un aminoácido esencial condicionante. Su adición en estas circunstancias podría ser beneficiosa, mejorando la función de la mucosa intestinal y disminuyendo el riesgo de infecciones –en pacientes con intestino corto, gravemente enfermos o sometidos a distintos tipos de estrés, quimioterapia o trasplante de médula ósea– aunque los estudios disponibles no permiten confirmarlo. La suplementación con glutamina ha demostrado ser segura en el prematuro⁽²⁹⁾.

Nucleótidos. Son importantes durante los periodos de estrés metabólico y rápido crecimiento. Dado que han demostrado efectos positivos sobre el sistema inmune⁽³⁰⁾, las fórmulas infantiles se han ido enriqueciendo con nucleótidos en concentraciones similares a la leche materna.

Las proteínas de la leche de vaca son uno de los alérgenos alimentarios con los que el lactante se pone en contacto más tempranamente. La incidencia conocida de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) en países occidentales es de aproximadamente 1-3%, siendo excepcional el inicio después de los dos años de edad⁽³¹⁾. La clínica es muy variable y el tratamiento consiste en una dieta de exclusión de alimentos que contengan esta proteína, como son las fórmulas infantiles sin proteína altamente hidrolizada, leche de vaca, derivados lácteos y cualquier alimento que en su composición lleve leche de vaca. Como sustitutivo de la fórmula infantil normal se usarán fórmulas ampliamente hidrolizadas, fórmulas de soja (en casos seleccionados de APLV IgE mediada) o en algunos casos muy concretos fórmulas elementales.

Hay que tener especial cuidado en el momento de la diversificación alimentaria; como los niños con APLV presentan a menudo alergias a otros alimentos (generalmente huevo, legumbres, pescado y frutos secos) puede ser recomendable retrasar la introducción de estos alimentos. Por otra parte, hay que tener especial cuidado con la problemática que ocasionan los alérgenos ocultos. Hay que tener en cuenta que muchos fabricantes utilizan en el proceso de elaboración de sus productos, trazas de ciertos alimentos (leche, huevo...) que no aparecen detallados en las etiquetas de los productos finales o que han elaborado el producto utilizando utensilios que han sido empleados en la elaboración de alimentos que los contienen. En la práctica, se debe realizar una dieta lo más variada posible, sin restricciones alimentarias sobrepuestas por miedo, con precaución en la introducción progresiva de nuevos alimentos, en la que no se debe administrar más de un nuevo alimento a la vez y esperando al menos una semana antes de introducir otro.

LÍPIDOS

En la etapa de lactante, las recomendaciones se basan en el análisis de las ingestas de lactantes sanos y el aporte de lípidos supone, aproximadamente, el 50% del aporte caló-

rico total de la alimentación diaria. En el resto de las etapas, deben aportar el 30-40% de las calorías consumidas con la dieta⁽¹⁶⁾.

Algunos ácidos grasos, que a continuación se comentarán, no pueden ser sintetizados por el organismo, de ahí su condición de esencialidad y necesidad de ser administrados con la dieta.

En los errores innatos del metabolismo de las grasas, más concretamente en las alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos, se requiere la restricción dietética de ciertos ácidos grasos. Así, en los trastornos de los ácidos grasos de cadena media (MCAD) hay que limitar los alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (MCT), como el aceite de coco o fórmulas infantiles ricas en MCT, mientras que en los trastornos de los ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) se restringirán los ácidos grasos de cadena larga a un 10% del aporte total de grasas y se suplementará la dieta con aceite MCT. Se ha visto que restricciones inferiores a esta cifra conllevan un alto riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales⁽³²⁾. Además se realizarán tomas frecuentes ricas en carbohidratos, evitando los periodos de ayuno.

El aceite MCT contiene ácidos grasos de cadena carbonada entre 6 y 12 átomos de carbono. Éstos no precisan de las sales biliares para su absorción, no se reesterifican en el enterocito, y se transportan en la circulación portal como ácidos grasos libres ligados a albúmina. Proporcionan como media 8,3 kcal/g. El aceite MCT se utiliza como módulo nutricional para incrementar el contenido energético de una dieta y en situaciones de malabsorción: síndrome de intestino corto, daño intestinal importante, insuficiencia pancreática, hepatopatía colestática, abetalipoproteinemia, linfangiectasia intestinal, ascitis quilosa o quilotórax. Como no contiene ácidos grasos esenciales es necesario tenerlo en cuenta en el tratamiento dietético a largo plazo para evitar esta deficiencia.

La leche humana tiene en su composición los ácidos grasos esenciales, ácido linoleico (18:2 ω -6) y ácido linolénico (18:3 ω -3) y sus derivados, ácido araquidónico (AA) (20:4 ω -6), ácido eicosapentaenoico (20:5 ω -3), ácido docosapentaenoico (22:5 ω -3) y ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 ω -3). Desde hace algunos años, se sabe que la deficiencia en ácidos grasos esenciales puede provocar serias alteraciones del crecimiento, cambios en el comportamiento y en el aprendizaje, disminución de la agudeza visual y mortalidad perinatal. En ciertos déficit peroxisómicos, como el síndrome de Zellweger, existen concentraciones reducidas de DHA en el cerebro y la retina, apareciendo en estos niños ceguera, atonía generalizada y otros trastornos neurológicos muy graves. Algunos de estos síntomas pueden experimentar alguna mejoría con la suplementación de DHA⁽³³⁾.

Los ácidos grasos ω -3, por sus efectos principalmente antiinflamatorios, parecen tener un papel en la evolución clínica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de distrés respiratorio, la artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular y otras patologías⁽³⁴⁾.

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) es el más frecuente de los errores congénitos del metabolismo del coles-

terol. Su tratamiento se basa en la suplementación de la dieta con colesterol exógeno, bien a través de productos naturales ricos en colesterol o bien mediante fórmulas magistrales farmacéuticas de colesterol puro que se añaden a la dieta.

MICRONUTRIENTES

Actualmente, se conoce el efecto que producen tanto el exceso como el déficit de algunos micronutrientes. Asimismo, existen evidencias que apoyan la utilización de determinadas vitaminas y minerales en patologías concretas. Ése es el caso de enfermedades que cursan con malabsorción (como la fibrosis quística y la colestasis hepática, entre otras) que precisan suplementación con vitaminas liposolubles. En ciertas enfermedades metabólicas, algunos micronutrientes pueden ser necesarios como cofactores de las reacciones enzimáticas (piridoxina en la homocistinuria, vitamina B₁₂ en la acidemia metilmalónica, tiamina en el jarabe de arce...). En la enfermedad inflamatoria intestinal el tratamiento con sulfasalazina produce una malabsorción asociada de folatos que deben ser suplementados⁽³⁵⁾. Los pacientes en tratamiento con corticoides precisan una atención especial en cuanto a los aportes de calcio.

Antioxidantes

Cuando la producción de radicales libres excede a la disponibilidad de sustancias y mecanismos antioxidantes del organismo se produce daño celular. Esto conlleva al desarrollo de diversas afecciones, como la aterosclerosis, las enfermedades pulmonares crónicas, diversos cánceres, la isquemia miocárdica. Ciertos micronutrientes, como los betacarotenos, las vitaminas E y C y el selenio, ejercen una acción antioxidante y por ello posiblemente puedan tener efectos preventivos frente a dichas enfermedades⁽³⁶⁾. Ciertos minerales, como el cinc, el selenio y el cobre, se consideran antioxidantes por ser cofactores enzimáticos de enzimas antioxidantes (glutatión reductasa, superóxido dismutasa y catalasas).

Calcio

Es un mineral fundamental para asegurar el crecimiento del esqueleto y para la adquisición de una masa ósea suficiente que evite el riesgo de osteoporosis en la edad adulta. La mejor prevención consiste en la realización de actividad física, evitando el sedentarismo y la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, sobre todo en las edades de máximo crecimiento. Su absorción es mayor cuando el aporte es a través de la dieta y no con suplementos farmacológicos, ya que otros componentes de la dieta favorecen su biodisponibilidad⁽³⁷⁾.

Vitaminas del grupo B

Los niveles elevados de homocisteína, un aminoácido que se forma como producto intermedio en el ciclo de la metionina, se considera un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En dicho ciclo metabólico participan como cofactores cuatro vitaminas del grupo B; la B₂, B₆, B₁₂ y el ácido fólico. Diversos estudios han demostrado que la ingesta con-

junta de estas vitaminas normaliza los niveles de homocisteína⁽³⁶⁾ y, por tanto, habría que realizar una alimentación variada y rica en vegetales de hoja verde.

Cinc

El déficit de cinc produce anorexia, acrodermatitis, retraso del crecimiento, diarrea y aumenta el riesgo de infecciones. A su suplementación se le han atribuido efectos positivos en el crecimiento y desarrollo neuropsicológico y en el crecimiento fetal⁽²⁶⁾ y en la disminución en la duración de los procesos diarreicos. Está indicada su suplementación en prematuros, en niños con diarrea importante, en politraumatizados y quemados y en pacientes con fístulas enterales u ostomías.

Vitaminas

Son sustancias esenciales que aportan los alimentos, aunque algunas pueden sintetizarse si disponemos de sus precursores. Su suplementación sólo está indicada cuando la función gastrointestinal no sea normal y no se pueda corregir su déficit con los alimentos. Es muy importante monitorizar los niveles séricos de vitaminas en las patologías gastroenterológicas pediátricas que incluyen en sus protocolos de actuación el tratamiento preventivo, como sucede en la colestasis hepática grave, el síndrome de intestino corto postquirúrgico, la fibrosis quística, la enfermedad inflamatoria intestinal y en la linfangiectasia intestinal, con el objetivo de detectar y corregir precozmente cualquier deficiencia (Tabla VIII).

OTROS NUTRIENTES

Prebióticos

El primer ejemplo de alimento con efecto prebiótico lo constituye la leche materna, cuyo elevado contenido en oligosacáridos (0,8-1,2 g/100 ml, en la leche humana madura) y la naturaleza de los mismos se considera responsable de la mayor proporción de bifidobacterias que se encuentra en el tracto gastrointestinal de los niños alimentados con leche materna frente a los alimentados con fórmulas infantiles. Este hallazgo se ha correlacionado con un menor riesgo de sufrir infecciones gastrointestinales, por lo que se consideran beneficiosos para prevenir diversas enfermedades del colon⁽³⁷⁾.

La eficacia de los prebióticos está ligada a su capacidad de resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el intestino grueso, donde serían utilizados selectivamente por un restringido grupo de microorganismos, fundamentalmente bifidobacterias y lactobacilos. Además de su función de estimulación selectiva de bifidobacterias, se ha demostrado que los prebióticos incrementada la disponibilidad de calcio, magnesio, cinc y hierro cuando se ingieren alimentos que los contienen⁽³⁸⁾.

Como fuentes dietéticas tenemos: el trigo, la cebolla, los espárragos, el tomate, el puerro, la remolacha, la alcachofa, la avena, las legumbres, la manzana.

Probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, ingeridos en cantidades adecuadas, ejercen efectos bene-

TABLA VIII. Cuadros clínicos que cursan con malabsorción de vitaminas.

Cuadros	Vitaminas
Colestasis neonatal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Vitamina B ₂
Enfermedad celiaca, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Vitamina B ₆
Atrofia gástrica, Zollinger-Ellison, defectos de secreción del páncreas exocrino, intestino corto postquirúrgico, enfermedad de Crohn, íleon terminal, fibrosis quística, malabsorción intestinal congénita. Ausencia o mal función del factor intrínseco.	Vitamina B ₁₂
Colestasis hepática, atresia de vías biliares extrahepática, síndrome de Alagille, linfangiectasia intestinal, fibrosis quística, trasplante hepático.	Vitamina E
Colestasis hepática, atresia de vías biliares extrahepática, síndrome de Alagille, linfangiectasia intestinal, fibrosis quística, déficit familiar de vitamina D, síndrome de Shwachman, enfermedad de Crohn.	Vitamina D
Colestasis hepática, atresia de vías biliares intra y extrahepática, linfangiectasia intestinal, fibrosis quística, insuficiencia hepática terminal.	Vitamina A
Síndromes de malabsorción en general.	Vitamina C
Enfermedad celiaca, atrofia de vellosidades, malabsorción congénita de folato, enfermedad de Crohn.	Ácido fólico
Enfermedades colestáticas del hígado, fibrosis quística	Vitamina K

Tabla modificada de: Solar A, García L. Defectos selectivos de absorción intestinal: minerales, elementos traza y vitaminas. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Madrid: Ergon; 2004. p.150-62.

ficiosos para la salud. Las bacterias más comunes relacionadas con la actividad prebiótica son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *Saccharomyces boulardii*. Los efectos específicos que ejercen en el intestino, se ha visto que influyen en la producción de moco del intestino, y reducen la permeabilidad intestinal o incrementan la inmunidad local o sistémica. Se les han atribuido además otros efectos con repercusión positiva sobre el estado de salud: reducción de las enzimas fecales implicadas en la iniciación del cáncer, tratamiento de la diarrea aguda o del viajero, disminución de síntomas de malabsorción de lactosa, prevención del eccema tópico, descenso del colesterol sérico⁽⁴⁰⁾.

Pero, para que estos efectos beneficiosos se produzcan, es necesario que las bacterias se encuentren vivas y viables en los derivados, generalmente, lácteos fermentados (yogur, kefir) y que estos sean capaces de superar las barreras fisio-

lógicas del estómago e intestino delgado. Se comercializan actualmente algunas leches fermentadas en las que, además de las bacterias tradicionales utilizadas para la elaboración del yogur, contienen otras cepas que parecen tener una mayor resistencia al tránsito digestivo. Sin embargo, existe controversia pues estas bacterias presentan diferente capacidad para colonizar el colon, que es específica de la cepa y la especie. Por el momento no hay suficientes estudios acerca de su dosis efectiva y la frecuencia de consumo adecuada a cada caso.

Por otra parte, se puede someter a fermentación láctica a ciertos alimentos vegetales (col, nabo, remolacha roja, pepinillo, soja), siendo el más conocido de todos en nuestro país la col fermentada o chucrut. Su consumo puede ser interesante para equilibrar la flora intestinal, prevenir y tratar el estreñimiento.

CONCLUSIONES

Los requerimientos de nutrientes varían con la edad y el sexo y es imprescindible conocerlos para conseguir un aporte dietético adecuado.

El establecimiento de una dieta saludable evitará el desarrollo de enfermedades relacionadas con la alimentación tanto en el niño como en el adulto.

En caso de enfermedad, las necesidades nutricionales pueden sufrir variaciones importantes por lo que la alimentación de estos niños debe individualizarse, adecuándose lo más posible a su situación clínica.

Para ello será necesario realizar modificaciones en el aporte de energía, macronutrientes y/o micronutrientes.

El seguimiento de estos pacientes en cuanto a la cumplimentación y el resultado del tratamiento dietoterápico es ineludible, más aún en los casos en que se pretenda la rehabilitación nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta J. Ingestas Adecuadas-Ingestas Recomendadas. Editor: Aranceta J. Nutrición Comunitaria. Pamplona:Universidad de Navarra; 1999. p.183-96.
2. Moreno JM, Oliveros L, Pedrón C. Desnutrición hospitalaria en niños. Acta Pediatr Esp. 2005; 63: 63-9.
3. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Consequences of disease-related malnutrition. En: Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment, ed. Wallingford: CABI International; 2003. p.113-55.
4. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. J Pediatr. 2000; 137: 374-80.
5. Martínez-Costa C, Pedrón C. Valoración del estado nutricional. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP; 2002.
6. Pirámide NAOS. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2007. Documento descargable en: <http://www.aesan.msc.es/aesa/web/AESA.jsp>.
7. La alimentación de tus niños. Nutrición saludable de la infancia a la adolescencia. Agencia Española de Seguridad Alimen-

- taria (AESAN). Ministerio de Sanidad y Consumo. Documento descargable en: www.aesan.msc.es/aesa/web.
8. Duggan C. Failure to thrive: malnutrition in the pediatric outpatient setting. En: *Nutrition in Pediatrics*. 2nd edition. Walker WA, Watkins JB (eds). Hamilton: BC Decker; 1997. p. 705-15.
 9. Davis A, Baker S. The use of modular nutrients in Pediatrics. *J Parent Ent Nutr*. 1996; 20: 228-36.
 10. Real Decreto 72/1998 de 23 enero 1998 por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y preparados de continuación. (Ref 98/2417.) Madrid. BOE 30 de 04-02-1998. p.3772-80.
 11. Real Decreto 500/2004 de 1 abril 2004 por el que se modifica el Real Decreto 72/1998 de 23 de enero por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y preparados de continuación. (Ref 04/5924.) Madrid. BOE 80 de 02-04-2004. p.14050-1.
 12. Moreno Villares JM. Fórmulas para lactantes sanos. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 147-50.
 13. Lucas A, Bishop NJ, King FJ, Cole TJ. Randomised trial of nutrition for preterm infants after discharge. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 324-27.
 14. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Stephenson T, MacFadyen UM, et al. Catch-up growth in small-for-gestational-age infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 516-23.
 15. Fein SB, Falci CD. Infant formula preparation, handling, and related practices in the United States. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99: 1234-40.
 16. Trumbo P, Schlicker S, Yates A, Poos M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). *Journal of The American Dietetic Association* 2002; 102: 1261-630. Documento completo disponible en http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10490&page=R1
 17. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(1):1-5.
 18. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 584-99.
 19. Rodríguez MF, Sánchez F. Intolerancia a hidratos de carbono. En: *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Madrid: Ergon; 2004. p.163-75.
 20. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. En: *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. 2ª edición Madrid: Drug Farma SL; 2007. p. 87-110.
 21. Playne M, Bennett LE, Smithers GW. Functional dairy foods and ingredients. *Aust J Dairy Technol*. 2003; 58: 242-64.
 22. Gómez López L, Pedrón Giner C. Patología digestiva infantil. En: A. García de Lorenzo, coordinador. *La fibra en la alimentación*. Barcelona: Edikamed SL; 2006.
 23. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. 1995; 96: 985-8.
 24. Barrio R. Actualización en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr Contin*. 2003; 1(1): 21-6.
 25. Pollock C, Voss D, Hodson E, Crompton C; Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 Suppl 5: S177-230.
 26. Vernon DR, Hill GL. The relationship between tissue loss and function: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998; 1:5-8.
 27. Fürst P. Los aminoácidos condicionalmente indispensables en la nutrición enteral (glutamina, cisteína, tirosina, arginina, ornitina y taurina) y las bases conceptuales del uso de dipéptidos. En: *Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program Volume 3*; 2000. p. 30-3.
 28. Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 789-808.
 29. Neu J. Glutamine supplements in premature infants: why and how. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(5): 533-5.
 30. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998; 101: 242-9.
 31. Moreno JM, Oliveros L, Torres R, Luna C, Martínez-Gimeno A, García-Hernández G. ¿Cómo crecen los lactantes diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca? *An Pediatr*. 2006; 64: 244-7.
 32. Peña L, Sanjurjo P. Alteraciones de la b-oxidación y del sistema de la carnitina. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª edición Madrid: Ergon; 2006. p. 407-28.
 33. Martínez M, Vazquez E, García-Silva MT, Manzanares J, Bertrán JM, Castelló F. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalizad peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(suppl): 376S-85S.
 34. Mataix J, Gil A. Libro blanco de los omega-3. Instituto omega 3. Madrid: Puleva Food; 2005.
 35. Suárez L, Fuentes D. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ed. Madrid: Ergon; 2004. p.178-91.
 36. Hathcock JN. Vitamins and minerals: Efficacy and safety. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66: 427-37.
 37. Marcos A, González M, Gómez S, Nova E, Ramos E. Alimentos funcionales. En: A. Gil, ed. *Tratado de Nutrición Clínica*. Tomo II. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 543-70.
 38. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr*. 2002; 87: S293-6.
 39. Moore N, Chao C, Yang LP, Storm H, Oliva-Hemker M, Saavedra JM. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr*. 2003; 90: 581-7.
 40. Peña L. Probióticos: situación actual y líneas de investigación. En: *Probióticos en nutrición infantil*. Monografías Anales de Pediatría; 2006. p. 30-41.

Manejo de los pacientes quirúrgicos. Ostomías

R.A. Lama More, A.B. Moráis López, D. Peláez Mata

Los pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal (TGI) que requieren tratamiento quirúrgico presentan, con frecuencia, algún grado de afectación del estado nutricional. La malnutrición en este tipo de pacientes aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas; por ello, es recomendable la realización de un adecuado soporte nutricional que, si es posible, debe empezar en la fase prequirúrgica. En algunos pacientes, el soporte preoperatorio no es posible porque la indicación quirúrgica es urgente y no permite la valoración previa.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DEL TGI

Los diferentes tramos del TGI tienen características de motilidad, inmunidad, secreción y absorción específicas. Por lo tanto, al valorar un tratamiento quirúrgico es obligado tener en cuenta el tramo del TGI sobre el que tendrá lugar (Tabla I).

Motilidad

La actividad motriz del tracto gastrointestinal es una actividad compleja e integrada de la musculatura. La regulación de cada segmento intestinal debe ser dinámica, integrada y bien coordinada. Es regulada por el sistema nervioso intrínseco y el extrínseco del tracto gastrointestinal y por el sistema endocrino y el paracrino de la pared intestinal. Sin una correcta actividad motriz del tracto gastrointestinal, la actividad absorbente y la digestiva no se realizarían óptimamente, ya que no habría una adecuada propulsión del contenido intestinal y mezcla del mismo con las secreciones digestivas. Finalmente, gracias a esta actividad motriz, se preparan los residuos no absorbidos para ser excretados por las heces.

El tracto es el sistema donde se inicia el proceso nutricional y, desde el punto de vista motor, dicho proceso comienza con la ingesta de los nutrientes. En el neonato, el alimento es introducido en la boca a través de la succión⁽¹⁾ para ser posteriormente deglutido. A medida que aumenta la edad del niño, se iniciará la masticación y la deglución de alimentos sólidos masticados.

Durante la *deglución*, el músculo faríngeo distal se relaja para recibir el bolo y el esfínter esofágico superior se abre para facilitar su paso al esófago⁽²⁾.

Tras la deglución, el alimento pasa al esófago y se inicia la *peristalsis primaria*. Cuando la onda llega al esfínter esofágico inferior (EEI), éste se relaja para permitir que el alimento entre al estómago. La *peristalsis secundaria*⁽³⁾ no requiere una deglución previa. Es conocido que la presión del EEI puede verse afectada por la presencia de algunos alimentos, tales como las grasas, que disminuyen la presión del esfínter⁽⁴⁾.

El estómago actúa como reservorio de los alimentos recibidos del esófago, esta función la realiza mediante una relajación receptiva mediada por fibras vagales inhibitorias, relajándose el fundus y el cuerpo gástrico superior tras la apertura del EEI. En el estómago distal se inicia la digestión, realizándose la mezcla del alimento con las secreciones gástricas, pequeñas cantidades de alimento pasan al intestino delgado.

El duodeno tiene una limitada capacidad para recibir volúmenes de contenido gástrico en cada periodo de tiempo. Por tanto, el píloro debe servir de contenedor para evitar el vaciamiento de un volumen excesivo. El intestino delgado es capaz de segregar una serie de hormonas gastrointestinales que inhiben el vaciamiento gástrico. Asimismo, algunos alimentos, como la grasa, los péptidos y los oligosacáridos inhiben el vaciamiento gástrico a través de una vía neurógena de regulación⁽⁵⁾. Tras el vaciamiento gástrico, el alimento pasa al intestino delgado. La mezcla se realiza mediante *contracciones segmentarias múltiples* y el tránsito mediante las *ondas de propulsión*, que son mucho menos frecuentes que las segmentarias.

En las fases de ayuno se observa una actividad propulsiva caracterizada eléctricamente por el *complejo motor migratorio* (CMM) que va desde estómago hasta el íleon⁽⁶⁾. Varias hormonas están implicadas en la regulación de este CMM, tales como la motilina, somatostatina, péptido glucagón-like (GLP-1), péptido YY, neurotensina⁽⁷⁾ etc. Tanto en duodeno como en yeyuno se ha demostrado la presencia de células productoras de ghrelina, que no se han observado en íleon ni en colon. Casi todas las células que contienen ghrelina contienen además motilina, pareciendo estar coordinadas las funciones de ambos péptidos. En caso de resección de estos tramos la motilidad se verá muy alterada. El CMM tiene como función el aclaramiento del contenido intestinal durante las fases de ayuno y es interrumpido inmediatamente tras la ingesta de alimento.

Los nutrientes no absorbidos que llegan al íleon frenan el vaciamiento gástrico (*ileal break*)⁽⁷⁾. Al final del íleon, el

TABLA I. Funciones del tracto gastrointestinal.

Motilidad	Succión, masticación, deglución, tránsito (CMM). Actividad muscular regulada endocrino y neurológicamente
Inmunológica	GALT, linfocitos intraepiteliales, células plasmáticas
Digestión y absorción	Intraluminal y parietal Absorción de macro y micronutrientes en ID y de agua y electrolitos en colon
Secreción	Hidroelectrolítica, hormonas, péptidos y enzimas.

CMM: complejo motor migratorio. GALT: tejido linfático asociado al tracto gastrointestinal.

contenido luminal encuentra la válvula ileocecal, que funciona como un muro de contención reteniendo el contenido para favorecer el final de la absorción ileal. La válvula ileocecal, además, evita el paso de contenido bacteriano del colon a tramos del intestino delgado.

El contenido intestinal no digerido ni absorbido en el intestino delgado, junto con agua y electrolitos, pasa al colon, donde se reducirá el volumen del quimo hasta quedar de 100 a 200 g de materia fecal para su excreción. Por ello, los movimientos del colon son lentos⁽⁸⁾. La actividad motriz más importante del colon es la motilidad segmentaria. A partir del tercio medio del colon transversal se producen las ondas retroperistálticas que, junto con las segmentarias (que son peristálticas), favorecen la reabsorción hidroelectrolítica del contenido del colon. Tres o cuatro veces al día tienen lugar los movimientos masa del colon, especialmente en los periodos postprandiales, que movilizan el contenido del colon en bloque. Finalmente, el contenido fecal llega al recto, que sirve de reservorio de las heces y cuya motilidad sirve expresamente para expulsarlas.

Cuando el volumen del contenido excede la capacidad del recto, la presión en la pared estimula los receptores y se produce la sensación de necesidad de evacuación. El esfínter anal interno se relaja, el individuo aumenta la presión abdominal, relaja el esfínter anal externo y tiene lugar la defecación.

Función inmunológica

El TGI cuenta con un sistema inmune⁽⁹⁾ que tiene dos funciones principales. En primer lugar, la formación de anticuerpos para controlar la entrada de sustancias o gérmenes potencialmente peligrosos. Pero también tiene como objetivo evitar la hiperrespuesta (hipersensibilidad) hacia antígenos que no son peligrosos, desarrollando los fenómenos de tolerancia oral, por ejemplo, frente a antígenos dietéticos y evitando la autoinmunidad^(10,11).

El sistema inmune del TGI está constituido por el tejido linfóide asociado al intestino, los linfocitos intraepiteliales y los constituyentes inmunológicos de la lámina propia. El *tejido linfóide asociado al intestino* (GALT) está constituido por

las placas de Peyer, el apéndice y los folículos linfoides solitarios. Contienen linfocitos T, predominando los CD4+ seguidos por los CD4/CD8. También contienen otros tipos celulares, como las células dendríticas, presentadoras de antígenos. Los folículos linfoides están recubiertos de una capa epitelial donde enterocitos especializados (células M) facilitan la entrada de antígenos, vivos o no, desde la luz intestinal.

Los *linfocitos intraepiteliales* (LIE) son de tipo T, la mayoría CD8+, supresores/citotóxicos. Les siguen en frecuencia los linfocitos T *helper* (Th o linfocitos de ayuda), CD4+, y sólo una pequeña fracción son células CD4-/CD8-, con posible función NK.

Por último, se encuentran los *constituyentes inmunológicos de la lámina propia*: a nivel de la lámina propia predominan las células plasmáticas (formadoras de anticuerpos), pero también hay una pequeña cantidad de linfocitos B y T (especialmente, CD4+), células mononucleares, mastocitos, polimorfonucleares y fibroblastos.

Función secretora

A lo largo del tracto gastrointestinal tiene lugar la producción de diferentes tipos de secreción, que tienen como función fundamental la digestión de los nutrientes para ser absorbidos posteriormente. Las características de la secreción son diferentes en función del tramo del tracto en el que se produzcan.

La *saliva* tiene un contenido importante en *ptialina* o *amilasa*, su producción compensa la situación de hipoamilasemia de origen pancreático propia de las primeras fases de la vida. Lo mismo ocurre en el caso de la *lipasa*; el contenido salival de esta enzima compensa la escasa producción pancreática inicial, facilitando la digestión de los triglicéridos en el periodo neonatal⁽¹²⁾. Cuando es preciso instaurar una alimentación enteral, se desaprovechan las ventajas digestivas de esta secreción salival.

Los distintos componentes de la secreción gástrica (clorhídrico y pepsina) van produciéndose en cantidades progresivamente crecientes desde el nacimiento⁽¹³⁾, de manera que no se alcanzan los niveles del adulto hasta los dos años de edad aproximadamente, esta situación de hipocidez favorece el paso tanto de gérmenes patógenos como de flora saprófita. La actividad de la *pepsina* se encuentra asimismo disminuida por la hipocidez⁽¹³⁾. Esta situación da lugar a una insuficiente proteólisis gástrica, lo que permite en el lactante la conservación intacta de los componentes proteicos funcionalmente activos de la leche materna. La secreción de *gastrina* es alta desde el nacimiento y tiene un efecto trófico demostrado sobre la mucosa del tracto, facilitando la maduración de las funciones digestivo-absortivas. En situaciones de ayuno, por el contrario, la producción de gastrina disminuye drásticamente, pudiendo tener consecuencias madurativas⁽¹³⁾; de ahí la gran importancia que tiene el mantenimiento de una nutrición enteral mínima incluso en niños en situación de fracaso intestinal o postquirúrgica. La secreción de *factor intrínseco* alcanza de manera progresiva los niveles del adulto a los tres meses. Al nacimiento se encuentra asimismo

aumentada la actividad de la *lipasa gástrica*, optimizando la digestión de los triglicéridos hasta la maduración de la secreción pancreática⁽¹²⁾.

La secreción pancreática tiene tres componentes fundamentales, para la hidrólisis proteica, lipídica y de carbohidratos. La proteólisis intraluminal se encuentra muy limitada en el neonato, normalizándose la actividad de la *tripsina* al mes de vida⁽¹⁴⁾ y más tardíamente la de *quimiotripsina* y *carboxipeptidasa B*. La secreción de *lipasa* y *colipasa* alcanza los niveles del adulto a los dos años de edad, por lo que, en el lactante, resulta muy importante para la digestión de las grasas la actividad compensadora de las lipasas lingual y gástrica y la lipasa contenida en la leche materna. Con respecto a la *amilasa*, esta enzima no comienza a producirse hasta el 4º mes de vida, alcanzando los niveles del adulto hacia los dos años. Por otro lado, su tasa de síntesis puede ser inducida por las características de la dieta, de manera que la ingestión de almidón es capaz de aumentarla. La presencia de amilasa salival y las oligopeptidasas del borde en cepillo facilitan, de forma compensatoria, la digestión de polisacáridos incluso en niños prematuros.

La *secreción biliar* está desarrollada en el momento del nacimiento, de manera que el neonato a término es capaz de sintetizar y excretar sales biliares a la luz intestinal. Sin embargo, la absorción activa de las mismas a nivel ileal se encuentra limitada de forma importante, lo que condiciona una disminución del *pool* total de sales biliares. Esta circunstancia limita la capacidad de solubilización de las grasas, disminuyendo la concentración micelar crítica, factor limitante de la absorción de grasas. Por otro lado, la utilización de taurina por el sistema nervioso hace que los ácidos tauroconjugados se encuentren disminuidos con respecto a los glicinconjugados, lo que supone un factor de riesgo adicional de colestasis.

Las secreciones digestivas no son las únicas encargadas de la digestión de los principios inmediatos, ya que ésta continúa o se complementa en la pared luminal. Por un lado, la *enterocinasa* se encarga de la activación del tripsinógeno a tripsina. Por otro, las *disacaridasas* y *peptidasas* del borde apical del enterocito concluyen el proceso de hidrólisis de carbohidratos y proteínas, respectivamente. Dentro de las primeras, la maduración más tardía corresponde al complejo, -galactosidasa, del que la *lactasa* es la enzima de mayor importancia en el lactante. La actividad de las peptidasas también se encuentra bien desarrollada en el neonato.

Función absorptiva

Para llevar a cabo esta función, los principios inmediatos llegan a la mucosa intestinal en sus formas más elementales.

La absorción de los monosacáridos (glucosa y galactosa) tiene lugar por medio de transportadores específicos acoplados a una bomba de sodio. La fructosa tiene un mecanismo de absorción diferente.

Los aminoácidos son absorbidos mediante transportadores del borde en cepillo, que se encuentran bien desarrollados ya al nacimiento. Además, la mucosa intestinal es capaz

de absorber macromoléculas mediante picnocitosis, lo que resulta de interés en la época de inmadurez de la proteólisis gástrica y de la pancreática⁽¹²⁾.

Los mecanismos de absorción de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos procedentes de las micelas intraluminales se encuentran bien desarrollados al nacimiento, lo mismo que la capacidad de formación de quilomicrones.

Con respecto al agua y los electrolitos, en su absorción juega un papel protagonista el sodio. Por un mecanismo ligado a ATPasa, el sodio y la glucosa se acoplan para pasar de la luz intestinal al interior del enterocito. De esta manera, se mantiene un gradiente de sodio que permite que la absorción desde la luz intestinal continúe. Un proceso similar se lleva a cabo con transportadores específicos para aminoácidos y sodio. En este proceso, el cloro se acopla y es absorbido pasivamente, al igual que el agua. La absorción electrolítica también puede llevarse a cabo mediante sistemas de doble intercambio Na^+/H^+ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. El agua, además, puede pasar a través de los espacios intercelulares (*tight junctions*) en ambos sentidos, en función de cambios de osmolaridad. En un segundo paso, el sodio pasa al medio interno por el sistema de la bomba de sodio y el cloro sale pasivamente hacia la luz intestinal por el polo apical.

ETIOLOGÍA DE LA MALNUTRICIÓN EN EL ENFERMO QUIRÚRGICO

El niño que debe ser sometido a tratamiento quirúrgico del tracto gastrointestinal tiene alto riesgo de malnutrición. En ocasiones, no es capaz de ingerir la cantidad de alimento necesario para cubrir los requerimientos energético-proteicos, que en la edad pediátrica son elevados, o bien porque la absorción de los nutrientes está afectada. En ocasiones, además, la utilización metabólica de los nutrientes también está alterada. Tras la intervención quirúrgica los problemas aumentarán en relación con el tipo de tratamiento quirúrgico o con la presencia o no de complicaciones. En caso de resección quirúrgica de algún tramo intestinal se añadirá además el déficit funcional específico en cuanto a motilidad, secreción, absorción y componente inmunológico del tramo resecado.

Ingesta insuficiente

Se afecta al inicio del proceso nutricional. De las múltiples causas que impiden una ingesta óptima y que requieren tratamiento quirúrgico podemos encontrar:

- Anomalías congénitas, apartado importante en el paciente pediátrico: síndrome de Pierre-Robin, fisura palatina, hemangiomas graves faciales o laríngeos, atresia esofágica, fístulas tráqueo-esofágicas, etc.
- Traumatismos de cabeza y cuello.
- Tumores en cabeza y cuello.

Incapacidad para reunir los nutrientes necesarios para mantener un adecuado crecimiento y estado nutricional

Por presentar unas pérdidas añadidas o por alteración en la utilización metabólica de los nutrientes.

- En situaciones de enfermedad crónica, que frecuentemente conllevan cierto grado de anorexia: enfermedad crónica hepática, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, fibrosis quística, etc.
- En los pacientes con tumoraciones abdominales, la malnutrición es una complicación frecuente secundaria a la anorexia causada por la presencia de citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF). Además de la anorexia, en ocasiones estos tumores pueden ocasionar cuadros de obstrucción mecánica.

Alteración del tránsito, la absorción y/o metabolismo de los nutrientes

En cuadros tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal, pseudoobstrucción intestinal crónica⁽¹⁵⁾, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, enfermedad hepática crónica, pancreatitis, etc.

SOPORTE NUTRICIONAL

La patología quirúrgica puede comprometer la fisiología del TGI alterando la ingesta y biodisponibilidad de los nutrientes. Por este motivo, en todas las situaciones en que sea posible resulta necesario programar un soporte nutricional especializado.

Cuando la patología de base afecta a la ingesta de nutrientes, es necesaria la instauración de ostomías de alimentación. Se trata de gastrostomías o yeyunostomías (Fig. 1), instauradas mediante técnica endoscópica, radiológica o quirúrgica según la experiencia del equipo o la enfermedad de base.

Cuando la afectación impide un tránsito normal por el tracto gastrointestinal, puede ser necesaria la instauración de ostomías de descarga, que permiten la estabilidad del intestino remanente y una mejor biodisponibilidad de los nutrientes. Teniendo en cuenta las características funcionales de los diferentes tramos intestinales, el soporte nutricional dependerá de la localización de la afectación del TGI.

Una ostomía es una comunicación artificial de una víscera hueca al exterior, habitualmente a través de la pared abdominal, realizada mediante una intervención quirúrgica. La construcción de un estoma es un acto quirúrgico técnicamente sencillo, condicionado por factores locales o generales (infección, prematuridad, estado nutricional, etc.) que pueden provocar complicaciones, entre las que destacan:

- Inmediatas: necrosis, hemorragia, dehiscencia.
- Tardías: obstrucción, estenosis, perforación, prolapso, retracción, fistulización, dermatitis periestomal.

La realización de una ostomía tiene como consecuencias alteraciones biológicas (higiénicas, dietéticas, pérdida de control de esfínteres), psicológicas (afectación de la imagen del cuerpo, autoestima) y sociales (dificultad en la integración y reinserción) que dificultan la vida normal. Los niños portadores de una ostomía pueden participar en las diferentes actividades familiares, escolares y con sus amigos, siendo necesario promover la integración social para un adecuado desarrollo físico, mental y social.

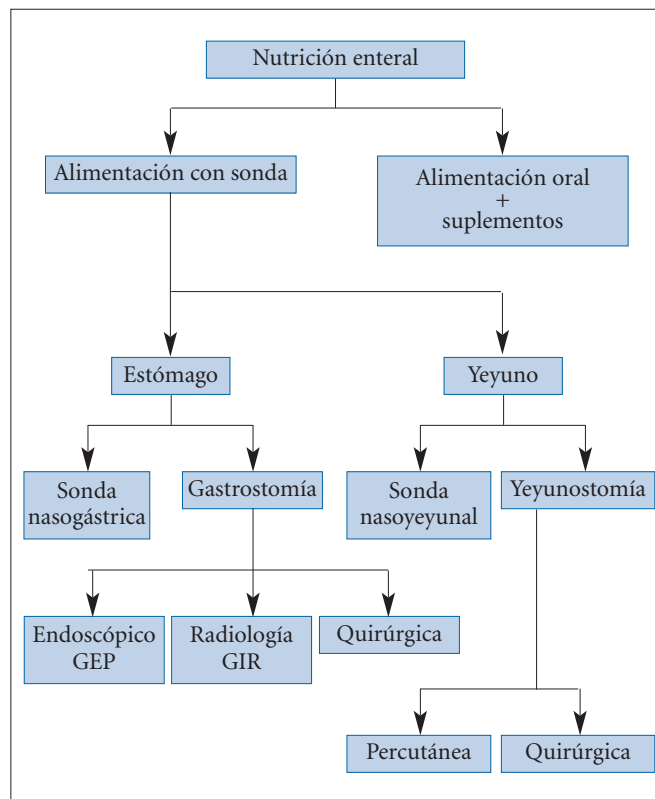


FIGURA 1. Vías para la nutrición enteral.

Ostomías de alimentación

Cuando la enfermedad del TGI condiciona una afectación de la ingesta, el objetivo del soporte nutricional debe ser tratar de cubrir los requerimientos, utilizando el TGI y eludiendo la zona afectada. En estas situaciones se utilizan las *ostomías de alimentación* (gastrostomías o yeyunostomías). Se realizan para instaurar una alimentación enteral en un tipo de pacientes en los que, por lo general, el TGI es funcionalmente sano. La ostomía se realiza para la alimentación a largo plazo, no para descarga (este tipo de ostomías no son el objeto de este capítulo, en el que se pretende disertar acerca de las características del soporte nutricional del paciente que requiera la instauración de ostomías por patología del TGI):

- En caso de anomalías congénitas graves que afectan a boca y faringe, es necesario instaurar una nutrición enteral. Se trata de pacientes de alto riesgo de malnutrición por la edad y la dificultad en el aporte de nutrientes. Si es posible mantener la alimentación oral, ésta debe estar monitorizada por las dificultades para lograr una ingesta adecuada.

Cuando se trata de una *fisura palatina*, es necesario diferir la corrección quirúrgica hasta que el paciente ha alcanzado un cierto nivel de crecimiento facial. Durante esta época se debe evitar el deterioro nutricional, que es posible por las dificultades físicas para la ingesta. Dependiendo del tipo de patología podrá utilizarse una sonda nasogástrica (SNG) o una gastrostomía, dependiendo del programa quirúrgico

previsto. Cuando se trata de una hendidura palatina, no es adecuado instaurar una SNG por las dificultades técnicas que entrañan su colocación y mantenimiento. Por otro lado, en estos pacientes es necesario mantener la deglución para favorecer el desarrollo del paladar blando, con lo que se favorece su reconstrucción posterior.

La fórmula a elegir y el método de alimentación dependerán del estado nutricional en el momento de la valoración. Si la malnutrición es grave, igual que haríamos en un niño sin malformaciones, se utilizará una fórmula hidrolizada y se valorará la instauración de una nutrición enteral continua durante la noche y fraccionada durante el día. Si el estado nutricional es normal o levemente disminuido, utilizaremos una fórmula estándar administrada en tomas fraccionadas, semejante a las tomas que haría un niño sano de la misma edad.

- Hemangiomas graves faciales: si dificultan la ingesta, puede ser necesaria la administración de los nutrientes por SNG. El seguimiento nutricional debe ser estrecho para evitar la malnutrición.
- Hemangiomas faríngeos: si la ingesta no es adecuada posiblemente sea necesario valorar la instauración de una gastrostomía, que en este caso puede realizarse mediante técnica endoscópica percutánea.
- Fístula tráqueo-esofágica y atresia de esófago: tras el diagnóstico, la prioridad es mantener la vía aérea libre, con aspiración continua de secreciones y, si es necesario, intubación endotraqueal. Se debe evitar la broncoaspiración y el paso del contenido gástrico a la vía respiratoria, si hubiera fístula inferior. Actualmente, un alto porcentaje de pacientes pueden beneficiarse de una anastomosis primaria y precoz. En este caso, el soporte nutricional se realiza mediante una gastrostomía quirúrgica según técnica de Stamm. Es necesario mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado hasta que pueda ser iniciada la alimentación enteral por la gastrostomía. A partir del 5º día postoperatorio son permitidas pequeñas ingestas, aunque el soporte nutricional se realiza fundamentalmente por la gastrostomía. Es preciso mantener un buen estado nutricional para que la gastrostomía pueda ser retirada cuando sea permitida la utilización óptima del esófago. La retirada de la gastrostomía debe ser realizada con la garantía de que la ingesta oral es adecuada y el estado nutricional, óptimo.

Cuando la separación de las bolsas superior e inferior es amplia y no es posible la anastomosis primaria, se requiere la realización de una esofagostomía cervical. En estos casos es necesaria nuevamente la instauración de una gastrostomía quirúrgica para realizar el soporte nutricional del paciente, utilizando la vía enteral. La anastomosis queda diferida con la intención de suplir al esófago con el propio estómago o con un implante de colon. Esta intervención se realiza entre los 3 y 12 meses de edad.

Ostomías de descarga

Cuando la patología condiciona alteraciones en la eficacia del tránsito del contenido intestinal, es necesaria la ins-

tauración de *ostomías de descarga o de eliminación*. Son ostomías realizadas para permitir el vaciado de un tramo intestinal que no puede continuar porque un tránsito ineficaz ha producido disfunciones en el tramo que pretendemos descargar. En ocasiones, es necesario realizar una resección intestinal y no es posible establecer la continuidad del asa ostomizada. Durante la edad pediátrica, este tipo de ostomías son, en general, temporales.

Existen diversas anomalías congénitas que pueden afectar a los diferentes tramos del tracto intestinal y que condicionan tratamiento quirúrgico, con la posibilidad de instauración de ostomías de descarga:

- Atresia o estenosis intestinal que implica la obstrucción total o parcial de la luz del intestino. Excluyendo las malformaciones anorrectales, este tipo de anomalías supone un tercio de todos los casos de obstrucción intestinal neonatal.

En estas situaciones, el tratamiento incluye la estabilización hidroelectrolítica del paciente y el soporte respiratorio neonatal. El tratamiento quirúrgico debe ser precoz para evitar complicaciones metabólicas. El tratamiento quirúrgico a menudo conlleva la realización de una duodeno-duodenostomía o duodeno-yeyunostomía. En general, se realiza una anastomosis primaria, aunque en el caso de la atresia de colon es más frecuente la realización de colostomías transitorias, para realizar la anastomosis en un segundo tiempo.

- Defectos de la pared abdominal. Según su localización, pueden clasificarse en umbilicales y extraumbilicales. Los defectos umbilicales incluyen la hernia umbilical congénita, la hernia de cordón y el onfalocele. La hernia de cordón y el onfalocele son evidentes en el neonato como defectos umbilicales cubiertos por una membrana peritoneal. En el onfalocele, el saco peritoneal puede contener un asa intestinal o cualquier otra víscera abdominal; suele asociarse con malformaciones extradiagénicas.

Los defectos extraumbilicales, llamados gastrosquisis⁽¹⁶⁾, se localizan a la derecha del cordón y suelen estar separados del ombligo por un puente de piel. No tienen saco peritoneal y no contienen vísceras sólidas herniadas. La masa intestinal está cubierta por una membrana fina muy adherida, que favorece la volvulación.

En todos los casos, la reparación de la pared se realiza mediante diferentes técnicas según el tamaño del defecto y la masa herniada. En caso de que la reparación no pueda realizarse en un solo tiempo, existe el riesgo de malfunción intestinal, es decir, de alteración en la biodisponibilidad de los nutrientes. Durante este tiempo, puede resultar necesario recurrir a soporte nutricional por vía parenteral⁽¹⁷⁾ aunque puede conseguirse un soporte nutricional enteral a las dos semanas de la reparación.

El fracaso intestinal secundario a largo plazo suele ocurrir en las gastrosquisis y es más frecuente cuando las asas herniadas se colocan en una bolsa de silástico que cuando el cierre se realiza en primera intención. En las bolsas de silástico se han encontrado vólvulos, necrosis intestinales y fístulas. En caso de fracaso intestinal prolongado,

es necesaria la instauración de nutrición parenteral domiciliaria. Esta modalidad debe ser indicada y mantenida por un equipo profesional experto ya que, teniendo en cuenta la patología de base y la edad del paciente, existe riesgo de colestasis y cirrosis asociadas a la hiperalimentación parenteral, por lo que los aportes y la evolución nutricional deben ser estrechamente ajustados y monitorizados. En estas situaciones es necesario mantener un aporte enteral mínimo para poder ciclar la administración de la fórmula de nutrición parenteral.

- Alteraciones de la motilidad intestinal que condicionan un fracaso intestinal. Pueden ser de etiología neurológica, muscular o endocrinológica. El paradigma es la pseudoobstrucción intestinal crónica. Se trata de un cuadro de etiología múltiple que cursa con episodios pseudoclusivos y malabsorción⁽¹⁵⁾ secundarios a una alteración en el tránsito del contenido intestinal. En ocasiones, los cuadros son de adinamia generalizada o amplia y requieren tratamiento quirúrgico para la instauración de ostomías de descarga, por lo general permanentes. En estos casos la alimentación oral es, en general, bien tolerada y se debe tener en cuenta el aporte de nutrientes, intentando evitar los alimentos que aumenten excesivamente el volumen del contenido intestinal. Deben indicarse dietas pobres en fibra y azúcares, así como las comidas copiosas. La familia debe ser entrenada para reconocer las pérdidas acumuladas en la luz intestinal y que pueden condicionar desequilibrios en el metabolismo hidroelectrolítico que pasen desapercibidos. La consecuencia de estos trastornos es un estado de deshidratación crónica que puede ser causa de alteraciones en la función renal y de dificultades para mantener una buena utilización metabólica de los nutrientes. Para conocer de modo cercano el estado de hidratación del paciente, se debe enseñar a la familia el control del volumen de diuresis y de las características de la orina; una orina densa y de aspecto concentrado puede reflejar un estado de deshidratación. En caso de que la alteración de la motilidad dé lugar a una situación de fracaso intestinal, será preciso un soporte nutricional por vía parenteral prolongado o domiciliario.
- Síndrome de intestino corto: se define como un fracaso intestinal secundario a una resección intestinal masiva. En la etiología de este síndrome se encuentran todas las patologías congénitas o adquiridas susceptibles de resección intestinal. Cuando dicha resección es muy extensa, el intestino remanente no es suficiente para mantener la vida de modo autónomo; en algunas ocasiones, este mantenimiento tampoco es posible por la mala calidad funcional del segmento remanente. En el momento actual se desarrollan estrategias para reducir la incidencia de fracaso intestinal, disminuir el coste del trasplante intestinal y desarrollar terapéuticas que eludan el trasplante. Para cumplir estos objetivos resulta imprescindible la formación de cuadros profesionales expertos en todas las fases de rehabilitación nutricional, incluyendo además el tratamiento médico necesario y el desarrollo de la ciru-

gía de trasplante intestinal y de terapéuticas quirúrgicas distintas del trasplante.

El soporte nutricional especializado es tan importante en este grupo de pacientes que, antes del desarrollo de la nutrición parenteral, fallecían en días o semanas tras una resección masiva. El tratamiento nutricional del síndrome de intestino corto está incluido en el tratamiento del fracaso intestinal. El manejo de estos pacientes ha sido motivo de otro capítulo de este tratado; sin embargo, se debe hacer hincapié en las características del soporte nutricional. Estos pacientes requieren la instauración de ostomías (duodeno, yeyuno o ileostomías) porque no es posible establecer la continuidad del asa ostomizada. Según sea la localización de la misma, la pérdida de electrolitos será diferente.

Ileostomía

El contenido ileal es líquido y de una composición química irritante que puede dañar la piel. Se realizan en casos de perforación ileal (peritonitis meconial, ileo meconial complicado) o como derivación transitoria en enfermedades que afectan a todo el colon (enfermedad de Hirschsprung⁽¹⁷⁾ de segmento largo, displasia neuronal intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal).

Yeyunostomía

El efluente es líquido, más irritante y abundante que en las ileostomías. Son excepcionales, y se llevan a cabo como tratamiento quirúrgico de perforaciones intestinales altas en un entorno abdominal contaminado (enterocolitis en el recién nacido, vólvulo intestinal).

Colostomía

Genera heces de aspecto sólido o pastoso según su localización más distal o proximal. Pueden ser terminales o de doble cabo. Se llevan a cabo para derivar temporalmente la materia fecal en enfermedades obstructivas de colon y recto, como la enfermedad de Hirschsprung⁽¹⁷⁾ y las malformaciones anorrectales, o en perforaciones del colon de cualquier origen. En las malformaciones anorrectales se realiza habitualmente una colostomía de cabos separados que, además de resolver la obstrucción intestinal, evita el paso de materia fecal a la vía urinaria.

La evolución de los pacientes ostomizados a largo plazo depende, no sólo del nivel de la ostomía, sino de la longitud remanente de intestino distal, ya que la capacidad de absorción de nutrientes va a depender de la extensión y localización del intestino reseado. La importante capacidad de reserva del intestino delgado hace que resecciones de más del 50% de su longitud no provoquen trastornos malabsortivos graves. En los casos en los que se asocia la resección de un segmento intestinal, la posibilidad de conservar la válvula ileocecal es importante, ya que frena la motilidad intestinal e impide el sobrecrecimiento bacteriano desde el colon al intestino delgado.

La realización de una ostomía requiere unos cuidados pre y postoperatorios propios del paciente sometido a cirugía

mayor, junto con unos cuidados específicos relacionados con el estoma.

La ubicación del estoma es muy importante para evitar complicaciones, procurar buena calidad de vida del paciente y minimizar su dependencia en el manejo del estoma. Teóricamente hay que situarlo en una zona plana del abdomen, evitando pliegues cutáneos para facilitar la adaptación de los dispositivos, pero en pediatría y especialmente en neonatología disponemos de poca superficie abdominal, ya que el recién nacido puede ser muy pequeño, suele tener aún el cordón umbilical y tiene además la cicatriz de la laparotomía.

Durante el postoperatorio, el asa abocada suele estar edematosa durante las primeras horas, y debemos valorar el color, tamaño y sangrado del asa intestinal. Es recomendable utilizar una bolsa colectora precozmente para recoger el efluente, manteniendo la integridad de la piel periestomal y permitiendo la visualización del estoma para facilitar la detección y valoración de complicaciones.

Para la realización del soporte nutricional en estos pacientes debemos valorar:

- Las características de composición corporal (peso, talla, compartimentos), para cuantificar los requerimientos de recuperación nutricional.
- Cuantificar el gasto energético basal: que en ocasiones está aumentado en relación a la enfermedad de base o tras la intervención quirúrgica, en el postoperatorio inmediato. Es posible que esté disminuido por la malnutrición que suelen presentar estos pacientes. Si es posible individualizarlo se deberá determinar mediante calorimetría.
- Cuantificar las pérdidas fecales en caso de malabsorción. El tipo de fórmula se elegirá teniendo en cuenta el grado de afectación del tracto gastrointestinal. Cuando la función intestinal no está afectada en caso de enterostomías transitorias, se consigue una menor pérdida utilizando fórmulas con mayor contenido en grasa⁽¹⁸⁾.
- Cuantificar la actividad física.
- Valorar la tasa de crecimiento, que depende de la edad del paciente.

SOPORTE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO

En los pacientes quirúrgicos con patología del tracto gastrointestinal, la malnutrición se ha demostrado claramente asociada a más complicaciones, mayor tiempo de hospitalización y mayor costo hospitalario. La eficacia del soporte nutricional perioperatorio en reducir las complicaciones quirúrgicas ha sido un área de investigación clínica activa. En el meta-análisis realizado en 1999, Torosian⁽²⁰⁾ refiere que los múltiples estudios prospectivos randomizados analizados demuestran un significativo beneficio del soporte nutricional perioperatorio en pacientes malnutridos sometidos a cirugía mayor principalmente del tracto gastrointestinal. Estos resultados han sido confirmados posteriormente en nuevas revisiones sistemáticas de la literatura y meta-análisis⁽²¹⁾. En el momento actual nadie discute que la terapia nutricional precoz minimiza el componente catabólico en estos pacientes y mejora la evolución clínica⁽²²⁾.

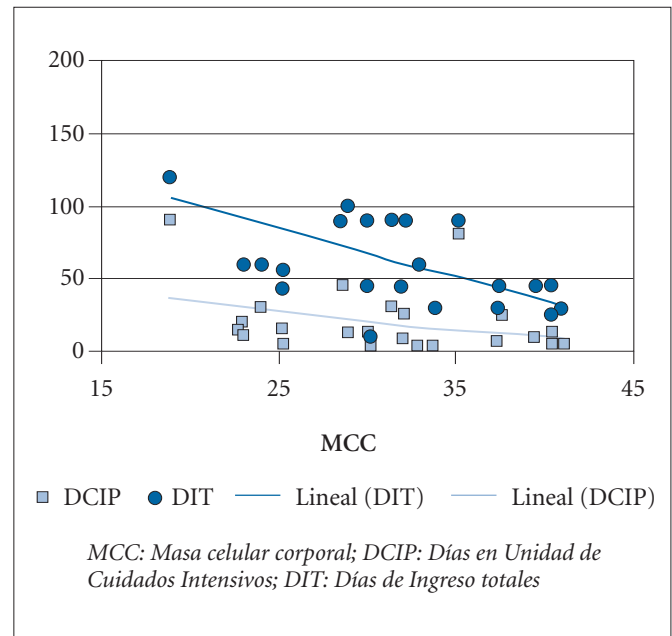


FIGURA 2. MCC y el período postoperatorio inmediato.

La cirugía, igual que cualquier otra agresión del organismo, condiciona una serie de reacciones que incluyen la secreción de mediadores inflamatorios tales como las citocinas que median la síntesis de proteínas de fase aguda y la secreción de hormonas de estrés. El catabolismo producido por las hormonas de estrés afecta a todos los nutrientes, en el caso de los hidratos de carbono condiciona hiperglucemia. El catabolismo de las grasas produce un aumento de ácidos grasos libres (AGL) y el de las proteínas, un aumento de aminoácidos (AA), todo se traduce por un balance energético proteico negativo. Teniendo en cuenta esta situación de estrés metabólico es fácil suponer que la situación nutricional previa del paciente es muy importante para enfrentarse a esta situación.

Si el estado nutricional previo es adecuado, el paciente cuenta con depósitos energéticos y estructura proteica que puede ser suficiente para evitar el deterioro pero, si la composición corporal no es suficiente o si el grado de estrés es excesivo, el riesgo de deterioro aumenta porque la depleción de los depósitos no permite la síntesis proteica que requiere el organismo para una adecuada cicatrización. En esta situación tampoco es posible mantener una adecuada proliferación de las células inmunocompetentes; tampoco es posible mantener una adecuada proliferación celular en el epitelio de la mucosa intestinal. Como consecuencia, la posibilidad de translocación bacteriana y la disminución de las células inmunocompetentes facilitarían las complicaciones. Por tanto, el riesgo de complicaciones depende del estado nutricional previo y del grado de estrés quirúrgico. Se ha visto que en niños con colestasis neonatal en los que se ha realizado un soporte nutricional prolongado la masa celular corporal (MCC) (Fig. 2) determinada por bioimpedancia se correlaciona significativamente con el tiempo de estancia post-trasplante hepático tanto en la unidad de cuidados

intensivos como con el tiempo total de ingreso post-trasplante⁽²³⁾.

Para realizar una adecuada cicatrización, el organismo requiere un estado de anabolismo, por ello la insulina adquiere un papel clave en la regulación metabólica; después de la cirugía existe algún grado de resistencia a la insulina y esta resistencia depende del grado de estrés pre y post-quirúrgico así como del tipo de intervención. La resistencia periférica a la insulina dificulta la utilización de los nutrientes y limita el aporte energético que requiere el paciente. El aporte de los nutrientes requeridos condiciona hiperglucemia necesitando la administración de insulina exógena para mantener niveles normales de glucemia y conseguir una situación de anabolismo. Las medidas que reducen el estrés quirúrgico reducen también el catabolismo y favorecen una recuperación del paciente, mejor y más rápida. Hay que tener en cuenta que varias medidas con efecto aditivo pueden contribuir a una reducción de la resistencia periférica a la insulina tales como la analgesia pre y post-quirúrgica.

Soporte nutricional prequirúrgico

Un soporte nutricional prequirúrgico a corto plazo en pacientes malnutridos, también mejora el pronóstico, habiéndose señalado un periodo igual o mayor de 7-15 días⁽²²⁾. En tiempo preoperatorio más cercano cada vez es más preocupante el tiempo de ayuno pre-anestésico se piensa que el ayuno reduce el riesgo de regurgitación y de aspiración de contenido gástrico durante la cirugía; recientes estudios apoyan la actitud de abandonar el ayuno desde la medianoche anterior por pautas más relajadas, que permiten la ingesta de líquidos a menos de 6 horas de la intervención. Los cambios están siendo lentos en la edad pediátrica en la que se intenta determinar la duración total más adecuada del ayuno y el tipo y cantidad del alimento que se debe ofertar. En este sentido Brady y cols.⁽²⁵⁾ realizaron un meta-análisis, analizaron 23 estudios randomizados y controlados incluyendo 2.350 niños con riesgo normal de regurgitación y aspiración durante la anestesia, no se encontró evidencia de que los niños que tuvieron ayuno durante más de 6 horas preoperatoria tuvieran menor volumen y mejor pH del contenido gástrico que los niños a los que se les había permitido beber hasta 120 minutos antes de la anestesia. Los niños que mantuvieron la ingesta estuvieron más confortablemente en cuanto al hambre y sed; hay muchas sociedades de anestesia que han modificado sus guías de ayuno para cirugía programada en pacientes en los que no se ha evidenciado un vaciamiento gástrico retardado.

Se ha visto que la administración de hidratos de carbono antes de la intervención reduce las náuseas y vómitos posteriores, sin embargo esta respuesta no se ha objetivado en caso de pacientes que sufren un intervención grave⁽²⁶⁾.

Soporte nutricional post-quirúrgico

Después de la cirugía es muy importante la nutrición precoz que es definida como el inicio de soporte nutricional dentro de las primeras 48 horas post-cirugía⁽²⁷⁾ no hay

TABLA II. Contraindicaciones de la nutrición enteral.

- Obstrucción intestinal
- Isquemia Intestinal
- Shock

discusión con respecto a que la vía de elección siempre es la nutrición enteral si es posible, sin embargo el tiempo óptimo para el inicio de nutrición enteral o parenteral aún no está bien definido, algunas guías aconsejan el inicio con nutrición parenteral (NP)⁽²⁸⁾, hasta que la nutrición enteral sea óptima otras prefieren diferir la NP sobre todo si la nutrición enteral (NE) puede ser óptima a los 7 días⁽²⁹⁾, en estos pacientes no se ha visto beneficio de la NP precoz, para conseguir una mejoría significativa de la evolución postquirúrgica. En caso de malnutrición podría ser beneficiosa la instauración de una NP inmediata pero en un paciente nutrido hipermetabólico y estresado la NP puede aumentar el riesgo de infección. En una revisión sistemática de la literatura en la que se analizan 29 estudios que incluyen a 2.552 pacientes se demuestra la superioridad de la NE sobre la NP en caso de cirugía programada del TGI la NE precoz redujo la frecuencia de infecciones, dehiscencia de suturas, abscesos abdominales y tiempos de estancia hospitalaria, comparándola con la NP precoz.

En todo caso se deben intentar los aportes orales, si no es posible, la NE es la primera opción, aunque es posible que una intervención del TGI puede comprometer la tolerancia y que no se alcance el objetivo de los aportes energético-proteicos hasta el 7^a día o más tarde cuando el factor más importante es la paresia gástrica o el íleo paralítico, se ha propuesto la colocación transpilórica de la sonda; sin embargo esta colocación no siempre es posible, porque no siempre se puede colocar ni mantener esta localización de la sonda, en estos casos sería aconsejable completar los aportes utilizando NP. En un metaanálisis reciente cuando se utiliza NE y NP combinadas se puede realizar una hiperalimentación que no es posible de realizar sólo con NP.

Otro factor que interfiere la realimentación postquirúrgica es el íleo, que puede ser exacerbado y prolongado por la administración de opiáceos, y por errores en la fluidoterapia. Estos pacientes pueden recibir excesivo aporte de líquidos intravenosos durante y después de la intervención, este aporte les ocasiona edema lo cual favorece el vaciamiento gástrico y el íleo. Cuando se han reducido los aportes hídricos mejora la motilidad del TGI. En las alteraciones de la motilidad secundarias a la intervención también influye la manipulación quirúrgica, por lo que actualmente se tiende a realizar técnicas menos invasivas.

Aunque la ruta enteral es la adecuada, de preferencia la vía oral, si tras 7-10 días el paciente no consigue aportes adecuados, se aconseja utilizar nutrición enteral con sonda. Además del íleo y de la obstrucción intestinal la NE está contraindicada en caso de *shock* o isquemia intestinal (Tabla II).

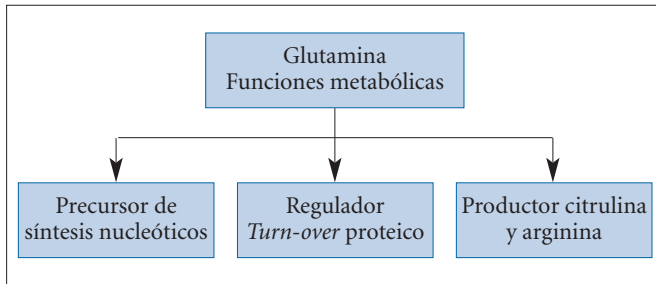


FIGURA 3. Funciones metabólicas de la glutamina.

Formulas a utilizar

En la mayoría de los pacientes la utilización de una fórmula estándar con proteínas enteras resulta adecuada.

En situaciones de cirugía agresiva con estrés metabólico se ha propugnado la administración de una dieta suplementada con 2 o más nutrientes con características inmunomoduladoras motivo por el que se denomina inmunonutrición. Los nutrientes son: glutamina (Fig. 3), arginina, ácidos grasos poliinsaturados omega3 y nucleótidos. Estos nutrientes participan en la respuesta inflamatoria sistémica o en favorecer la proliferación celular del enterocito o de los linfocitos favoreciendo una respuesta inmune positiva. En un meta-análisis de todos los estudios randomizados y controlados en pacientes adultos, comparando la dieta con inmunomoduladores y la dieta estándar, se objetiva que la dieta con inmunomoduladores es efectiva, segura para disminuir la infección y reduce el tiempo de estancia hospitalaria⁽³²⁾. Se ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos, incluso en el periodo neonatal^(34,35). Estas fórmulas se aconseja que sean iniciadas en la fase preoperatoria y que se continúe durante 7 días después de una cirugía no complicada. Se ha mostrado eficaz tanto en pacientes nutridos como malnutridos^(36,37).

Con respecto a los ácidos grasos omega 3, no queda claro cuál sería el ácido graso más beneficioso en las diferentes patologías si es el eicosapentanoico (EPA) o el docosanoico (DHA), otra posibilidad es que sea necesaria la combinación de ambos⁽³⁸⁾.

Se han usado fórmulas conteniendo simbióticos con fibra y lactobacilos consiguiéndose una menor incidencia de infecciones en pacientes sometidos a cirugía del TGI. Se ha demostrado una mejoría de la función inmune secretora de la mucosa intestinal. Algunas bifidobacterias y lactobacilos aumentan la síntesis de IgA secretora que es la inmunoglobulina más importante y predominante en la superficie mucosa y que protege contra patógenos potenciales, toxinas y factores de virulencia⁽³⁹⁾. Los prebióticos además tienen otros efectos beneficiosos inespecíficos tales como: un aumento en la producción de mucina, competitividad con enteropatógenos, etc.

Por todo lo dicho previamente, se han establecido programas de recuperación quirúrgica (ERAS) (Tabla III) que incluyen cuidados medicamentosos, procedimientos quirúrgicos, anestesia, analgesia y soporte nutricional pre y post-

TABLA III. Aspectos clave del cuidado perioperatorio, desde el punto de vista metabólico (ESPEN).

- Evitar largos periodos de ayuno preoperatorios.
- Restablecer la alimentación oral tan pronto como sea posible.
- Integración de la nutrición en el manejo del paciente.
- Control metabólico: glucemia, acidosis, etc.
- Movilización precoz

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral

operatorio⁽⁴⁰⁾. Existen varios consensos y guías clínicas de sociedades profesionales^(24,27) que recomiendan un precoz y adecuado inicio de soporte nutricional especializado en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marchini G, Uvnas-Moberg K. Levels and molecular forms of gastrin and somatostatin in plasma and in gastric contents of infants after section delivery J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992; 14: 402-12.
2. Udall JN Jr. Infant feeding: initiation, problems, approaches. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007; 37(10): 374-99.
3. Staiano A, Boccia G, Miele E, Clouse RE Segmental characteristics of oesophageal peristalsis in paediatric patients. Neurogastroenterol Motil. 2008; 20: 19-26.
4. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Differential effects of baclofen on lower oesophageal sphincter pressure and proximal gastric motility in humans. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 199-207.
5. Little TJ, Feltrin KL, Horowitz M, Meyer JH, Wishart J, Chapman IM, Feinle-Bisset C. A high-fat diet raises fasting plasma CCK but does not affect upper gut motility, PYY, and ghrelin or energy intake during CCK-8 infusion in lean men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008; 294: R45-51.
6. Bassotti G. Colonic manometry: for children only? A typical case of paradoxical motility Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1052-57.
7. Luiking YC, Akkermans LM, Vander Reijden AC, Peeters TL, Van Berge-Henegouwen GP. Differential effects of motilin on interdigestive motility of the human antrum, pylorus, small intestine, and gallbladder. Neurogastroenterol Motil. 2003; 15: 103-11.
8. Stanton MP, Hutson JM, Simpson D, Oliver MR, Southwell BR, Dinning P, Cook I, Catto-Smith AG. Colonic manometry via appendicostomy shows reduced frequency, amplitude, and length of propagating sequences in children with slow-transit constipation. J Pediatr Surg. 2005; 40: 1138-45.
9. Bailey M, Haverson K, Inman C, Harris C, Jones P, Corfiel G, Miller B, Stokes C. The development of the mucosal immune system pre and post-weaning balancing regulatory and effector function. Proc Nutr Soc. 2005; 64: 451-7.
10. Brandtzaeg P. Nature and function of gastrointestinal antigen-presenting cells. Allergy. 2001; 56(sup 67): 16-20.
11. Hathaway LJ, Kraehenbuhl JP. The role of M cells in mucosal immunity. Cell Mol Life Sci. 2000; 57: 323-32.
12. Roman C, Carriere F, Villeneuve P, Pina M, Millet V, Simeoni U, Sarles J. Quantitative and qualitative study of gastric lipolysis in premature infants: do MCT-enriched infant formulas improve fat digestion? Pediatr Res. 2007; 61: 83-8.

13. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 767-75.
14. Corpeleijn WE, Van Vliet I, de Gast-Bakker DA, Van der Schor SR, Alles MS, Hoiyer M, Tibboel D, van Goudoever JB. Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(2): 184-90.
15. Hill S. Treatment and outcome of intestinal failure secondary to enteric neuromuscular disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: Suppl2: S93-6.
16. Vachharajani AJ, Dillon PA, Mathur AM. Outcomes in neonatal gastroschisis: an institutional experience. *Am J Perinatol.* 2007; 24: 461-5.
17. Reynolds R, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery. *JPediatr.* 2008; 152: 63-7.
18. Dasgupta R, Langer JC. Evaluation and management of persistent problems after surgery for Hirschprung disease in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 13-9.
19. Malcolm WF, Lenfestey RW, Rice HE, Rach E, Goldberg RN, Cotten CM. Dietary fat for infants with enterostomies. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1811-5.
20. Torosian MH. Perioperative nutrition support for patients undergoing gastrointestinal surgery: critical analysis and recommendations. *World J Surgery.* 1999; 23: 565-9.
21. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GS, Jagannath P, Hwang TL, Mijares JM, Bihari D. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surgery.* 2006; 30: 1592-604.
22. De Aguilar JE, Nascimentoa and Kenneth A. KudsK. Early nutritional therapy: the role of enteral and parenteral routes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 255-60.
23. González Lama Y, Morais A, Lama RA, Taberner S, Díaz MC, Hierro L, Jara P. Resting Energy expenditure in pediatric patients with chronic liver disease compared with healthy controls and the impact of liver transplantation a three year follow-up study. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 628-9.
24. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006; 25: 224-44.
25. Brady M, Kinas, O'Rourke K, Randhawa N, Stuart P. Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Evid Based Nurs.* 2006; 9: 11-5.
26. Yull KA, Richardson RA, Davidson HI, Garden OJ, Parks RW. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper - gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass operatively a randomized clinical trial *Clin Nutr.* 2005; 24: 32-7.
27. ASPEN Board of Directors. Guidelines for use of parenteral and enteral in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26 (Suppl):1SA-138SA.
28. Fuhrman MP, Winkler M, Biesemeier C. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Standards of Practice for nutrition support dietitians. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 825-32.
29. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27: 355-73.
30. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998; 280: 2013-9.
31. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg* 2007. doi: 10.1007/s11605-007-0362-1
32. ZhongY, Li F, Oi B, Luo B, Sun H, Liu S, Wu X. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16 Suppl 1: 253-7.
33. Bell SG. Immunomodulation. Part IV: Glutamine. *Neonatal Netw.* 2006; 25(6): 439-43.
34. Garcia de Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia Luna PP, Gonzalez Huix F, López Martínez J, Mijan A, Quevedo L, Casimiro C, Luis Usan, Del Llano J. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamina: A Systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-11.
35. Parimi PS, Devapatla S, Gruca LL, amino SB, Hanson RW, Calan SC. Effect of enteral glutamina or glycine on whole-body nitrogen Kinetics in very low birth weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 402-9.
36. Braga M, Gianoti L. Preoperative immunonutrition cost-benefit analysis. *JPEN* 2005; 29 (suppl 1): s57- 61.
37. Braga M, Gianoti L, Nespoli L, Radaelli G Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137: 174-80.
38. Caldera Philip C, Richard J. Deckelbaum Omega-3 fatty acids: time to get the messages right! *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 91-3.
39. Forchielli ML, Walter WA The role of gut associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr* 2005; 93 (suppl 1) S41-S48.
40. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Mayenfildt M, Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005; 24: 466-77.

Inmunosupresión-inmunomodulación

J. Jiménez Gómez, M.F. Rodríguez Reynoso, R. González Fernández

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del aparato digestivo en cuya etiopatogenia interviene de forma determinante una alteración en los mecanismos de respuesta inmunológica son muy frecuentes en la práctica clínica del gastroenterólogo-hepatólogo infantil. Hemos visto cómo en las últimas décadas han aumentado de forma significativa los pacientes que acuden a nuestras consultas afectados de estas patologías. También hay que considerar el importante desarrollo de los procedimientos de trasplante, que ha permitido que pacientes que hasta hace unos años tenían unas perspectivas de supervivencia muy limitadas, mantengan una calidad de vida similar a la de los niños sanos.

Afortunadamente, este aumento de incidencia ha venido acompañado del desarrollo de nuevas terapias que han permitido afrontar estos nuevos retos profesionales de forma más eficaz. Sin embargo esta misma eclosión de nuevos tratamientos ha traído cierta incertidumbre, por un lado, la forma de elección de la terapia a utilizar y, por otro, el momento en que debe ser usada, sin olvidar las posibles consecuencias adversas derivadas de su uso, especialmente cuando son empleadas en niños que se encuentran en etapas de inmadurez y en proceso de crecimiento.

La experiencia de estos tratamientos en ocasiones está fundamentada en años de práctica clínica, como es el caso de los corticoides pero, en otros muchos casos, no se dispone de esta ventaja y su utilización se basa en la experiencia en enfermos adultos.

Todas estas terapias se usan en tres principales grupos de pacientes⁽¹⁾, por un lado, los niños sometidos a un trasplante hepático o intestinal en los que hay que evitar la aparición de rechazo. Un segundo grupo son los niños con enfermedades de origen autoinmune y, por último, el tratamiento de la enfermedad injerto-*contra*-huésped.

Los objetivos en el tratamiento de este tipo de enfermedades serían obtener la máxima eficacia: la remisión clínica, la prevención de la recidiva, la mejoría de la calidad de vida y la curación histológica. Esta tarea no es fácil y obliga a realizar un notable esfuerzo de actualización constante, además, con esta actuación se altera el funcionamiento del sistema inmune y se produce una desestabilización de la respuesta normal frente a infecciones y tumores (Fig. 1).

Este capítulo revisa, de forma resumida, por una parte los mecanismos inmunológicos para tratar de comprender la actuación de los tratamientos inmunosupresores-inmunomoduladores y, por otro lado, su utilización en la práctica clínica, principalmente en el trasplante, en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y en la enfermedad hepática autoinmune (HAI).

La respuesta inmune

La respuesta inmune es el conjunto de procesos involucrados en el mantenimiento de la integridad biológica del organismo. Ello supone la identificación por parte del sistema inmune de las sustancias propias y la detección de sustancias extrañas y su destrucción.

Sin embargo, en ciertas ocasiones, por razones todavía no muy bien conocidas, el sistema inmune reacciona frente a componentes propios, que destruye, ocasionando grandes trastornos e incluso la muerte. Se trata de enfermedades por autoinmunidad. Otras veces el sistema inmune representa una seria limitación rechazando órganos trasplantados que, como se verá, es una respuesta fisiológica siempre que el donante y el receptor no tengan sus moléculas HLA idénticas.

La respuesta inmune inespecífica representa la primera barrera defensiva del organismo. En esta respuesta intervienen moléculas, como el sistema del complemento, y células como los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos, que se caracterizan por activarse de forma inmediata siempre que cualquier sustancia extraña penetra en el organismo. También participan en este tipo de respuesta las células asesinas naturales, también conocidas como *natural killer* o células NK².

La respuesta inmune específica o adquirida se desarrolla sólo frente a la sustancia extraña que indujo su iniciación, y en ella participan prioritariamente linfocitos B y T y las sustancias liberadas por los mismos, anticuerpos (Acs) y linfocinas, respectivamente. Las sustancias frente a las cuales el organismo desarrolla una respuesta inmune específica se conocen como antígenos (Ag). Esta respuesta puede ser de dos tipos: humoral y celular. Aunque la separación de ambos tipos de respuesta es más de tipo didáctico que real, en general cuando el elemento efector final son las inmunoglobulinas (Acs) formadas por los linfocitos B, se trata de una res-

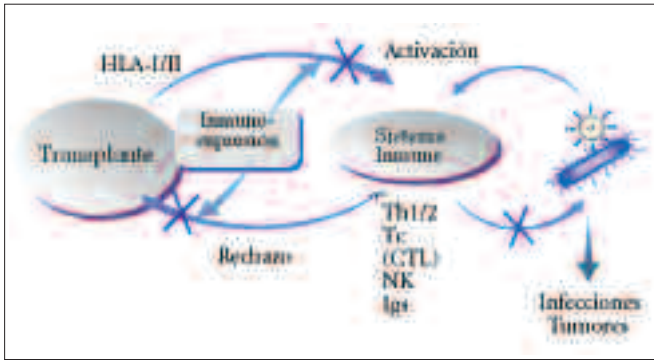


FIGURA 1. Equilibrio en inmunosupresión (Peña et al.).

puesta tipo humoral, mientras que cuando predominan los linfocitos T, tanto colaboradores (Th) como citotóxicos (Tc), se trata de una respuesta tipo celular⁽²⁾.

Para que se inicie la respuesta inmune se requiere el reconocimiento del antígeno y la activación de linfocitos. Los linfocitos T reconocen el antígeno mediante una estructura especializada a tal fin conocida como receptor de células T (TCR). Para que los linfocitos se activen, se requiere, además del reconocimiento del antígeno por el TCR, la participación de otras moléculas, como son moléculas accesorias y de adhesión y la acción de linfocinas. Si participa sólo el TCR se produce una anergia (no respuesta), porque el sistema de señalización del TCR es insuficiente para la activación y proliferación celular necesarios para la respuesta⁽³⁾.

La respuesta inmune de tipo celular cubre una importante función como mecanismo inmunológico de defensa, actuando principalmente frente a bacterias y virus, así como evitando la aparición y desarrollo de células tumorales. Sin embargo, este tipo de respuesta representa una seria limitación, en la práctica, de trasplantes, por ser el principal mecanismo implicado en el rechazo de los mismos y en ciertos procesos autoinmunes.

La respuesta inmune de tipo celular es compleja y en ella participan esencialmente los linfocitos T colaboradores y citotóxicos. Sin embargo estos linfocitos no son capaces de reconocer directamente los antígenos: éstos deben ser degradados y posteriormente procesados en el interior de unas células específicas que se denominan células presentadoras de antígenos (APC) como los macrófagos, células dendríticas, etc. Posteriormente, los antígenos procesados son expuestos en la superficie de la APC, junto a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El linfocito T, a través de su receptor (TCR), únicamente reconoce el antígeno cuando éste se encuentra en la membrana de la APC debidamente presentado por las moléculas de histocompatibilidad⁽⁴⁾ (Fig. 2).

Las moléculas CD4 y CD8 actúan en la superficie celular como receptores junto con el TCR/CD3 y participan en el proceso de reconocimiento antigénico, ya que incrementan la afinidad entre la unión MHC-Ag/TCR y además constituyen unos elementos importantes en el sistema de traducción de señales intracelulares. La presencia de moléculas CD4 o CD8 dividen los linfocitos T en colaboradores o citotóxicos, respectivamente.

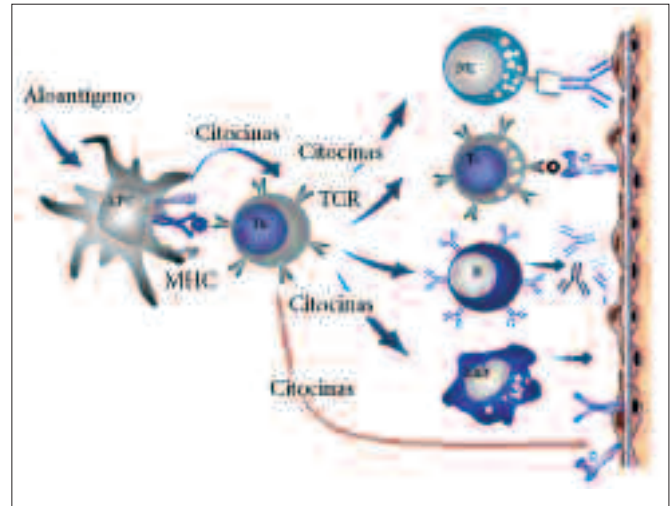


FIGURA 2. Respuesta inmune (Peña et al.).

Las moléculas de histocompatibilidad o moléculas HLA son unas glicoproteínas presentes en la superficie de las células nucleadas y que tienen como función la presentación de antígenos a los linfocitos T. Estas moléculas son codificadas por genes muy polimórficos situados en el cromosoma 6. Existen dos tipos: HLA clase I y HLA clase II. Dentro de las de clase I está el HLA-A, B y Cw y como moléculas de clase II están HLA-DR, DQ y DP. A su vez, existen diferentes tipos de moléculas HLA-A, B, etc., que se denominan por números. Como todas las personas tienen dos moléculas HLA-A, dos HLA-B, dos HLA-Cw, dos HLA-DR, dos HLA-DQ y dos HLA-DP, la posibilidad de que dos personas no relacionadas familiarmente tengan sus moléculas HLA idénticas es prácticamente nula⁽⁵⁾. Las moléculas HLA clase I presentan los antígenos a los linfocitos T citotóxicos y las de clase II a los colaboradores.

Cuando tiene lugar el reconocimiento antigénico de forma adecuada, se desencadena una cascada de reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula T, dando así lugar al proceso de activación celular en el que juega un papel muy importante una enzima llamada calcineurina. Esta enzima es necesaria para la desfosforilación de la subunidad citoplasmática de NF-ATc que, una vez desfosforilada, pasa al núcleo donde se unirá a su subunidad nuclear. Tras la unión de las dos subunidades en el núcleo, NF-AT interacciona con una región dentro del promotor de interleuquina 2 (IL2), iniciándose su síntesis. Si se impide la acción de la calcineurina no se completan todos estos pasos y se inhibe en gran manera la síntesis de IL-2, que juega un papel fundamental en la activación del sistema inmune⁽⁶⁾.

La consecuencia final de esta cascada de eventos bioquímicos es la activación de células Th capaces de producir citocinas y de células citotóxicas encargadas de destruir las células que presentan antígenos extraños. Tras el reconocimiento específico del Ag, los linfocitos T cooperadores en reposo (Th0) se activan dando lugar a dos tipos diferentes: Th1 y Th2. Los linfocitos Th1 producen altas cantidades de

interferón γ (IFN- γ), IL-2 y factor necrosis tumoral (TNF). Por el contrario, las células Th2 secretan preferentemente IL-4, IL-5 e IL-10⁽⁷⁾.

Los linfocitos B no precisan presentación y pueden reconocer el antígeno directamente. Al activarse estas células se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos. También se reclutan entre otras células los macrófagos, que contribuyen con otras citocinas ampliando el espectro de la respuesta inmune.

Finalmente, estas células ahora estimuladas, activadas y diferenciadas, se adhieren al endotelio vascular y tejidos extra e intracelulares. Para que esto ocurra se necesitan una serie de moléculas de adhesión, agrupadas en dos “superfamilias”¹: integrinas y selectinas. Aquí es donde actúan también algunos agentes biológicos que bloquean la acción de estas moléculas. Las citocinas y quimioquinas actúan también a este nivel al aumentar la expresión de las integrinas en la superficie celular.

Otras células efectoras, como los mastocitos, neutrófilos o eosinófilos, liberan localmente prostaglandinas, leucotrienos, histamina, factor quimiotáctico de eosinófilos y proteína básica mayor que causan las manifestaciones inflamatorias como fiebre, edema, eritema, dolor, etc. Sin embargo, dado el estadio final del proceso inflamatorio, las terapias que actúan a este nivel tienen menor eficacia⁽⁸⁾.

INMUNOSUPRESORES

Muchos de los fármacos inmunosupresores se han descubierto en el contexto de la investigación de la quimioterapia del cáncer, buscando agentes citotóxicos capaces de matar células por bloqueo del proceso mitótico. Resulta también evidente la acción de estos agentes sobre todas aquellas células con un alto índice proliferativo, como es el caso de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por ello es de vital importancia monitorizar los niveles de estos fármacos en los pacientes para limitar sus efectos, en lo posible, a la función terapéutica deseada.

En los siguientes apartados se consideran diversos aspectos relacionados con el mecanismo de acción y toxicidad de los fármacos con capacidad inmunosupresora. Se han clasificado atendiendo al mecanismo de acción, estableciéndose las siguientes categorías: inmunosupresores, los que su acción depende de su unión a unos receptores intracitoplasmáticos llamados inmunofilinas, los que inhiben la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas, agentes biológicos, agentes alquilantes, antifolatos y corticoides. El lugar de actuación de los inmunosupresores se representa en la ilustración (Fig. 3).

FÁRMACOS QUE SE UNEN A LAS INMUNOFILINAS

En este grupo se incluyen fármacos inhibidores de la calcineurina y no inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la calcineurina

En este apartado trataremos la ciclosporina A y el tacrolimus (FK506), que son ampliamente utilizados. También se incluye en este grupo el pimecrolimus (FK520, ascomicina) que tiene un uso muy limitado.

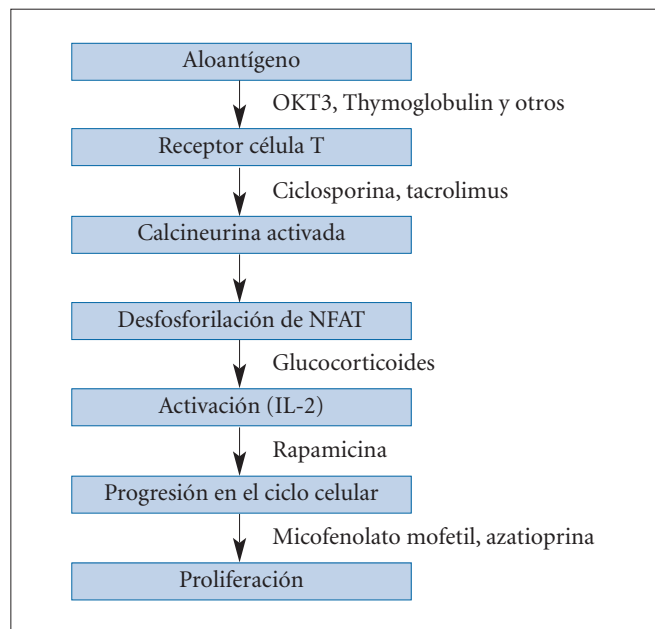


FIGURA 3. Lugar de acción de inmunosupresores (Peña et al.).

Ciclosporina (CSA)

Es quizás el principal exponente de este grupo. Es un polipéptido cíclico derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* que inhibe la transmisión de señales de activación de la célula T.

Es muy lipofílica y la biodisponibilidad tras tratamiento oral es de aproximadamente un tercio de la dosis suministrada, aunque en general es bastante irregular. Su metabolización es vía citocromo P450, por lo que fármacos inductores del mismo (fenitoína) disminuyen sus niveles sanguíneos y otros, como eritromicina y fluconazol, los incrementan. Tiene una excreción biliar, con menos de un 10% de excreción en la orina. La absorción tiene gran variabilidad individual y entre distintos pacientes. La forma farmacéutica de microemulsión (Neoral®) mejoró significativamente muchos problemas de absorción ya que se hace menos dependiente de las sales biliares⁽⁹⁾.

Normalmente permite su utilización a pocas horas de la realización de trasplante por vía oral a dosis iniciales de 10-15 mg/k/día en dos dosis, en caso necesario se administra de forma intravenosa. La monitorización, realizada por técnicas de inmunoensayo, se hace muy importante para conseguir niveles adecuados que nos permitan en lo posible minimizar los efectos indeseables y alcanzar su efecto terapéutico. El efecto inmunosupresor de estos fármacos guarda relación con la exposición total al fármaco (área bajo la curva, AUC). Los primeros protocolos de monitorización medían el nivel valle (C_0 , $C_{\text{mín}}$), pero no siempre tienen buen valor predictivo, además un estudio realizado en pacientes trasplantados de hígado demostró que los valores de $C_{\text{máx}}$ presentaban correlación con ausencia de rechazo, y no así los de $C_{\text{mín}}$. Asimismo se vio que la determinación 2 horas tras la administración (C_2) presentaba mejor correlación con la $C_{\text{máx}}$ y el AUC que la C_0 y una relación más potente con el control del rechazo^(10,11).

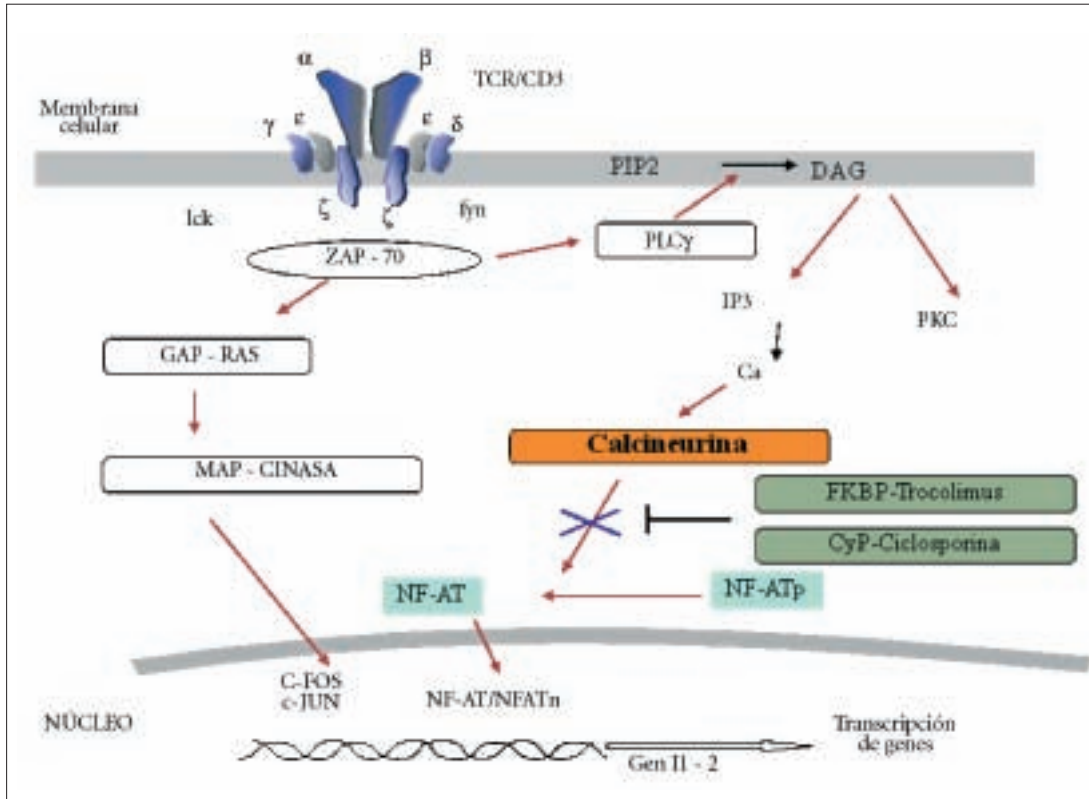


FIGURA 4. Inhibidores de la calcineurina; ambos fármacos inhiben la activación de las células T al inhibir la síntesis de IL2 mediante el bloqueo de una de las vías de activación. PLC: fosfolipasa C; PIP2: fosfatidil inositol difosfato; DAG: diacilglicerol; IP3: inositol trifosfato; PKC: proteinquinasa C. (Peña et al.).

- Nivel Co (en mg/L): 0-3 meses: 200-250; 3-12 meses: 150-200; >12 meses: 50-100.
- Niveles C2 (en mg/L): primeros 14 días: 750-1.050, hasta 3 meses: 600-900, hasta el año: 450-600, >12 meses: 450⁽¹²⁾.

Tacrolimus(TAC)

Es el inmunosupresor más empleado actualmente en los pacientes pediátricos. Previamente denominado FK506, fue descubierto en Japón durante la investigación de sustancias que fueran inhibitoras de la reacción linfocitaria mixta. Se trata de un macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, que difiere bastante estructuralmente de la ciclosporina aunque su mecanismo de acción es similar. El tacrolimus, sin embargo, está relacionado estructuralmente con el sirolimus, aunque con mecanismos de acción muy diferentes. Se absorbe de forma escasa y variable aunque, al igual que la CSA, es bastante liposoluble y se distribuye extensamente en los tejidos. También es metabolizado por el citocromo P450.

- Dosis: inicial de 0,08 mg/k (0,15 mg/k/día en dos-tres dosis), y después ajustando niveles de sangre total predosis de 10-12 ng/ml en los 3 primeros meses postrasplante y 5-10 ng/ml después. Posteriormente si no hay rechazo se intentará ajustar a niveles cercanos a 5 ng/ml.

Los fármacos arriba referidos se caracterizan por inhibir la transmisión de señales de la célula T, durante el proceso de activación de esta célula. Especialmente se impide que la calcineurina ejerza su actividad (Fig. 4). Esta inhibición no se lleva a cabo directamente sino tras interaccionar los fármacos con unas proteínas intracitoplasmáticas denomina-

das inmunofilinas (Fig. 5). La ciclosporina con la ciclofilina (CyP) y tacrolimus con la proteína FKBP-12. Es por tanto el complejo droga-inmunofilina quien inhibe la actividad de la calcineurina. Tras el tratamiento con ciclosporina se observa una disminución de los niveles en sangre de IL2 y de citocinas importantes en la respuesta inmune, como la IL3, factor de crecimiento de células B, IFN-γ, etc. El tacrolimus es capaz de disminuir los niveles de IL2, IL8, IL1B, IL3, IL4, IL6, IL7 e IFN-γ, así como de TGFβ, que es una citocina implicada en la fibrogénesis, lo que explicaría la capacidad de tacrolimus de revertir ciertos rechazos refractarios a CSA y el rescate de algunos rechazos crónicos en sus estadios iniciales.

- **Toxicidad.** Un aspecto a considerar de estos fármacos es la toxicidad. Algunos de los efectos tóxicos de estas drogas se encuentran estrechamente relacionados con su mecanismo de acción. Así, se conoce la presencia de calcineurina en células renales lo que explicaría la nefrotoxicidad. El hirsutismo e hiperplasia gingival son efectos adversos propios de la ciclosporina, mientras que la hipertensión arterial, complicaciones neurológicas, hiperlipidemia, son similares a los del tacrolimus. A diferencia de los fármacos citotóxicos que estudiaremos más adelante, estos fármacos no dan lugar a citopenias.

En la nefrotoxicidad puede estar involucrada la endotelina liberada por la vasoconstricción arteriolar que provocan estos fármacos, dando lugar al final del proceso a la proliferación de células musculares. Sin embargo el mecanismo exacto de la nefrotoxicidad todavía no está del todo aclarado. Algunos estudios sugieren que la activación de NF-kB y el incremento de IL6 en el riñón pueden ser los responsables de la glo-

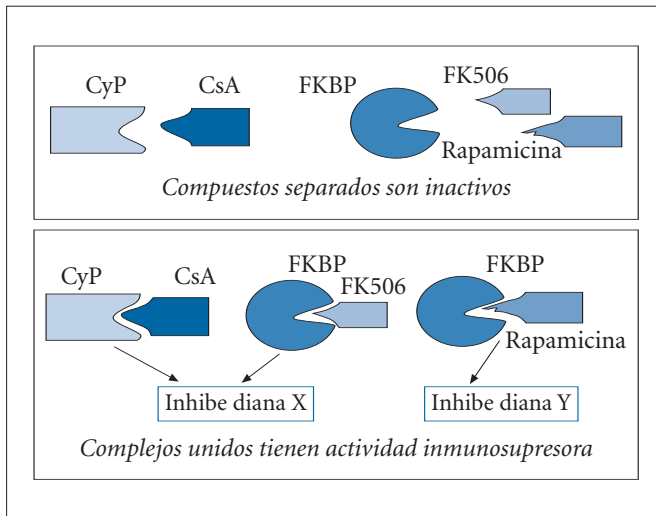


FIGURA 5. La actividad biológica de CsA, FK506 y rapamicina requiere la unión previa de estas drogas con su respectivo receptor (inmunofilinas CyP y FKBP). Formado el complejo CsA/CyP, o FK506/FKBP, ejerce su efecto sobre la misma diana, mientras que la unión rapamicina/FKBP actúa sobre otra diana diferente (Peña et al.).

merulonefritis mesangioproliferativa que se observa tras el tratamiento con el tacrolimus. Los efectos neurotóxicos más característicos son convulsiones tónico-clónicas generalizadas, temblores, parestesias, confusión y las cefaleas. Tanto la nefrotoxicidad como la neurotoxicidad dependen de la dosis y mejoran al disminuir la misma. Se ha demostrado que ambas drogas inhiben la secreción de insulina en ensayos *in vitro* con células pancreáticas, lo cual puede estar relacionado con la intolerancia a la glucosa *in vivo*. Esta complicación es más frecuente con tacrolimus. También se ha implicado el tacrolimus en el desarrollo de múltiples alergias alimentarias⁽¹³⁾ y, más raramente, con miocardiopatía hipertrófica, que podría ser reversible⁽¹⁴⁾. Hay gran preocupación con el peligro de desarrollar síndrome linfoproliferativo ya que, al contrario que en el adulto, la primoinfección por EBV en el niño es mucho más frecuente⁽¹⁵⁾. La vigilancia mediante la determinación seriada de EBV por PCR, sobre todo de individuos EBV negativos, es obligada en el seguimiento postrasplante.

Un reciente análisis de 16 ensayos aleatorios concluyeron que tacrolimus es superior a la ciclosporina para mejorar la supervivencia (paciente y trasplante) y prevenir el rechazo agudo después del trasplante hepático, pero aumenta el riesgo de diabetes posterior al trasplante⁽¹⁶⁾. El tratamiento de 100 receptores con tacrolimus en lugar de ciclosporina evitaría el rechazo agudo y el rechazo resistente a los esteroides en nueve y siete pacientes, respectivamente, y la pérdida del trasplante y la muerte en cinco y dos pacientes, respectivamente, aunque otros cuatro pacientes contraerían diabetes después del trasplante hepático.

La CSA se comenzó a utilizar en la EII a principios de los años 1990 y su llegada supuso un cambio importante para los pacientes afectados de colitis ulcerosa (CU), ya que a los no respondedores a los corticoides sólo les quedaba la colecto-

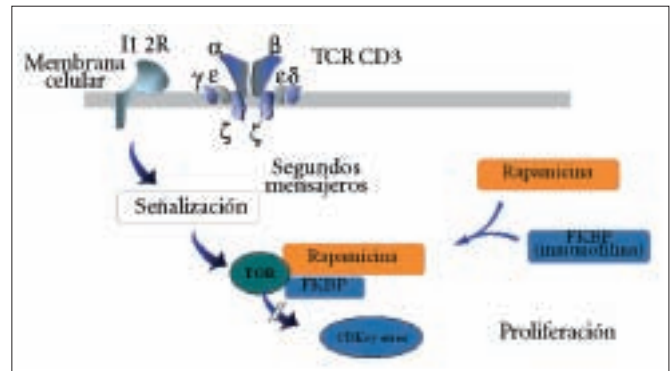


FIGURA 6. Mecanismo de acción de la rapamicina (Peña et al.).

mía urgente. El primer estudio fue publicado por Lishtiger en 1994. En un estudio controlado realizado más recientemente, Leuven demostró la eficacia a dosis de 2 mg/k/día vía intravenosa, ajustando a niveles entre 150-250 ng/ml. Varios estudios proporcionan datos de eficacia muy consistentes, concluyendo que aproximadamente el 70% de CU grave corticorresistente responden, al menos inicialmente, a ciclosporina iv. Pero los excelentes resultados obtenidos con la forma de ciclosporina oral (Neoral®) han sugerido en varios estudios no controlados que su eficacia sea muy similar. Sin embargo, la mayoría de los autores aconsejan que sea una terapia “puente” hasta mantenimiento con azatioprina o 6-mercaptopurina⁽¹⁷⁾. No obstante no parece ser efectiva para la inducción de remisión en la enfermedad de Crohn⁽¹⁸⁾. El tacrolimus ha sido también empleado en la EII refractaria⁽¹⁹⁾.

El uso de inhibidores de la calcineurina en la hepatopatía autoinmune está menos generalizado, y generalmente queda reservado a pacientes no controlados con terapia de corticoide y/o azatioprina^(20,21). Se han realizado estudios en niños en los que se asoció a bajas dosis de corticoides y azatioprina para mantener la remisión de la enfermedad.

No inhibidores de la calcineurina

En este grupo, sobre todo, se incluye la rapamicina ya que con SDZ-RAD todavía se tiene poca experiencia.

Rapamicina

(Sirolimus o everolimus) es un producto natural de origen microbiano. Se trata de un antibiótico macrólido derivado de un actinomiceto. Es lipofílica, lo que facilita su paso a través de las membranas. Inicialmente, fue utilizado como un antifúngico y anticanceroso. Es un agente inmunosupresor muy potente, que presenta homología estructural con el tacrolimus y que se une al mismo tipo de receptores intracelulares. Sin embargo, como sabemos, sus mecanismos de acción son muy diferentes.

La proteína de unión intracelular a la rapamicina es la inmunofilina fkbp12 (la misma que para el tacrolimus), sin embargo el complejo fkbp12-sirolimus se une a unas proteína-cinasas denominadas tor (*target of rapamycin*) (Fig. 6) y no a la calcineurina. Este fármaco impide la progresión del ciclo celular de la fase g1 a la fase s. Por tanto, la rapamici-

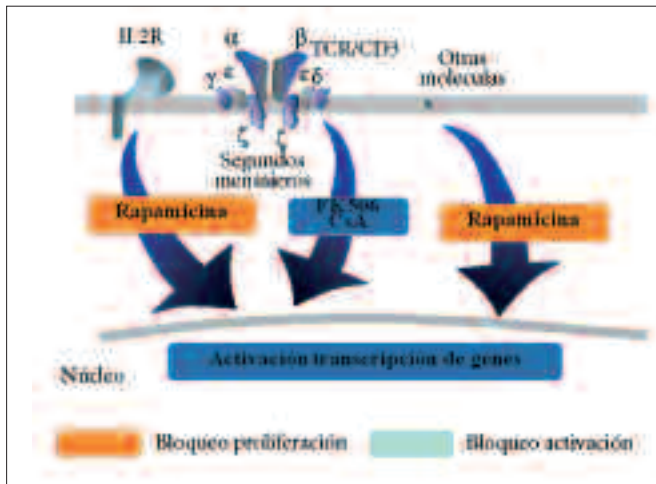


FIGURA 7. La ciclosporina y FK506 inhiben la activación celular vía TCR/CD3, mientras que la rapamicina impide la proliferación celular que provoca la IL-2, así como la de otras moléculas como CD28 (Peña et al.).

na no inhibe la síntesis de IL-2 ni tampoco la actividad de la calcineurina (a diferencia del tacrolimus) sino que actúa en un paso más tardío interrumpiendo las señales de proliferación de los linfocitos t y b inducidas por la IL-2 y otros factores de crecimiento. Se conoce que la IL-2 induce, después de su unión con su receptor en la superficie celular (IL-2r), la activación de una proteína cinasa denominada p70s6k. Esta proteína está involucrada en la traducción del mRNA y por tanto en la síntesis proteica. El efecto de la rapamicina parece estar en función de la inhibición de la actividad de la p70s6k que se encuentra en la ruta de señalización controlada por tor. La rapamicina bloquea también la activación celular calcio independiente vía cd28/ctla-4 a diferencia de csA y FK506, que inhiben señales de activación intracelulares calcio dependientes) (Fig. 7). Esta vía dependiente de CD28/CTLA-4 participa cuando un rechazo agudo está presente y explicaría en parte el por qué la ciclosporina y tacrolimus no son efectivos en estas condiciones.

Este fármaco parece prevenir y revertir el rechazo agudo y el crónico, suprimiendo la síntesis primaria y la secundaria de anticuerpos. La rapamicina podría inhibir el efecto inmunosupresor del tacrolimus *in vitro* porque ambas drogas compiten por el mismo receptor intracelular. Esta interferencia con tacrolimus, pero *in vivo*, parece que actúan sinérgicamente. Se ha utilizado también en el tratamiento de la hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante, aunque actualmente el tratamiento está basado en el empleo de corticoides y azatioprina/micofenolato. Por el potencial efecto protector anti-neoplásico, ha sido utilizada en prevención de rechazo en caso de retirada del inhibidor de la calcineurina en el PTLD.

Dado que la rapamicina no inhibe la actividad de la calcineurina, que está intrínsecamente relacionada con la toxicidad de la ciclosporina y del tacrolimus, este fármaco es menos nefrotóxico. Entre sus efectos secundarios están sin embargo la trombocitopenia, hiperlipemia, retaso de cicatrización y vasculitis. El tratamiento conjunto con inhibidores de la calcineurina

aumenta significativamente la nefrotoxicidad⁽²²⁾. La sustitución de los inhibidores de la calcineurina por la rapamicina es esperanzadora, pero requiere validación en estudios a largo plazo.

Farmacocinética y monitorización farmacológica y dosis: 1 mg/m² una vez al día. El sirolimus posee una vida media larga (sobre 60 h en pacientes con triple terapia), pero en la edad pediátrica es más baja, por lo que se recomienda dar en dos dosis. Es metabolizada principalmente por el sistema citocromo P450 3A4 y, por lo tanto, tiene las mismas interacciones que los inhibidores de la calcineurina. La monitorización terapéutica es aconsejable, y son deseables concentraciones entre 5 y 15 ng/ml, y en ausencia de inhibidores de la calcineurina niveles algo más elevados (12-20 ng d/ml). El everolimus es más reciente, la modificación química que aumenta su absorción también reduce su vida media y es recomendable dos dosis diarias. Su monitorización en sangre también es aconsejable.

ANTIMETABOLITOS

Dentro de este grupo hay inhibidores de la síntesis *de novo* de las purinas, como azatioprina, micofenolato mofetilo y mizoribina e inhibidores de la síntesis *de novo* de las pirimidinas, como brequinar y leflunamida. Se tratará principalmente la azatioprina por su uso generalizado, fue el primer agente inmunosupresor aprobado, y el micofenolato por su gran importancia actual.

Azatioprina

Es un análogo de la purina y se ha usado desde hace tiempo como droga inmunosupresora. Es una pro-droga inactiva que es fácilmente absorbida, uniéndose en un porcentaje cercano al 30% a las proteínas plasmáticas. A nivel hepático, la azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina (6-MP) y ésta a su vez a ácido tioinosínico y tioguanílico. La 6-MP es eliminada por acción de la xantín-oxidasa por conversión en ácido tioúrico y posterior eliminación por la orina. Por este motivo la asociación con fármacos del tipo alopurinol (inhibidores de la xantín-oxidasa) potencian enormemente la actividad de la azatioprina.

El ácido tioinosínico inhibe la enzima fosforribosilpirofosfato aminotransferasa, que cataliza la síntesis *de novo* de las purinas, teniendo como efecto final la inhibición de la síntesis de DNA y RNA. Esta acción afecta fundamentalmente a la fase S del ciclo celular interfiriendo, por tanto, con los linfocitos en proliferación tras estimulación antigénica. En los linfocitos, la 6-MP inhibe la proliferación por depleción de adenosina más que de guanosina.

Actualmente está siendo sustituida por el micofenolato mofetilo, aunque su utilidad principal aparte de su empleo en el trasplante es el control de la hepatopatía autoinmune, junto a los corticoides. También se utiliza en la inducción y prevención de la recaída de la enfermedad de Crohn (asociada o no a infliximab) con efecto sobre la mejoría histológica de la mucosa intestinal. Sin embargo no se puede recomendar su uso en la colitis ulcerosa⁽²³⁾.

Los efectos tóxicos se centran sobre todo en la mielotoxicidad, que es común a todos los agentes citotóxicos. La

depresión medular afecta a todos los linajes hematológicos y puede traer como consecuencia la aparición de infecciones graves. También manifiesta toxicidad gastrointestinal y hepática. Puede tener cierto efecto mutagénico cuando un metabolito de la azatioprina, la tioguanosina, es incorporado al ADN, originando roturas de cromosomas e interferencia en la síntesis y acción de coenzimas. Finalmente se ha descrito tras largos tratamientos con azatioprina la aparición de neoplasias probablemente de etiología viral.

- Dosis: 1-2 mg/k/día: Farmacocinética y monitorización farmacológica: la vida media de la azatioprina es aproximadamente de 2 horas, existiendo grandes variaciones farmacocinéticas entre distintos pacientes. Actualmente puede determinarse la actividad (fenotipo) de la tiopurina-metil-transferasa (TPMT). Un 0,3% de la población son homocigotos para el alelo de baja actividad, así que la determinación enzimática podría ser una atractiva opción para individualizar la dosis de tratamiento, aunque el déficit de TPMT explica únicamente un porcentaje de casos de mielotoxicidad.

Micofenolato mofetilo (MMF, RS61443, Cellcept®)

Fue aprobado por la FDA en 1995 para prevenir el rechazo agudo en trasplante renal. Actualmente su uso se ha generalizado, siendo una droga muy utilizada en cualquiera de los regímenes inmunosupresores. Es un derivado semisintético del ácido micofenólico (MPA) aislado del *Penicillin glaucum* y que inhibe la proliferación de los linfocitos T y B al ser un antagonista de las purinas, como la azatioprina.

El MMF es el morfolineoetiléster del MPA, que es el compuesto activo inmunosupresor. El MPA inhibe de forma reversible el enzima inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que es crucial en la vía de *novoo* de síntesis de las purinas, concretamente en la formación del nucleótido guanosina a partir de inosina, no incorporándose por tanto dicho nucleótido al DNA. Como consecuencia se produce una depleción de guanosina monofosfato y se inhibe la proliferación de las células T y B activadas. Muchas células pueden utilizar la vía "salvaje" de síntesis de purinas para conseguir guanosina y pueden cortocircuitar su efecto. Los linfocitos activados carecen de la vía "salvaje" por lo que tienen un requerimiento absoluto de la vía de *novoo*. Su efecto por tanto es selectivo en linfocitos y no afecta ni a neutrófilos ni a plaquetas a diferencia de la azatioprina.

También se ha podido comprobar que el MMF bloquea la glicosilación de las moléculas de adhesión implicadas en la interacción con los endotelios vasculares, impidiendo así el reclutamiento de los linfocitos y macrófagos hacia los sitios de inflamación. También inhibe la proliferación del músculo liso de la pared arterial. Este mecanismo podría explicar en parte que sea uno de los pocos fármacos inmunosupresores con efecto en el rechazo crónico.

Por tanto, el MMF es un agente inmunosupresor muy eficaz en el trasplante y se puede usar con corticoides asociado a ciclosporina y tacrolimus, siendo actualmente la estrategia terapéutica más segura si se precisa disminuir su dosis en la prevención/tratamiento de la insuficiencia renal.²² Exis-

ten estudios aleatorios y varias series no controladas con escaso número de pacientes que sugieren el posible efecto terapéutico en la EII. Como efectos secundarios más relevantes cabe destacar leucopenia y la toxicidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La ausencia de neutropenia resulta esencial para los pacientes ya que disminuye el número y gravedad de los episodios infecciosos.

- Dosis: 15-30 mg/k/día o 1.200 mg/m²/día en 2-4 dosis⁽²⁴⁾.

Farmacocinética y monitorización farmacológica

El MMF es bien absorbido y pasa rápidamente a su forma activa, el ácido micofenólico. Posee una vida media de 18 h y es metabolizado por el hígado. El AUC (área bajo la curva) del ácido micofenólico se incrementa en un 30% cuando la ciclosporina es sustituida por tacrolimus o sirolimus. El AUC en el periodo temprano post-trasplante es un 30% menor que el AUC en el periodo post-trasplante tardío (3-6 meses). Aunque la monitorización del ácido micofenólico no es utilizada rutinariamente; si es conveniente con vista a controlar la interacción con otros fármacos y diversas circunstancias que pueden alterar sus niveles en plasma, se propone de 1-3,5 mg/L (inmunoensayo)

La *mizorribina* tiene parecido mecanismo de acción que MMF aunque la experiencia clínica es escasa. El *brequinar* sódico es un inhibidor no competitivo de la dihidroorotato deshidrogenasa, que bloquea la formación de los nucleótidos uridina y citidina, inhibiendo la vía de síntesis *de novo* de las pirimidinas. Los linfocitos necesitan esta vía para la síntesis de RNA y DNA. El resultado es la inhibición de la proliferación de linfocitos activados. Puede producir efectos secundarios hematológicos y gastrointestinales.

INMUNOSUPRESIÓN CON AGENTES BIOLÓGICOS

Los anticuerpos policlonales dirigidos contra linfocitos se usan en la clínica del trasplante desde 1960. El uso de anticuerpos monoclonales principalmente OKT3 es posterior porque fue necesario que se desarrollaran las técnicas para su obtención y purificación.

Anticuerpos policlonales

Entre ellos están la globulina antilinfocitaria (GAL), la globulina antitimocitaria (ATGAM) y la timoglobulina. Siendo estas dos últimas las más empleadas y en concreto la timoglobulina. *Estos* anticuerpos son obtenidos tras inyectar en animales las células linfoides humanas que reaccionan creando anticuerpos ante las proteínas extrañas. Posteriormente se separa del suero obtenido la fracción de las gamma-globulinas. Las células empleadas para producir la sensibilización en los animales son linfoblastos para producir GAL y timocitos para producir ATGAM y timoglobulina. La diferencia entre estas dos radica en que la globulina antitimocítica ya tratada (GAT o ATGAM) se obtiene por inmunización en caballos y la timoglobulina procede del conejo. Los timocitos, como sabemos, serían linfocitos T que todavía no han madurado completamente.

El efecto inmunosupresor se puede conseguir por varios mecanismos, resultando en una disminución drástica del

número de linfocitos T. Sin embargo el grado de inmunosupresión de cada lote de preparado puede ser diferente debido a la mezcla polimorfa de anticuerpos que poseen.

Es por tanto imprescindible la monitorización de los niveles de linfocitos T. Se recomienda que para considerar que el tratamiento está siendo efectivo los niveles de linfocitos T deben ser de un 10% de los niveles pretratamiento. Tampoco debe durar el tratamiento más de 10-14 días, que es el tiempo que tarda el receptor en formar anticuerpos contra las globulinas administradas. El tratamiento profiláctico adecuado evita las reacciones alérgicas. Estas preparaciones producen un aumento de cuadros infecciosos incluso más significativo que con otros inmunosupresores ya que pueden producir una depleción intensa de linfocitos.

Anticuerpos monoclonales OKT3

Fue el primer anticuerpo monoclonal aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso terapéutico en humanos e introducido en la práctica clínica por Cosimi en 1981. Es un anticuerpo murino tipo IgG2a dirigido contra el complejo CD3 (el CD3 como sabemos se encuentra sólo en los linfocitos T unido al receptor de antígenos de estas células o TCR). Inhibe la actividad de los linfocitos efectores por diversos mecanismos. Como resultado del tratamiento, la célula T es incapaz de responder a antígenos porque es incapaz de reconocerlos.

El principal problema desde el punto de vista clínico del OKT3 son los efectos colaterales que ocasiona, con fiebre y escalofríos que comienzan 45-60 minutos tras la inyección y perduran durante algunas horas.

El segundo factor limitante es la formación de anticuerpos contra él porque es reconocido como una proteína extraña al ser de origen murino. El resultado de la formación de estos Acs frente a OKT3 conduce al fallo de la efectividad de este tratamiento. Sin embargo no se han descrito casos graves de enfermedad del suero. Hoy en día se recurre a diferentes estrategias para evitar la neutralización de los efectos por la formación de Acs frente a estas moléculas, debido a la xenosensibilización que provocan. Así, la producción de moléculas quiméricas consiste en combinar la región variable de la Ig de origen murino con una región constante de origen humano. Los anticuerpos humanizados poseen sólo la región CDR de origen murino y el resto de la Ig es humana. Finalmente, la síntesis de anticuerpos monoclonales humanos en fagos mediante tecnología de ADN recombinante está abriendo nuevas expectativas en inmunoterapia al contemplar la posibilidad de manipulación de las características biológicas y farmacocinéticas de estos anticuerpos.

Anticuerpos monoclonales anti receptor de IL-2: daclizumab, baxilisimab

Actúan contra la cadena α del receptor de IL-2 presente en linfocitos T activados. Por tanto tendrían un efecto bastante selectivo sobre los linfocitos T que están participando en la respuesta inmune.

Daclizumab

Se utiliza como inducción de inmunosupresión, asociado a un inhibidor de la calcineurina y corticoides. La dosis recomendada es de 1 mg/kg dentro de las 6 primeras horas de reperfusión, y posteriormente cada 14 días hasta 5 dosis posttrasplante. La duración de la inmunosupresión es de hasta 10 semanas si mantiene niveles $> 0,1$ mg/ml.

Baxilisimab

Tiene más afinidad por el receptor de la IL-2 pero está menos humanizado. Se utiliza a dosis de 10 mg en niños menores de 30 kg y 20 mg en >30 kg o bien $12 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ (total, 24 mg/m^2) máx., 20 mg/inyección y esta dosis igualmente se repite al cuarto día posttrasplante.

Estos agentes están sustituyendo o complementando de forma muy efectiva los corticoides en la inducción de inmunosupresión posttrasplante⁽²⁵⁾. Un estudio realizado en pacientes pediátricos, concluía que, en combinación con tacrolimus, es una alternativa al empleo de corticoides en la inducción de inmunosupresión posttrasplante hepático, con significativa reducción de incidencia de rechazo agudo y de infecciones⁽²⁶⁾. Otro estudio realizado en adultos con CSA ven similar número de rechazos, pero más baja tasa de infecciones y de complicaciones metabólicas⁽²⁷⁾. También ha sido utilizado en el tratamiento del rechazo agudo córtico-resistente.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo IgG. El infliximab se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo α (TNF α), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfotóxina (TNF β). La formación de los complejos infliximab-TNF α son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios, como IL-6 y la proteína C reactiva.

Se administra en perfusión durante 2 horas, a dosis de 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6, seguido de una terapia de mantenimiento cada 8 semanas⁽²⁸⁾; las reacciones a la infusión son poco frecuentes y habitualmente leves⁽²⁹⁾ aunque pueden ser variables en intensidad... Previamente hay que descartar infección tuberculosa, por riesgo de reactivación. No está claro que la premedicación disminuya la frecuencia de estos efectos adversos (*rash*, vómitos, fiebre, hipotensión...), pero sí estaría indicada si hay antecedentes^(29,30).

Su empleo está indicado en la enfermedad de Crohn luminal refractaria y en la forma fistulizante⁽³¹⁾ y, aunque no existen ensayos controlados aleatorios adecuados sobre la efectividad de infliximab en la población pediátrica con colitis ulcerosa, los resultados de revisión sistemática y de metaanálisis sugieren que el infliximab también es efectivo en estos pacientes con colitis moderada o grave, resistente al tratamiento convencional con corticosteroides o fármacos inmunosupresores^(32,33). Recientemente se ha publicado un estudio que concluye que mejora la calidad de vida en pacientes con CU, y que el beneficio se mantiene durante un año⁽³⁴⁾.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes pediátricos que responden al régimen inductor de infliximab

mab presentaban mejor respuesta clínica y se mantenían a la semana 54ª cuando la infusión se realizaba cada 8 semanas (en comparación a cada 12 semanas)⁽³⁵⁾. La duración terapéutica dependería de la formación de Acs, pero los estudios ACCENT I y II sugieren que la utilización conjunta de infliximab y otros inmunomoduladores (INM) reducen la formación de anticuerpos anti-infliximab, facilitando y prolongando la respuesta terapéutica.

Así pues, parece que la terapia combinada con otros inmunomoduladores es superior que la de otros INM solos para inducir remisión⁽³⁶⁾, que esta terapia combinada es igual de eficaz que los corticoides en la EC activa, induce mejor la curación de la mucosa en los pacientes de EC de nuevo diagnóstico y que además esta pauta terapéutica puede prevenir la progresión de la EC. Por ello existe una tendencia emergente a utilizar estos fármacos de forma precoz para intentar modificar el curso de la enfermedad, evitando complicaciones y secuelas y posiblemente disminuyendo la necesidad de mantenimiento de por vida.

AGENTES ALQUILANTES

En este grupo destaca la ciclofosfamida, que es un agente alquilante citotóxico que fue introducido como agente anticanceroso hace más de 40 años. Pertenece, junto con las mostazas nitrogenadas y el clorambucil, a la familia de agentes alquilantes.

A nivel del sistema inmune, bajas dosis de ciclofosfamida inducen un progresivo descenso en el número de linfocitos y en menor cuantía el número de granulocitos. Se ve afectada tanto la inmunidad de células T como la producción de anticuerpos, lo que es debido a un descenso progresivo del número de células T CD4 y linfocitos B y, en menor medida de, células T CD8.

La toxicidad hematológica es una característica común a todos los agentes alquilantes con una depresión medular progresiva que limita la duración de los tratamientos. De especial consideración es la toxicidad a nivel de la vejiga, que se traduce por la aparición de cistitis y que es probablemente debida a la toxicidad de los metabolitos que se excretan por la orina. Otros efectos adversos que se han descrito son la carcinogenicidad y la teratogenicidad.

ANTIFOLATOS

Los antifolatos fueron introducidos también en la terapia del cáncer, particularmente para inducir remisiones en la leucemia linfoblástica. El metotrexato es el exponente más importante de estos fármacos. El metotrexato se une específicamente a la dihidrofolato reductasa (DHFR), que es la responsable de la reducción del ácido fólico de la dieta. Ello provoca una inhibición de la síntesis de DNA, lo que impide la replicación, y de RNA, lo cual bloquea numerosas funciones biológicas.

Existe un único ensayo aleatorio amplio por el que se puede recomendar el uso semanal de 25 mg de metotrexato por vía intramuscular para inducir la remisión y retirar totalmente los esteroides en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria^(37,38).

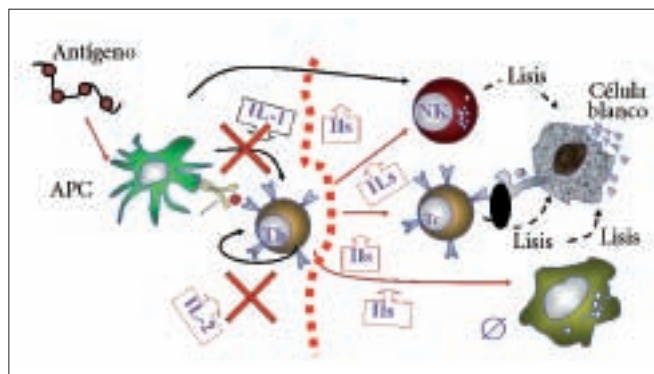


FIGURA 8. Mecanismo de acción de los corticoides (de Peña et al. Ed. Pirámide 1996).

Los efectos tóxicos se evidencian en un alto porcentaje de los pacientes, pero suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento o mediante la administración de ácido fólico. Cabe destacar la toxicidad hematológica y gastrointestinal con la aparición de úlceras, aunque las complicaciones pulmonares son lo más característico.

CORTICOIDES

Los glucocorticoides son hormonas que, debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, han sido ampliamente utilizados como agentes terapéuticos. Los glucocorticoides de síntesis presentan ciertas características que los hacen aptos para su utilización en clínica, como son:

1. La mayor potencia antiinflamatoria,
2. La vida media es más prolongada y
3. Ejercen un efecto menor sobre el metabolismo hidrosalino.

Los glucocorticoides se absorben bien en el tracto gastrointestinal. En sangre, el 75% se unen a transcortina o CBG, el 15% se unen a la albúmina y el 10% restante permanecen libres. Son metabolizados en el hígado, donde se inactivan y se hacen hidrosolubles para ser eliminados por la orina.

El glucocorticoide libre en sangre, al ser lipofílico y de pequeño tamaño, entra en las células por difusión simple, uniéndose en el citoplasma a un receptor intracelular. El receptor de los glucocorticoides posee diferentes dominios funcionales que se unen a secuencias específicas de DNA (*glucocorticoide responsive elements* o GRE). A dosis elevadas también tienen efectos no mediados por su receptor. La mayoría de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores son debidos a su acción antagonista de diversos factores de transcripción (AP-1, NF-AT y NF- κ B) necesarios para una expresión adecuada de gran número de citocinas y para la activación de linfocitos T (Fig. 8).

Los glucocorticoides ejercen su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio actuando sobre mecanismos involucrados en la inflamación y sobre las células inmunitarias.

- Efectos antiinflamatorios: los glucocorticoides son los agentes antiinflamatorios más potentes que se conocen. Actúan a distintos niveles. Por un parte, disminuyen la síntesis de fosfolipasa A2 y ciclooxigenasa, reduciendo la

producción de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Inhiben la síntesis de citoquinas inflamatorias: IL-1, IL-2 y TNF α , reduciendo la fiebre y otros síntomas, y la síntesis del óxido nítrico (vasodilatador local), reduciendo la inflamación y el eritema en el lugar de la inflamación.

- Efectos celulares: incrementan el número de neutrófilos circulantes, pero lo reducen en el foco inflamatorio al disminuir las moléculas de adhesión (ICAM1 y ELAM1), los factores quimiotácticos y las citocinas. También interfieren en la activación de los neutrófilos, posiblemente al disminuir la producción de IL-8. Reducen el número de eosinófilos, la quimiotaxis y la degranulación. Disminuyen el número de monocitos-macrófagos, la expresión de moléculas HLA de clase II y la producción de IL-1. También disminuyen el número de linfocitos circulantes mediante su redistribución en bazo y ganglios linfáticos y por apoptosis. Reducen la respuesta de linfocitos T a antígenos celulares. No existen evidencias de que puedan alterar la secreción de inmunoglobulinas por los linfocitos B.

Los efectos indeseables que se derivan de la terapia con glucocorticoides son numerosos debido a los amplios efectos biológicos que poseen. Uno de los más importantes es la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual conduce a insuficiencia suprarrenal tras una situación de estrés. Esta complicación, que puede aparecer cuando se utilizan tratamientos prolongados y a dosis altas, se minimiza prescribiendo una sola dosis matutina o un régimen con dosis en días alternos, por lo que se adopta en muchos regímenes terapéuticos. La hiperglucemia es consecuencia de un incremento de la gluconeogénesis hepática y de la inhibición de la captación de glucosa por las células, provocando una resistencia a la insulina (hiperglucemia con hiperinsulinemia). También afectan al tejido adiposo induciendo obesidad e hipertrigliceridemia. Originan un balance negativo del calcio debido al descenso de la absorción intestinal y al incremento de la eliminación renal, e interfieren en la función de las células formadoras de la matriz ósea ocasionando osteoporosis. Provocan hipertensión por su efecto mineralcorticoide y por actuación directa sobre el sistema cardiovascular (aumentan el inotropismo y disminuyen la síntesis de vasodilatadores, como las prostaglandinas). En los niños ocasionan retraso en el crecimiento que puede ser reversible, ya que no se afecta el cartílago de crecimiento. Otros efectos indeseables son: alteraciones del sistema nervioso central (euforia, insomnio, cambios de carácter y psicosis), cataratas y úlcera péptica.

Indicaciones

La utilización de los corticoides en la inducción y mantenimiento de la inmunosupresión en el trasplante hepático es bien conocida, así como su uso para revertir, en sus primera etapa, el rechazo agudo. Pero es cierto que cada vez más surgen protocolos para la sustitución por otros inmunomoduladores con menores efectos secundarios potenciales⁽³⁹⁾, principalmente referidos al crecimiento. Son muchos los centros que suspenden los corticoides a partir de los 3-6 meses de trasplante y la mayoría los retiran antes del año, pero los

protocolos deben tener en cuenta si ha existido episodio previo de rechazo y si la causa de trasplante fue una enfermedad autoinmune. Sin embargo, pese a la preocupación sobre la posible aparición de rechazo crónico, la mayoría de estudios no encuentran mayor número de pérdida de pacientes o de injertos ni mayor aparición de hepatopatía autoinmune *de novo* en los pacientes en los que se retiran los corticoides.

- Dosis postrasplante: tras revascularización del injerto hepático 10 mg/k/día de metilprednisona y posteriormente dosis descendientes 8-6-4-2-1-0,5 mg/k/día hasta llegar a la segunda semana con 0,3 mg/k/día de prednisona. Pasar a días alternos a partir del tercer mes.

Hasta ahora muy pocos fármacos han conseguido un beneficio clínico tan rápido y constante para el tratamiento de la EEI. La prednisona y metilprednisona (1-2 mg/k/día) consiguen porcentajes de remisión próximos al 90% a las 8-10 semanas de tratamiento. En la afectación de colon izquierdo y en proctitis se han utilizado en forma de enema (2 mg/100 ml) y espuma. Pero la recidiva suele ser la regla en la mayoría de los pacientes tras la suspensión del tratamiento. Sólo un 30% que tienen remisión clínica se constata también remisión endoscópica. En la EII moderada-grave deberían tenerse en cuenta la corticodependencia, que al año puede afectar al 36% de los pacientes con enfermedad de Crohn, por lo que tendrían que valorarse otras terapias inmunomoduladoras⁽⁴⁰⁾.

El uso de la budesonida (9 mg equivalen a 40 mg de prednisona) en la EC ha sido investigado en varios estudios⁽⁴¹⁾; un metaanálisis realizado para ver la inducción de remisión en la EC concluía que los corticosteroides convencionales son un poco más efectivos como tratamiento esteroide de primera línea en pacientes con enfermedad de Crohn activa. En la enfermedad localizada en el íleon y el colon ascendente, la budesonida es más efectiva que el placebo o el 5-AAS. Son menos los eventos adversos observados con la budesonida que con los corticosteroides convencionales, pero aun en estos ensayos a corto plazo, se observó cierta influencia de la budesonida sobre los efectos subclínicos relacionados con los corticosteroides (p. ej., supresión del cortisol plasmático). En especial, deberían considerarse los efectos a largo plazo de la budesonida en pacientes pediátricos⁽⁴²⁾.

El uso sistemático de tratamiento con corticosteroides para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn no puede recomendarse a partir de la evidencia disponible⁽⁴³⁾.

La dosis en el tratamiento de la enfermedad hepatopatía autoinmune es de 1-2 mg/k día (máximo, 60 mg) de prednisona, disminuyendo en lo posible tras la normalización de las enzimas de citólisis. La remisión se consigue generalmente en un 80% en los 3 primeros meses, posteriormente se mantiene a la dosis más baja posible de mantenimiento, ya que la recidiva es la norma con la suspensión de los corticoides⁽⁴⁴⁾. Frecuentemente se asocian a azatioprina para mantener la remisión⁽⁴⁵⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

La terapia inmunosupresora disponible en la actualidad plantea una serie de problemas: no es específica en su mecanis-

mo de acción y debe mantenerse durante toda la vida en el individuo trasplantado, lo que provoca una alta incidencia de infecciones, cáncer y otras complicaciones de índole no inmunológica como han sido reseñadas. Por tanto la situación ideal sería alcanzar en el receptor un estado inmunológico de no respuesta o tolerancia específica frente a los aloantígenos del trasplante pero que al mismo tiempo dejase activo el sistema inmune en su función general de defensa. Esto es, inducir un estado de tolerancia específica frente al trasplante. Este hecho no es una entelequia ya que se conocen diversos mecanismos fisiológicos de tolerancia o supresión específica que de manera natural se han observado en ciertos individuos trasplantados. Entre ellos:

1. Liberación de HLA soluble: la liberación de estas moléculas al torrente sanguíneo puede provocar la delección funcional de las células CTL específicas frente a antígenos HLA clase I. El hígado es uno de los órganos que más HLA solubles produce, pudiendo jugar estas moléculas un importante papel en el especial comportamiento que presenta este tipo de trasplante.
2. Quimerismo: en trasplantados de hígado y médula se puede establecer un quimerismo celular, cuyo resultado es la inducción de un estado de inmunosupresión natural y mutua que da origen a la denominada acomodación del injerto.
3. Presencia de células reguladoras/supresoras específicas que juegan un papel muy importante en los procesos de tolerancia.
4. Receptores inhibidores de la citotoxicidad (KIR) presentes en células NK y otras y que al detectar un determinado Ag HLA clase I, sobre la célula blanco, pueden transmitir señales negativas que eviten el ataque a la diana (en vez de su destrucción).
5. Moléculas de tipo HLA no clásicas como, HLA-G, con múltiples funciones tolerogénicas. Su presencia en órganos trasplantados está relacionada con una mayor aceptación del mismo por parte del huésped. En consecuencia, HLA-G podría ser una molécula adecuada para el desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas a la inducción de tolerancia específica.

La tolerancia es un reto de futuro, pero que es posible en humanos. Prueba de ello es que en animales de experimentación se está consiguiendo y que existe un modelo natural, como es la relación madre-feto que puede dar información en los próximos pasos. Por último, recordar que la posibilidad de autotrasplantes de tejidos propios preparados en laboratorio abren la puerta a un mundo intrigante que se irá aclarando en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rhee SJ, Bousvaros A. Immunosuppressive Therapies. En: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Hamilton BC Inc. 2004. p.2015-2044
2. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007 ; 449(7164): 819-26.
3. Fairchild PJJ. Presentation of antigenic peptides by products of the major histocompatibility complex. *Pept Sci*. 1998; 4(3): 182-94.
4. Hackett CJ Cell-mediated processing and presentation of T cell antigenic determinants. *Curr Opin Immunol*. 1989; 2 (1): 117-22.
5. Single RM, Meyer D, Mack SJ, Lancaster A, Erich HA, Thomson G International HLA and Immunogenetics Workshop: report of progress in methodology, data collection, and analyses. *Tissue Antigens*. 2007; 69 Suppl 1: 185-7.14th.
6. Feske S Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(9): 690-702.
7. Gasparoni A, Ciardelli L, Avanzini A, Castellazzi AM, Carini R, Rondini G, Chirico G. Age-related changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. 2003; 84(4): 297-303.
8. Kepler TB, Chan C Spatiotemporal programming of a simple inflammatory process. *Immunol Rev*. 2007; 216: 153-63.
9. Van Mourik ID, Kelly DA. Immunosuppressive drugs in paediatric liver transplantation. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(1): 43-60.
10. Dunn Stephen P. Neoral monitoring 2 hours post-dose and the pediatric transplant patient *Pediatric Transplantation*. 7(1), 25-30 doi:10.1034/j.1399-3046.2003.02040.x
11. Levy GA. Neoral/cyclosporine-based immunosuppression. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5(4 Suppl 1): S37-47.
12. Jara P, Galindo P, Rodríguez I. Inmunosupresión. En: Jara P. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: Ergon; 2006. p. 519-543.
13. Ozdemir O, Arrey-Mensah A, Sorensen RU. Development of multiple food allergies in children taking tacrolimus after heart and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10(3): 380-3.
14. Turska-Kmieć A, Jankowska I, Pawlowska J, Kalicifski P, Kawalec W, Tomyn M, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic cardiomyopathy after conversion to rapamycin in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2007; 11(3): 319-23.
15. Roque J, Ríos G, Humeres R, Volpi C, Herrera JM, Schultz M, et al. Early posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38(3): 930-1.
16. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Ciclosporina versus tacrolimus para los pacientes con trasplante hepático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
17. Co QD Pham, Carly B Efros, and Rosemary R Berardi Cyclosporine for Severe Ulcerative Colitis *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 96-101.
18. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynsvold J, Stange EF, MacDonald JK. Ciclosporina para la inducción de remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. Olmedo Martín R, Jiménez Pérez M, Marín García D, Amo Trillo V, Pérez-Olivares Jaén J, Romero Blasco B. Tacrolimus in the treatment of refractory moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(6): 327-33.

20. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, González T, López S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(1): 18-9.
21. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(23): 3232-6.
22. Burkhard Tönshoff, Britta Höcker. Treatment strategies in pediatric solid organ transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Pediatric Transplantation.* 2006; 10(6): 721-729.
23. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. Azatioprina y 6-mercaptopurina para mantener la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. Harmon W E Induction and Maintenance Immunosuppression En: Fine RN, Olthoff KM, Kelly DA Harmon WE, eds. *Pediatric Solid Organ Transplantation.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2007 p.77-88.
25. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet.* 2003; 362(9401): 2068-70.
26. Spada M, Petz W, Bertani A, Riva S, Sonzogni A, Giovannelli M, et al. Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. *American Journal of Transplantation.* 2006; 6: 1913-21.
27. Lladó L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *Thosin Study Group Journal of Hepatology.* 2006;44: 710-6.
28. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infiximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs.* 2007; 67(12): 1703-23
29. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(3): 265-9.
30. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(5): 442-6.
31. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infiximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(4): 717-20.
32. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infiximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 ; 16(11): 1167-71.
33. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral a para la inducción de remisión de la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, Número 4.* Oxford: Update Software; 2007.
34. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johanns J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(6): 1338.
35. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. REACH Study Group Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease *Gastroenterology.* 2007; 132(3): 863-73; quiz 1165-6.
36. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) Infiximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2006; 130(4): 1054-61.
37. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332: 292-297.
38. Alfadhli AAF, McDonald JWD, Feagan BG. Metotrexato para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn refractaria (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
39. Cintorino D, Riva S, Spada M, Minervini M, Sonzogni A, Foglieni CS, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in pediatric liver transplantation: safety and efficacy after a short-term follow-up. *Transplant Proc.* 2006; 38(4): 1099-100.
40. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(4): 928-32.
41. Escher JC; European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(1): 47-54.
42. Otle A, Steinhart AH. Budesonida para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
43. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO, et al. Corticosteroides para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
44. Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, de Castro LP, Fagundes ED, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(1): 65-70.
45. Squires RH. Jar Autoimmune hepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004; 6(3): 225-30.

Probióticos, prebióticos y simbióticos en patología digestiva

L. Peña Quintana, D. Madruga Acerete

Hace 100 años el científico ruso Ilja Metchnikoff, que trabajaba en el Instituto Pasteur de París, publicaba los efectos beneficiosos de determinadas bacterias intestinales que se consumían en forma de leches fermentadas, refiriendo textualmente que “la ingestión de microorganismos específicos como *Lactobacillus* pueden desplazar las toxinas producidas por los microorganismos de putrefacción en el tracto intestinal, promoviendo la salud y prolongando la vida”.

El uso de estos microorganismos, tanto para la prevención de enfermedades como para su tratamiento⁽¹⁾, está teniendo un importante auge en la actualidad y son cada vez más numerosas las publicaciones al respecto.

FLORA GASTROINTESTINAL

Composición

La flora intestinal o microbiota tiene una concentración progresivamente mayor a lo largo del intestino, con escasas colonias en estómago y duodeno, y localización preferente en el colon (95%), que es el órgano metabólicamente más activo del organismo. Su concentración es de 10^{14} (100 billones) y su peso, de entre 300 a 600 g. Está constituida principalmente por bacterias predominantemente anaerobias estrictas (gram positivas y negativas) en una proporción 100-1.000:1 con respecto a las aeróbicas, soliendo vivir en *biofilms* asociadas a células exfoliadas, moco o partículas de comida sin adherirse a la mucosa intestinal. Su contenido es 10 veces superior a las células del organismo humano, calculándose en unas 400 las especies bacterianas, aunque el 99% lo constituyen sólo entre 30-40 especies (Tabla I).

Los microorganismos intestinales predominantes en la composición de la microbiota del intestino humano se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Bacterias patógenas con efectos negativos para la salud.
- Bacterias beneficiosas con efectos positivos para la salud.
- Bacterias con efectos indistintamente negativos y positivos.

Colonización y mantenimiento de la flora gastrointestinal

El recién nacido presenta un intestino estéril que comienza a colonizarse tras el parto. Durante muchos años se consideró que la principal fuente natural de bacterias era la microflora intestinal y vaginal maternas. Sin embargo, estudios recientes demuestran que la leche materna es el mayor factor en la iniciación, desarrollo y composición de la micro-

flora del niño, ya que es una fuente continua de microorganismos (10^5 - 10^7 ufc/día), siendo el número de especies bacterianas bajo, oscilando entre 2 y 12 y habiéndose detectado, entre otras, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* (*gasseri*, *fermentum*, *salivarius*, *acidophilus*, *rhamnosus*, *plantarum*, *reuteri*), *Enterococcus* y *Streptococcus* sp. en una concentración de 10^6 - 10^8 ufc/L. Se sugiere que al menos una parte de estas bacterias podrían proceder de la microbiota intestinal de la madre a través de la ruta enteromamaria⁽²⁾.

Tras el parto comienzan a proliferar bacterias aerobias o anaerobias facultativas, como *enterobacterias* (*E. coli*), *estreptococos* y *estafilococos*. Entre el 4º y 7º día y tras el consumo bacteriano de oxígeno del intestino aparecen y proliferan las bacterias anaerobias, como *bifidobacterias*, *bacteroides* y *Clostridium*. A partir del 10º día son detectables los *Lactobacillus*.

En determinadas circunstancias, como la cesárea, la colonización tiene lugar a partir del medio ambiente, retrasándose la adquisición de la flora intestinal permanente. En las Unidades de Neonatología y Maternidades las *enterobacterias* y probablemente los anaerobios son transferidos de un recién nacido a otro.

El tipo de alimentación influye en el establecimiento de la flora microbiana:

- Los niños amamantados poseen predominantemente *bifidobacterias* (*longum*, *breve* e *infantis* –90%–) y, en menor concentración, *Lactobacilos* (*acidophilus*, *gasseri* y *johnsonii*) con pocos *bacteroides*, *coliformes* y *clostridios*.
- En los lactantes con alimentación artificial predominan *bacteroides* y *coliformes*, con menor proporción de *bifidobacterias*.

El establecimiento de la microflora es lento y gradual durante varios años. Tras el inicio de la alimentación complementaria la flora cambia de forma progresiva y, entre los 10 y 18 meses de edad, con la incorporación a la alimentación del adulto, existen más *Bifidobacterium* spp que *bacteroides* spp, altos niveles de *enterobacterias* y *enterococos* y bajos de *Lactobacillus* spp. A partir de los 2 años de edad la flora intestinal es prácticamente definitiva, ya que el sistema inmune reconoce y tolera las especies bacterianas adquiridas en la primera etapa de la infancia (Tabla I).

La composición de la flora intestinal puede variar de un individuo a otro y, aunque parece ser relativamente estable en el tiempo en una misma persona, el tipo de dieta, el estrés,

TABLA I. Flora gastrointestinal del hombre (ufc/ml).

	Estómago	Yeyuno	Íleon	Colon
Bacterias totales	0-10 ²	0-10 ⁵	10 ³ -10 ⁷	10 ¹⁰ -10 ¹²
Bacterias aeróbicas o anaeróbicas facultativas				
Enterobacterias	0-10 ²	0-10 ³	10 ² -10 ³	10 ⁴ -10 ¹⁰
Estreptococos	0-10 ³	0-10 ⁴	10 ² -10 ⁶	10 ⁵ -10 ¹⁰
Estafilococos	0-10 ²	0-10 ³	10 ² -10 ⁵	10 ⁴ -10 ⁷
Lactobacilos	0-10 ³	0-10 ⁴	10 ² -10 ⁵	10 ⁶ -10 ¹⁰
Hongos	0-10 ²	0-10 ²	10 ² -10 ³	10 ² -10 ⁶
Bacterias anaeróbicas				
Bacteroides	Raros	0-10 ²	10 ³ -10 ⁷	10 ¹⁰ -10 ¹²
Bifidobacterias	Raros	0-10 ³	10 ³ -10 ⁵	10 ⁸ -10 ¹²
Cocos gram-positivos	Raros	0-10 ³	10 ² -10 ⁵	10 ⁸ -10 ¹¹
Clostridios	Raros	Raros	10 ² -10 ⁴	10 ⁶ -10 ¹¹
Eubacterias	Raros	Raros	Raros	10 ⁹ -10 ¹²

las infecciones y la ingestión de antibióticos pueden producir cambios transitorios, y el envejecimiento definitivo de la misma. Poblaciones de diferentes países presentan distinta composición bacteriana de su microflora intestinal (Tabla I).

Resistencia a la colonización

La microflora habitual posee una “resistencia a la colonización” o efecto barrera intestinal, sobre todo a patógenos potenciales, ya que el nivel de población microbiana se regula por la competencia por el espacio, los nutrientes y los lugares de adhesión celular, por la producción de bacteriocinas o por el consumo de un microbio más pequeño (predación) o más grande (parasitismo).

Funciones de la flora gastrointestinal

La presencia de la flora intestinal es imprescindible en el hombre. En animales de experimentación a los que se ha mantenido estéril su aparato digestivo, no se desarrollan adecuadamente. La flora gastrointestinal es absolutamente necesaria para el desarrollo y el mantenimiento de la inmunidad sistémica y de las mucosas, ya que es la flora normal la que desencadena la respuesta inmunitaria y no la patógena ni los antígenos alimentarios⁽³⁾.

Esta microbiota se encuentra estrechamente relacionada con el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el cual procesa los antígenos que interactúan con la mucosa intestinal y disemina la respuesta inmunitaria. Para ello, el GALT posee las placas de Peyer con sus linfocitos, los linfocitos peritoneales, los de la lámina propia y los intraepiteliales, además de las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas y células B) que captan o digieren al antígeno o microorganismo y los presenta a las células Th (Th1 inmunidad celular, Th2 producción de IgE, siendo excluyentes ambas poblaciones) que, a través de determinadas citoquinas, estimulan a las células B para la producción de inmunoglobulinas A, G ó E (Fig.1).

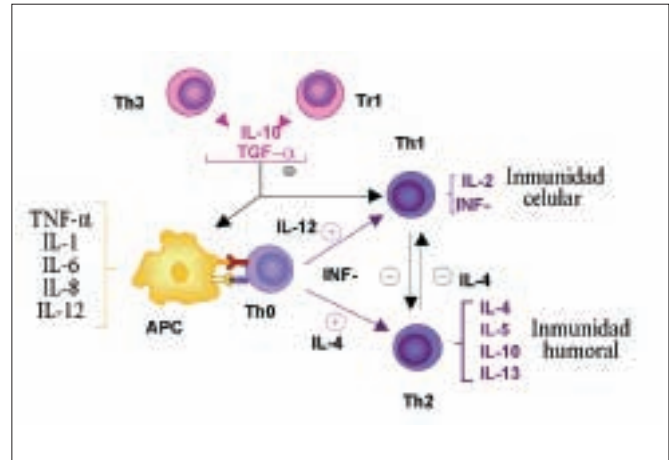


FIGURA 1. Diferenciación Th1, Th2.

Para la inducción de la respuesta inmunitaria, tanto las bacterias comensales como las patógenas actúan mediante señales moleculares microbianas a través de los *toll-like receptors* (TLR), receptores que se encuentran en la membrana extracelular de los que se conocen más de 10 y de los *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain* (NOD/CARD), familia de sensores proteicos intracelulares de los que se conocen más de 20 hasta la actualidad.

En la tabla II se especifican los posibles efectos patógenos/ tóxicos y los efectos positivos o promotores de la salud.

TEORÍA DE LA HIGIENE

En la actualidad se postula la hipótesis de la “higiene excesiva” para explicar el aumento progresivo en los países industrializados de las enfermedades alérgicas e inmunitarias. Los cambios producidos en estas sociedades por el exceso de higiene, las vacunas, la disminución de las enfermedades infecciosas, los alimentos habituales con menor carga bacteriana y el abuso de antibióticos, entre otros, a diferencia de los países en desarrollo, inducen una menor producción de Th1, con un exceso de producción de Th2 mediante la formación de interleucinas 4, 5, 13 que estimulan la diferenciación de los eosinófilos, elevación de IgE y mayor propensión a fenómenos alérgicos (figura 1). Este fenómeno es de especial importancia en el neonato y en el lactante, ya que durante la vida fetal su respuesta es Th2 para no ser eliminado; si tras el nacimiento, no posee un contacto con “bacterias beneficiosas” que revierta la respuesta de Th2 a Th1, será la primera la predominante y, por tanto, mayor la propensión a fenómenos alérgicos e inmunes. Por este motivo se postula la administración de “suciedad limpia” en forma de bacterias probióticas para revertir la situación de Th2 a Th1 (Fig. 1).

PROBIÓTICOS

Concepto

El término probiótico proviene del griego bios (vida), que significa pro-vida y se contraponen al término antibiótico. Los probióticos son definidos por la FAO como “micro-

TABLA II. Efectos de la flora intestinal.

Efectos patógenos/tóxicos

- Diarrea/estreñimiento
- Infecciones
- Efectos sistémicos
- Lesiones hepáticas
- Producción SH₂ tóxico
- Tumores malignos
- Encefalopatías
- Formación de carcinógenos
- Putrefacción

Efectos beneficiosos

- Inhibición del crecimiento de bacterias exógenas y/o endógenas
- Estimulación de la función inmunitaria, antibacteriana y antitumoral
- Contribución a la digestión y/o absorción de nutrientes
- Síntesis de vitaminas
- Disminución del colesterol
- Disminución de la distensión gaseosa
- Reducción del nivel de amoniemia
- Producción de factores de crecimiento para las células intestinales
- Regulación del tránsito intestinal. Deconjugación de ácidos biliares y promoción de la circulación enterohepática. Mejoría de la tolerancia a la lactosa

organismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, ejercen una acción benéfica sobre la salud del huésped”.

Para considerarse un microorganismo como probiótico debe reunir una serie de condiciones que quedan especificadas en la tabla III.

Los probióticos usados en humanos se especifican en la tabla IV, siendo los principales los *lactobacilos* y las *bifidobacterias*, microorganismos que se encuentran de forma habitual en el intestino humano, donde ejercen una serie de efectos favorables en nuestra salud.

Los más conocidos son los *lactobacilos*, bacterias ácido lácticas que se han usado durante mucho tiempo por sus beneficios y seguridad en el consumo humano, mediante la ingesta de leches fermentadas.

Las *bifidobacterias* (denominadas así por su forma bífida en Y) son bacterias ácido lácticas anaeróbicas, que utilizan una vía metabólica específica para la degradación de la lactosa, produciendo ácido láctico y ácido acético (con mayor poder bacteriostático que el primero); este hecho le confiere un poder bacteriostático mayor que el de otras bacterias, que sólo producen ácido láctico. Son los microorganismos predominantes del lactante que recibe lactancia materna.

Mecanismos de acción

Los probióticos protegen al huésped de los gérmenes patógenos mediante la resistencia a la colonización o efecto barrera y a la modulación de los mecanismos de defensa del hués-

TABLA III. Condiciones de los probióticos.

- Procedencia humana
- No poseer patogenicidad
- Supervivencia a su paso por el intestino (alta resistencia) y poder recuperarse en las heces
- Resistencia proteolítica
- Estable frente a ácidos y bilis
- No conjugarse con las sales biliares
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino (supervivencia en el ecosistema intestinal)
- Capacidad para adherirse a la superficie de las mucosas y prevenir la colonización y adhesión de microorganismos patógenos
- Efectos positivos sobre la respuesta inmune y sobre la salud humana
- Capacidad para ser preparado de forma viable durante su utilización, almacenamiento y a gran escala (poder ser utilizados tecnológicamente)

ped. Para ello pueden poseer una serie de mecanismos de acción que actúan a tres niveles (Fig. 2):

- En un primer nivel actúan en la luz intestinal:
 - Compitiendo con otros microorganismos por el espacio y por los nutrientes, necesarios para el crecimiento bacteriano.
 - Produciendo antibióticos naturales de amplio espectro como helveticinas, curvacinas, lactocinas, nisinas, saccinas, plantaricinas, enterocinas y bifidocinas, entre otros.
 - Disminuyendo el pH intestinal (inferior a 4) mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta, como acetatos, butiratos, ..., generando peróxido de nitrógeno o produciendo ácido láctico. De esta forma se induce un ambiente hostil para diferentes microorganismos patógenos que no pueden sobrevivir en estas circunstancias y son rápidamente eliminados. Indicar que el butirato es la principal fuente energética para los enterocitos colónicos y uno de los principales moduladores de los hábitos intestinales, con incremento en el contenido de agua fecal y aumento en la frecuencia y volumen de la defecación.
 - Induciendo la producción de las mucinas ileocólicas MUC2 y MUC3, componentes esenciales de la capa mucosa que actúa como barrera protectora de la mucosa intestinal.

En un segundo nivel actúan en la mucosa intestinal al adherirse competitivamente en los receptores intestinales de los enterocitos y colonocitos, no permitiendo la adhesión de otros microorganismos no deseables que no pueden realizar sus funciones patógenas en el ser humano.

Por último, los probióticos pueden modular la respuesta inmunitaria no específica y específica en el intestino “promoviendo la función del intestino como barrera inmunitaria” mediante:

- Estimulación de la capacidad fagocítica de los leucocitos de la sangre periférica y del complemento, sin causar modificaciones de la fórmula leucocitaria o de los subconjuntos de linfocitos.

TABLA IV. Principales probióticos usados en la clínica.

Lactobacillus	- B. lactis
- <i>L. rhamnosus GG</i>	- B. breve
- <i>L. acidophilus</i>	- B. bifidum
- <i>L. acidophilus Lat 11/83</i>	- B. adolescentis
- <i>L. bulgaricus</i>	Enterococcus
- <i>L. casei</i>	- E. Faecium
- <i>L. casei Shirota</i>	- E. faecalis
- <i>L. salivarius</i>	- Streptococcus
- <i>L. johnsonii La1</i>	- S. thermophilus
- <i>L. reuteri</i>	- S. salivarius
- <i>L. plantarum</i>	Saccharomyces
- <i>L. lactis cremoris</i>	- S. boulardii
- <i>L. kefir</i>	- S. cerevisiae
- <i>L. brevis</i>	Otros
- <i>L. buchneri</i>	- Lactococcus lactis, cremoris,
- <i>L. gasseri</i>	diacetylactis
- <i>L. sakei</i>	- Bacillus subtilis, coagulans
- <i>L. fermentum</i>	- Leuconostoc spp
- <i>L. crispatus</i>	- Escherichia coli Nissle 1917
- <i>L. cellobiosus</i>	- Pediococcus acidilactici
- <i>L. curvatus</i>	- Propionibacterium
Bifidobacterium	freudenreichii
- <i>B. infantis</i>	
- <i>B. longum</i>	

- Producción de interferón gamma (IFN- γ).
- Producción de interferón α (IFN- α).
- Producción de TGF β -2 que bloquea la formación de IgE.
- Estimulo de las células T helper (Th) 1, que inducen la inmunidad celular mediante la producción de IFN- γ , interleucina 2,3 y factor estimulante de granulocitos macrófagos. Pueden modular la respuesta de Th2 a Th1 y de esta forma influir en el pronóstico y la evolución de los fenómenos alérgicos (Fig. 1).
- Activación de macrófagos y de la actividad natural killer.
- Aumento de la producción de anticuerpos séricos.
- Disminución de la permeabilidad intestinal.
- Estimulación de la respuesta humoral específica con producción de anticuerpos secretores específicos tipo IgA.
- Eliminación inmunitaria (neutralización de los antígenos foráneos que han atravesado la mucosa).

Según las características del probiótico puede poseer uno o varios de estos mecanismos de acción.

De otra parte, dentro de un mismo género y especie, las cepas pueden diferir en cuanto a su capacidad probiótica y no todas poseen iguales funciones, por lo hay que elegir "las cepas más resistentes y beneficiosas".

Funciones

La terapia con probióticos tiene la finalidad de:

- Reforzar los mecanismos de barrera del intestino al estimular los mecanismos defensivos endógenos del huésped.
- Mejorar la inflamación intestinal.
- Normalizar las disfunciones de la mucosa digestiva.
- Atenuar las reacciones de hipersensibilidad.

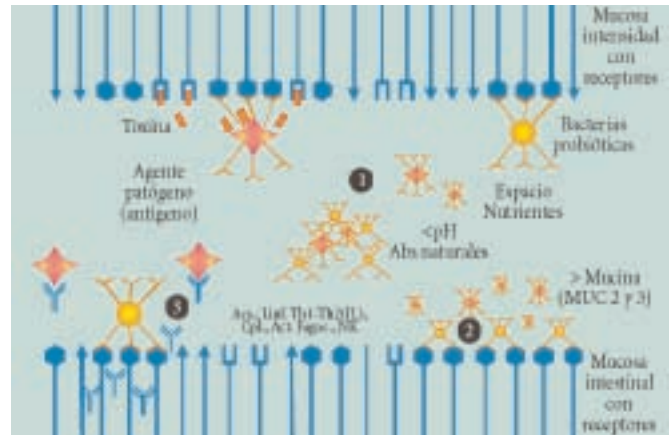


FIGURA 2. Mecanismos de acción de los probióticos.

Desconocemos si estas cepas, administradas como probióticos, se transforman en parte de la microflora eliminando cepas residentes o son supernumerarias a la flora autóctona. La colonización suele ser transitoria ya que, si se dejan de consumir, las bifidobacterias desaparecen de las heces y los lactobacilos lo hacen a los 7 días en el 67% de los casos. Por este motivo, se deben ingerir de forma continuada para obtener una colonización permanente.

Las posibles áreas potenciales de acción de los probióticos en patología gastrointestinal quedan referidas en la tabla V, siendo la reducción de la duración de la diarrea aguda infecciosa la que posee mayor evidencia científica, así como la prevención de la diarrea aguda nosocomial adquirida y de la asociada a antibióticos, la prevención de la "pouchitis" y el mantenimiento de la remisión, así como el tratamiento de la intolerancia a la lactosa (Tabla VI). Se necesitan más estudios básicos y clínicos para ampliar la lista de patologías, principalmente en el campo de la inmunidad intestinal y de las nuevas técnicas de biología molecular para el estudio del ecosistema digestivo.

DIARREA AGUDA

El efecto más investigado de los probióticos en la infancia es su utilización tanto para la prevención como para el tratamiento de la diarrea aguda.

Prevención de la diarrea aguda nosocomial

El estudio clásico de Saavedra y cols.⁽⁴⁾ demuestra que para la prevención de la diarrea aguda nosocomial el uso de fórmulas con probióticos (*Staphylococcus thermophilus* y *Bifidobacterium Bb 12*) en niños entre 5 y 24 meses de edad crónicamente hospitalizados, reduce su incidencia al 7% en el grupo tratado en comparación al 31% del grupo control. Otros estudios con *Lactobacillus GG* encuentran datos similares⁽⁵⁾.

Prevención de la diarrea aguda adquirida en la comunidad.

También se ha demostrado la eficacia de los probióticos en la prevención de la diarrea aguda adquirida en la comunidad.

TABLA V. Efectos de la flora intestinal.

Efectos beneficiosos de los prebióticos en patología gastrointestinal

- Diarrea aguda
- Diarrea del viajero
- Diarrea asociada a antibióticos
- *Helicobacter pylori*
- Criptosporidium y Giardia lamblia
- Enterocolitis necrotizante
- Colon irritable
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
- Encefalopatía hepática
- Hígado graso no alcohólico
- Pancreatitis
- Intolerancia a la lactosa
- Estreñimiento
- Prevención del cáncer

Pedone y cols.⁽⁶⁾, usando leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN-114001 comparada con yogur en niños sanos entre 6-24 meses de edad, encuentran una incidencia estadísticamente inferior de diarrea aguda (15,9%) con dicho probiótico en comparación con el yogurt (22%).

En un estudio más reciente en niños entre 4-10 meses de edad que recibieron fórmula suplementada con *Bifidobacterium lactis* BB12 o *Lactobacillus reuteri* frente a un grupo control sin suplementación, en el grupo estudio los episodios de diarreas y su duración eran estadísticamente menores que en el grupo control⁽⁷⁾.

También han sido ensayados en niños desnutridos menores de 2 años de edad, donde se comprueba una disminución del número de episodios en los pacientes que tomaron *Lactobacillus GG*, en comparación con placebo, aunque de duración similar⁽⁸⁾.

En ratas gestantes se ha utilizado *Bifidobacterium* o placebo hasta el nacimiento. Posteriormente se somete a las ratas lactantes y a sus madres a contacto con rotavirus, demostrándose en las ratas que sus madres tomaron *Bifidobacterium* un aumento de la IgA secretora con una mejor protección contra los rotavirus, frente al grupo control⁽⁹⁾.

En humanos se ha ensayado la adición de *Lactobacillus* al final de la gestación, comprobándose colonización por *Lactobacillus* en el recién nacido, siendo estable al menos 6 meses y pudiendo persistir hasta los 2 años de edad⁽¹⁰⁾. Otros estudios también apuntan beneficios en la madre lactante⁽¹¹⁾.

Tratamiento de la diarrea aguda

Los probióticos disminuyen la duración y la gravedad de la diarrea aguda, principalmente en las de origen viral y preferentemente por *rotavirus*, al limitar la superficie de mucosa en la que se desarrolla la infección y a sus efectos inmunológicos. Hoy en día está ampliamente aceptado su uso en esta patología.

Sus efectos parecen ser más limitados para las de origen bacteriano; aunque también se ha demostrado efectividad

TABLA VI. Grado de evidencia de los probióticos.

Recomendación grado A (nivel de evidencia 1A)

- Tratamiento de la diarrea aguda
- Prevención de la diarrea asociada a antibióticos
- Prevención de la diarrea aguda
- Prevención de la "pouchitis" y mantenimiento de la remisión
- Tratamiento de la intolerancia a la lactosa

Recomendación grado A (nivel de evidencia 2B)

- Prevención de la sepsis asociada a pancreatitis aguda grave
- Prevención de la sepsis postquirúrgica
- Prevención de la enterocolitis necrotizante

en *Shigellosis* y otras infecciones bacterianas (*Salmonelosis*, *Escherichia coli enterotoxigénica*,...)⁽¹²⁾.

Son numerosos los estudios de probióticos para el tratamiento de la diarrea aguda, habiéndose ensayado varios tipos (*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium* SF68). Varios meta-análisis⁽¹³⁻¹⁵⁾ han confirmado su utilidad en esta entidad, concluyéndose que son más efectivos:

- Al inicio de la enfermedad.
- Con dosis altas (10^{10} – 10^{11} UFC/ día) y no inferior a 5 días.
- Más evidente en niños de países desarrollados.
- Mayor eficacia para *Lactobacillus*.

De otra parte, también se ha ensayado con éxito su inclusión en soluciones de rehidratación oral con una alta eficacia.

Según la medicina basada en la evidencia (mbe) los probióticos poseen una recomendación grado a (nivel de evidencia 1a) tanto para el tratamiento como para la prevención de la diarrea aguda nosocomial o adquirida⁽¹⁶⁾ (Tabla VI).

DIARREA DEL VIAJERO

Para la prevención de la diarrea del viajero los estudios son discordantes, debido a las diferentes áreas geográficas y a las características de las poblaciones estudiadas.

El *Lactobacillus GG* reduce el riesgo de diarrea del viajero en un 40-50% en personas que viajan de países desarrollados a países en vías de desarrollo. También se ha demostrado eficaz el *Saccharomyces boulardii*⁽¹⁾ en la prevención de la diarrea del viajero.

Otros estudios no encuentran efectos beneficiosos de *Lactobacillus GG* frente a placebo para la prevención de la diarrea del viajero.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) se produce entre un 11 y un 40% de los niños tras la administración de antibióticos de amplio espectro. La aparición de DAA dependerá, entre otros factores, del antibiótico usado y de la duración del mismo. Los principales antibióticos implicados son las aminopenicilinas, la amoxicilina-clavulánico, las cefalos-

porinas y la clindamicina, que intervienen sobre los anaerobios de la microbiota intestinal, responsables de la proliferación de patógenos. Entre los mecanismos patogénicos de la misma se encuentran una alteración de la flora intestinal con inflamación aguda de la mucosa intestinal, secreción osmótica de agua, disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta y otros cambios metabólicos⁽¹⁴⁾.

El uso de probióticos concomitantemente con antibióticos orales reduce hasta en un 75% la aparición de diarrea. Se ha demostrado la eficacia de *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium bifidum*, entre otros, siendo los dos primeros los que han demostrado mayor eficacia. Entre los mecanismos propuestos para su acción beneficiosa en esta patología se citan la producción de sustancias antagonistas que inhiben o eliminan al patógeno, la competición con el patógeno para la adhesión o fuente nutricional, la inmunomodulación del huésped o la inhibición de la producción de toxinas bacterianas.

Cabe recordar que, aunque raro en la infancia, hasta 1/3 de las DAA en adultos son secundarias al *Clostridium difficile* y que *Saccharomyces boulardii* impide la adhesión del *Clostridium difficile* a la mucosa intestinal. Varios meta-análisis realizados en adultos^(17,18) y en niños^(19,20) demuestran la alta eficacia de *Saccharomyces boulardii* en la prevención de la DAA cuando se administra concomitantemente con el antibiótico.

En niños también se han usado *Lactobacillus* GG frente a placebo concomitantemente con la toma de antibióticos, demostrándose una disminución de la frecuencia de las deposiciones y un aumento de la consistencia de las mismas en los grupos tratados con probióticos.

En un reciente metaanálisis se demuestra que la administración de probióticos reduce la aparición de DAA de un 28,5% en el grupo no tratado a un 11,9% en el grupo tratado⁽²¹⁾. Sus efectos parecen menos favorables en el tratamiento, aunque reduce el número y la duración de la diarrea ya instaurada.

Según la MBE⁽¹⁷⁻²¹⁾, el uso de probióticos para la prevención de la DAA posee el mayor nivel de evidencia científica (recomendación grado A - nivel de evidencia I A -) (Tabla VI).

HELICOBACTER PYLORI

Se ha sugerido el uso de probióticos para la prevención y tratamiento de la colonización por *Helicobacter pylori*⁽²²⁾. Los estudios han sido realizados principalmente en adultos, aunque existen algunos trabajos en niños⁽²³⁾.

Los probióticos son capaces de bloquear la adhesión del *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica, inhibir su crecimiento y disminuir el número de bacterias en la mucosa gástrica, aunque "no poseen efecto erradicador". Han sido usados con cierta eficacia junto con la terapia habitual, entre otros, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus casei*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis* y *Bacillus clausii*. Estudios *in*

vitro han demostrado que el *Bacillus subtilis* produce un antibiótico específico, la anticoumacina A, contra *Helicobacter pylori*.

Dado el aumento de la resistencia antibiótica para la erradicación del *Helicobacter pylori*, los probióticos podrían jugar un importante papel como coadyuvante en la terapia.

OTRAS INFESTACIONES INTESTINALES

Se ha usado con éxito para el tratamiento del *Cryptosporidium* en pacientes inmunocomprometidos y en *Giardia lamblia*.

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Tras los primeros usos de *Bifidobacterium* en modelo animal (ratas) a las que experimentalmente se les producía enterocolitis necrotizante (ECN), donde se observaba que se reducía la aparición de ECN y muerte en el grupo tratado con probióticos en comparación con otro grupo control tratado con placebo, se ha ensayado su uso en humanos con *Bifidobacterium infantis* y *Lactobacillus acidophilus* en los que se demuestra una disminución de la incidencia, de la endotoxemia, de la gravedad y de la mortalidad⁽²⁴⁾. En un reciente metaanálisis⁽²⁵⁾ en los que se han usado diferentes probióticos, se confirman estos resultados aunque queda por aclarar la dosis, la duración, el tipo de probióticos, si solo o combinados y su seguridad a corto y largo plazos. Su mecanismo de acción incluye una reducción de la colonización mucosa por potenciales patógenos, un incremento del efecto barrera para las translocaciones bacterianas, un mecanismo competitivo de adhesión a los enterocitos y una modificación de la respuesta inmunitaria.

COLON IRRITABLE

Se ha ensayado en niños el uso de *Lactobacillus plantarum* 299V en esta entidad con efectos favorables, aunque son discutibles. En algunos estudios se sugiere que mejora la flatulencia y el dolor abdominal.

Sin embargo, un trabajo reciente usando *Lactobacillus* GG en niños con esta patología frente a un grupo placebo, no encuentran diferencias en cuanto al dolor abdominal ni a ningún otro síntoma, salvo la distensión abdominal percibida⁽²⁶⁾.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) presentan una hiperrespuesta inmune a las bacterias de la flora intestinal, siendo un importante mecanismo fisiopatológico en la génesis de las lesiones de la mucosa intestinal.

En estudios experimentales realizados en ratas con lesión mucosa inducida por metotrexato, el uso de *Lactobacillus plantarum* 299V reduce la traslocación bacteriana, la inflamación e incrementa la regeneración de la mucosa. En otro estudio en ratas a las que se ha inducido colitis se ha demostrado eficaz el uso de VSL#3⁽²⁷⁾.

En pacientes con enfermedad de Crohn (EC) la administración de probióticos es capaz de revertir algunas de las alte-

raciones de las respuestas inmunes de esta enfermedad, principalmente del TNF- α , que parece tener un papel fundamental en la patogenia de la función inmunitaria de la mucosa. Estudios *in vitro* demuestran que la incubación de mucosa de íleon terminal de pacientes con EC activa con *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce significativamente la liberación de TNF- α por la mucosa inflamada, que se asocia con una reducción de la expresión de TNF- α en los linfocitos intraepiteliales y con una reducción de la expresión de CD25 en los linfocitos T de la lámina propia, indicando por tanto una modulación de la respuesta inflamatoria⁽²⁸⁾.

La administración de *Lactobacillus GG* en pacientes pediátricos con EC disminuye la permeabilidad intestinal, que se encuentra aumentada en esta patología, pudiendo tener un efecto beneficioso. Un estudio piloto usando *Lactobacillus GG* demuestra efectos beneficiosos en niños con EC⁽²⁹⁾. Sin embargo, otros estudios no encuentran efectos positivos, por lo que su uso en la infancia es contradictorio en la actualidad.

Algunas preparaciones de probióticos se han mostrado eficaces en el tratamiento de la colitis ulcerosa. VSL#3, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus reuteri* han sido ensayados con éxito para el tratamiento de la colitis ulcerosa experimental, no existiendo datos valorables en la infancia.

Poseen un claro efecto positivo en la prevención de la “pouchitis” o reservoritis y en el mantenimiento de la remisión con un grado de recomendación A (nivel de evidencia 1A) según la MBE.

El campo de los probióticos para el tratamiento de la Enfermedad inflamatoria intestinal parece ser alentador, aunque se necesitan estudios más amplios.

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL

Se ha usado con éxito el uso de *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus plantarum* 299V en niños afectados de síndrome de intestino corto y sobrecrecimiento bacteriano intestinal donde es frecuente esta complicación. La finalidad es sustituir la flora patógena por una beneficiosa para el paciente, que no le cause las graves complicaciones de esta patología, como atrofia intestinal e inflamación.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

En estudios experimentales en ratas cirróticas se ha usado *Lactobacillus johnsonii* para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Con esta terapia vehiculizada con antioxidantes se consiguió una supresión de las translocaciones bacterianas, una reducción del contenido ileal y cecal de *enterobacterias* y *enterococcus* y una disminución de los niveles de malondialdehído, comparado con el grupo que sólo recibió antioxidantes⁽³⁰⁾. Sin embargo, en un estudio similar con *Lactobacillus rhamnosus GG* no encuentran los mismos datos⁽³¹⁾.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

En esta entidad, entre otras noxas, las bacterias intestinales, las endotoxinas bacterianas y el TNF- α parecen modular el daño hepático.

Estudios experimentales con VSL#3 en ratas con hígado graso no alcohólico demuestran una disminución de la lesión hepática, de la grasa total hepatocitaria y de los niveles de ALT⁽³²⁾.

Estos hallazgos abren una posible terapia coadyuvante para esta patología altamente prevalente en los países desarrollados, secundaria principalmente a la obesidad.

PANCREATITIS

Se ha ensayado con eficacia el uso de probióticos (*Lactobacillus plantarum*) en la prevención de complicaciones sistémicas por translocaciones bacterianas en pacientes adultos con pancreatitis aguda grave, con una disminución muy relevante de la mortalidad⁽³³⁾. Estos mismos efectos positivos han sido también ensayados con probióticos en pacientes adultos transplantados hepáticos con complicaciones infecciosas secundarias a traslocaciones bacterianas. Todos estos estudios abren una nueva estrategia terapéutica para la prevención de complicaciones sépticas en pacientes críticos.

Según la MBE la prevención de sepsis asociada a la pancreatitis aguda grave⁽³³⁾ y la prevención de sepsis posquirúrgica poseen una recomendación grado A (nivel de evidencia 2B).

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

El uso de probióticos como leches fermentadas mejora la tolerancia a la lactosa en individuos con intolerancia a ésta, al degradarse por las enzimas bacterianas (beta-galactosidasas), mejorando su digestibilidad al contribuir a la digestión de la lactosa en el intestino delgado y disminuir el vaciamiento gástrico. Varios estudios demuestran una mejor digestión de la lactosa y menor excreción de hidrógeno en el aire espirado en pacientes con intolerancia a la lactosa que consumen yogur.

ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

Se ha sugerido el tratamiento con probióticos para el estreñimiento funcional, con el fin de mejorar la motilidad intestinal o reparar la posible disbiosis de estos pacientes. Se han usado *Lactobacillus casei*, *rhamnosus* y *reuteri* en adultos y *Lactobacillus GG* en niños sin encontrarse efectos positivos, por lo que en la actualidad no existe ninguna evidencia científica en esta patología⁽¹⁴⁾.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER

En la fisiopatología del cáncer de colon la flora intestinal interviene de forma preponderante, existiendo una clara relación entre dieta y cáncer de colon. De esta forma, se han identificado a nivel experimental algunos probióticos (*Lactobacillus GG*) que pueden intervenir en la detoxificación de mutágenos o carcinógenos, al poseer capacidad para inhibir enzimas bacterianas del tubo digestivo (principalmente, bacteroides y Clostridium) relacionadas con carcinógenos colónicos, como beta-glucuronidasa, beta-glicosidasa, azorreductasa, nitrorreductasa y ácido glicocólico hidrolasa. Por otra parte, se ha sugerido en los probióticos un incremento del mecanismo de la apoptosis, eliminando células que están

TABLA VII. Características de los prebióticos.

- Resisten a la digestión por las hidrolasas en el intestino delgado
- No son absorbidos en la parte superior del tracto digestivo
- Sustratos selectivos de una o de un grupo reducido de bacterias colónicas beneficiosas, mediante estimulación de su número o de su actividad metabólica
- Mantienen el equilibrio de la flora colónica a favor de una composición mejor
- Producen efectos beneficiosos luminales y sistémicos en el huésped, que lo ingiere mediante la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles

proliferando de forma descontrolada. Por este motivo, es probable que el uso de probióticos se enmarque en la prevención del cáncer de colon, sobre todo en individuos con factores de riesgo asociados a esta neoplasia (historia familiar, poliposis...).

En otro sentido, en un estudio con *Bifidobacterium longum* se demostró que este probiótico inhibe el desarrollo de las neoplasias de mama y colon.

SEGURIDAD Y DOSIS

La seguridad de los *Lactobacillus* ha sido ampliamente comprobada en la especie humana tras su consumo en forma de leches acidificadas durante centurias⁽¹⁴⁾. Las leches fermentadas forman parte de la dieta habitual en Asia, Europa y parte de África, estando incrementándose su consumo en Norteamérica.

De forma excepcional han sido descritos casos de bacteriemias con *Lactobacillus* en forma de endocarditis, neumonía y meningitis y de forma extraordinaria con *Bifidobacterium eriksonii*. Todos estos pacientes estaban hospitalizados, padecían cardiopatía en el caso de endocarditis o portaban catéteres centrales en los cuadros sépticos⁽³⁴⁾. No se han documentado efectos adversos con otras *Bifidobacterium* ni con *Streptococcus thermophilus*⁽¹⁴⁾.

En cuanto a *Saccharomyces boulardii*, hay que tener precaución en pacientes inmunocomprometidos, ya que se han descrito casos de fungemia.

Por otra parte, han sido descritos casos de sepsis con *Bacillus* sp.

Otros posibles potenciales efectos secundarios de los probióticos serían la transferencia génica por plásmidos (descrita para *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente a flora endógena o patógena) con riesgo de sepsis; actividades metabólicas perjudiciales y efectos desfavorables sobre la inmunomodulación.

La Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria no aconseja, por razones de seguridad, el uso de probióticos en preterminos ni en pacientes inmunocomprometidos, aunque también han sido usados *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en estas circunstancias, sin efectos secundarios⁽³⁵⁾.

Por tanto, hay que ser cautos con el uso de probióticos en neonatos y lactantes menores de 5 meses de edad, teniendo precaución en niños afectados de cardiopatías, con vías centra-

TABLA VIII. Efectos beneficiosos de los prebióticos.

- Estimulan la absorción de minerales (calcio, zinc, hierro, magnesio)
- Estimulan la función inmune
- Papel protector del cáncer de colon
- Reducen las infecciones intestinales
- Reducen las infecciones del tracto genito-urinario
- Acción laxante
- Sustrato energético para los colonocitos
- Al fermentar producen AGCC, se acidifica el medio (baja el pH) y disminuye la proliferación de bacteroides tipo *Clostridium*

les, en inmunodeficientes, en alteraciones metabólicas (acidosis láctica), en el sobrecrecimiento bacteriano y en la resistencia a antibióticos⁽³⁶⁾.

En la actualidad no existe consenso en la dosis a emplear con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. En general, se han utilizado dosis que varían entre 1×10^6 a 1×10^{11} UFC por vía oral. La tendencia actual es a usar dosis altas entre 1×10^9 a 1×10^{11} por vía oral. En cuanto a *Saccharomyces boulardii*, no se recomiendan dosis superiores a 50 mg/ kg /día por riesgo de sepsis.

PREBIÓTICOS

Concepto

El término prebiótico fue introducido en 1995 por Gibson y Roberfroid⁽³⁷⁾, que definieron como prebiótico a “un ingrediente alimenticio (natural o sintético) que beneficia al huésped, actuando selectivamente en el crecimiento y/o actividad de su flora bacteriana colónica”.

El concepto prebiótico se ha acuñado a partir de dos observaciones:

1. Algunas bacterias, como cualquier organismo viviente, tienen requerimientos nutritivos específicos.
2. Algunos nutrientes, principalmente los hidratos de carbono complejos, atraviesan el tracto gastrointestinal sin ser degradados por las hidrolasas provenientes de las secreciones pancreáticas e intestinales y pueden ser utilizados por el colon como sustratos por las bacterias residentes, principalmente la flora bifidógena y ácido-láctica (“efecto bifidógeno”).

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

Para ser considerado como prebiótico el componente alimenticio debe poseer una serie de características que se exponen en la tabla VII.

Los posibles efectos beneficiosos y las potenciales áreas de acción de los prebióticos son múltiples y quedan especificadas en las tablas VIII y IX⁽³⁸⁻⁴¹⁾, siendo uno de sus objetivos principales el incremento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, reduciendo otras bacterias potencialmente patógenas como *Bacteroides*, *Clostridium* y *Enterobacteriaceae*.

Los efectos beneficiosos de la presencia de *bifidobacterias* en el tracto gastrointestinal dependen de su viabilidad y actividad metabólica, fomentada por los hidratos de carbono complejos y otros factores bifidogénicos. No todos los car-

TABLA IX. Áreas potenciales de acción de los prebióticos.

Efecto beneficioso sobre:	Reducen el riesgo de:
- Caries dental	- Afecciones gastrointestinales
- Estados de constipación	- Cáncer colo-rectal
- Disponibilidad de minerales	- Obesidad. Diabetes
- Inmunestimulación	- Enfermedad cardiovascular
- Metabolismo lipídico	

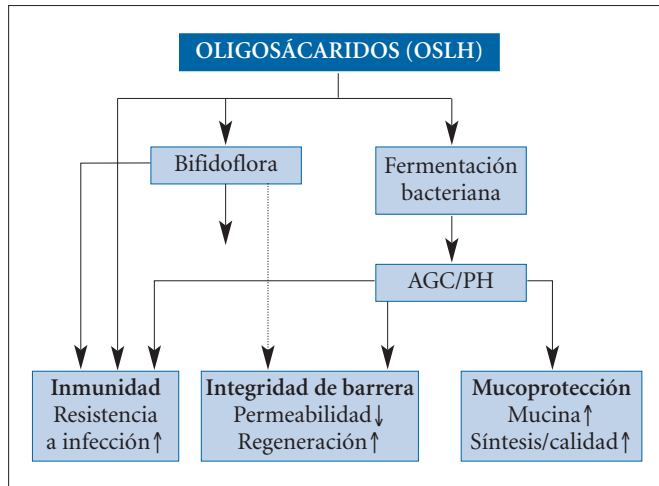


FIGURA 4. Efectos de los oligosacáridos de leche humana (OSLH). (Modificado de Boehm G et al⁽⁴¹⁾).

bohidratos no digeribles tienen actividad prebiótica. De hecho, parece que las bacterias prefieren metabolizar los carbohidratos de tamaño pequeño (oligosacáridos) más que los de tamaño superior (polisacáridos).

La utilización de los prebióticos por las bacterias colónicas conlleva la producción de energía (se ha calculado en 1,5 kcal/g), L-lactato, ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acetato, propionato y butirato en una proporción molar de 60:25:15, respectivamente) y otros compuestos, como CO₂, H₂, H₂O y CH₄. No son excretados en las deposiciones, lo que demuestra una fermentación por la flora colónica.

Los AGCC poseen unos efectos muy importantes en el intestino grueso, el metabolismo de macronutrientes y la prevención de enfermedades (Figs. 3 y 4)⁽⁴²⁾, representando el 60-70% de la energía del epitelio colónico. Los AGCC se absorben rápidamente por la mucosa colónica y pueden utilizarse como fuente de energía entre comidas, aunque su eficiencia es sólo del 69%. Pueden actuar directa o indirectamente sobre las células intestinales, además de participar en el control de diversos procesos, como la proliferación mucosa, la inflamación, reduciendo la actividad enzimática colónica implicada en la carcinogénesis colo-rectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados. Específicamente disminuyen el pH del lumen intestinal a valores más ácidos (potenciado por la producción de ácido láctico), incrementan la absorción de minerales, como el calcio, el magnesio, el cinc y el hierro y estimulan la reabsorción de agua

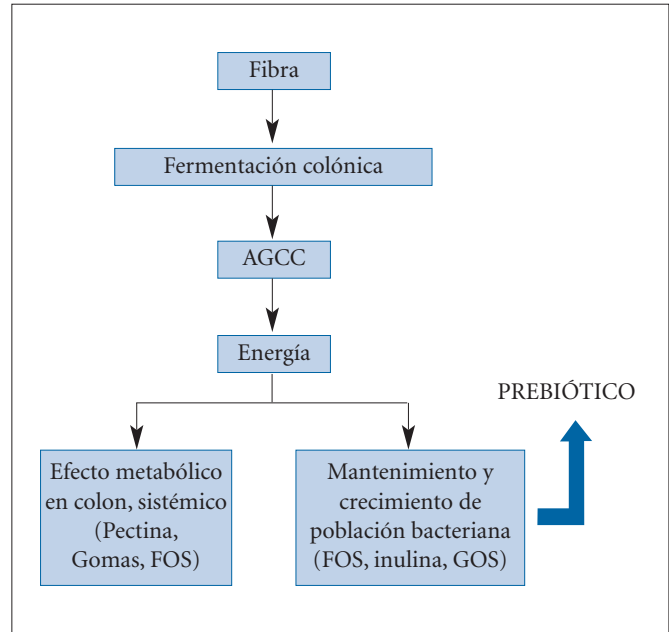


FIGURA 3. Efectos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

y sodio, aumentando la consistencia y el tamaño del bolo fecal (efecto laxante). El butirato es el principal fuel para el colono-cito frente a otros sustratos, como la glucosa y la glutamina, estimulando el crecimiento y la mejora de la función de la mucosa intestinal sirviendo, por otra parte, como precursor de la síntesis hepática de cuerpos cetónicos, glutamato y glutamina que, a su vez, es el principal combustible para el enterocito. El propionato interviene a nivel hepático en la neoglucogénesis y en la síntesis de colesterol. El acetato interviene a nivel hepático en la producción de cuerpos cetónicos, glutamato, glutamina y en la síntesis de lípidos.

Determinados prebióticos se han utilizado en la prevención de la caries dental en sustitución de la sacarosa, ya que los oligosacáridos no pueden ser fermentados en la boca.

Numerosos trabajos apuntan la posibilidad de que los prebióticos puedan ejercer efectos fisiológicos sistémicos relacionados con el metabolismo lipídico⁽³⁸⁻⁴⁴⁾ y en la protección frente a las enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁵⁾.

Saavedra y Tschernia⁽³⁸⁾ han apuntado una disminución en la incidencia de diarrea de origen viral y en las infecciones respiratorias de vías altas de lactantes que recibieron cereales suplementados con oligofruktosa (1,1 g/día) entre los 4 y 24 meses de edad.

PRODUCTOS PREBIÓTICOS

Teóricamente cualquier alimento que llegue al colon sin ser degradado, como la fibra dietética, el almidón resistente, algunos péptidos o proteínas pudiera ser considerado como prebiótico, aunque en la práctica queda delimitado a los oligosacáridos no digeribles (NDOs).

Los oligosacáridos presentes en la dieta difieren en su estructura química: por el número (de 2 a 20) o el tipo de anillo principal (ej: glucosil, fructosil, galactosil, xiloxil etc.), la posición y conformación de los grupos (α, β, etc.). Estas

TABLA X. Composición química y características de los carbohidratos prebióticos.

Componente	Composición	GP*
Inulina	$\beta(2-1)$ fructano	2 -65
Fructo-oligosacárido	$\beta(2-1)$ fructano	2-8
Galacto-oligosacárido	Oligogalactosa (85%)	
Oligosacárido de soja	Rafinosa/estaquirosa	2-3
Xilo-oligosacáridos	Xilosa con uniones $\beta(1-4)$	2-4
Isomalto-oligosacárido	Oligómeros de glucosa con uniones $\alpha(1-6)$	2-8
Oligosacáridos	6' galactosil-lactosa	2-8
Transgalactosilados		
Lactulosa	Galactosil $\beta(1-4)$ fructosa	

*GP = grado de polimerización.

características, no sólo repercuten en las propiedades físicas de los oligosacáridos, sino en la utilidad como ingredientes alimentarios y en su papel en el tracto gastrointestinal.

En la tabla X se muestran los hidratos de carbono que pueden cumplir estos requisitos y que son objeto de investigación. Entre ellos, la inulina y sus derivados, los fructo-oligosacáridos (FOS), son los oligosacáridos con mayor evidencia de efecto prebiótico por su efecto estimulador sobre las bifidobacterias y, en menor grado, sobre los lactobacilos.

Dentro de los prebióticos de origen lácteo destacan los galacto-oligosacáridos (GOS).

En los últimos años la lactosa ha sido uno de los substratos utilizados para la producción de factores bifidogénicos, aunque en menor número de estudios que los anteriores⁽³⁸⁻⁴⁵⁾, destacando:

- La lactulosa.
- El lactitol.
- La lactosacarosa.

FRUCTOOLIGOSACÁRIDOS (FOS)

Son oligosacáridos lineales, de cadena media o corta, formados por moléculas de fructosa unidas con enlaces glucosídicos $\beta-1,2$ unidos o no a una molécula de glucosa y con diferentes grados de polimerización, de 2-20 unidades en el caso de los FOS y de 2-60 unidades en el caso de la inulina.

Debido a la β configuración del anomérico C2 en los monómeros de fructosa, los fructanos tipo inulina son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas (α -glucosidasa, maltasa - isomaltasa, sacarasa) que son específicas de las uniones α -oxídicas, siendo resistentes a la digestión en la parte superior del tracto gastrointestinal, por lo que se ha propuesto que se les clasifique como “alimento colónico”⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾.

Los FOS se pueden obtener a partir de la sucrosa, utilizando la actividad trans-fructosilación de la enzima, β -fructosil-furanosidasa, derivada del *Aspergillus niger*.

Tanto la inulina como los FOS se fermentan completamente en la parte inferior del colon y preferentemente, por las *bifidobacterias* y, en menor proporción, por los *lactobaci-*

los. Si inicialmente están ausentes las *bifidobacterias* los FOS ingeridos de forma habitual no inducen una colonización de las mismas.

Las fuentes más habituales que contienen fructanos tipo inulina y FOS se encuentran en cantidades significativas en una amplia variedad de verduras y frutas: espárragos, ajo, puerro, cebolla, alcachofa, raíces de achicoria, trigo, plátano, y se conocen como “oligosacáridos no digeribles”.

GALACTO OLIGOSACÁRIDOS (GOS)

Son oligosacáridos presentes en la leche materna (LM), que están formados por moléculas lineales de galactosa unidas a moléculas de glucosa mediante enlaces glucosídicos $\beta-1,4$.

Los GOS se pueden producir a partir de la lactosa utilizando la actividad galactosiltransferasa derivada de *Aspergillus oryzae*, *Streptococcus termophilus* y *Cryptococcus laurenti*.

Son fermentados en la parte superior del colon preferentemente por *bifidobacterias* y ciertos *lactobacilos*. Los estudios de digestibilidad de los GOS realizados *in vitro* demuestran que son estables en pH ácido y la lactasa y otras enzimas digestivas no los hidrolizan⁽⁴⁹⁾.

Se han realizado numerosos estudios clínicos, tanto en adultos como en niños, para valorar el efecto prebiótico de FOS y GOS. Todos han demostrado que los FOS-GOS son oligosacáridos prebióticos y que poseen el potencial de incrementar el índice de *bifidobacterias* y en menor medida de *lactobacilos* en el colon, tanto en modelos animales *in vitro* e *in vivo*, así como en humanos^(40,50-52). La intensidad del efecto bifidogénico se correlaciona inversamente con la cantidad inicial de *bifidobacterias* en heces.

PREBIÓTICOS EN LA DIETA

Como los prebióticos pueden utilizarse dentro de una amplia variedad de componentes dietéticos (bebidas, productos lácteos y otros alimentos), el rango de alimentos en los que puede añadirse es mucho más amplio que el de los probióticos, en los que se necesita la viabilidad de los cultivos para que se mantengan. Al respecto, se recomienda que al menos un 20% (en volumen) de la ingesta total de lácteos sea de “productos colónicos”, principalmente debido a sus efectos positivos sobre la función gastrointestinal^(40,45-47).

No tienen el inconveniente de la desestabilización por el calor o de la exposición al oxígeno. Por ello, teóricamente cualquier carbohidrato de los alimentos es susceptible de ser un suplemento.

Aunque existen oligosacáridos naturales en la leche materna y en diversos alimentos, la biotecnología se ha empleado en la producción de nuevos tipos de oligosacáridos, bien por síntesis enzimática desde azúcares simples o bien por hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos.

Los hidratos de carbono no digeribles son bifidogénicos incluso cuando se ingieren a dosis bajas (5 g/día) por periodos de tiempo relativamente cortos (11 días).

Los oligosacáridos suelen ser solubles en agua y con un cierto sabor dulce, que disminuye conforme las cadenas aumentan en longitud.

Se ha calculado que la ingesta diaria de inulina y FOS para una persona de 70 kg. varía entre 3-12 gr. si vive en Europa Occidental y entre 1-4 g. si vive en EE.UU.

En sentido estricto, sólo los fructanos tipo inulina se deben considerar suficientemente estudiados en humanos para poder ser reconocidos como prebióticos.

La investigación sobre las propiedades y patrones de fermentación de los distintos prebióticos y sus combinaciones con otras fibras es un tema de gran actualidad, aunque su relevancia clínica está todavía por esclarecer. Sin embargo, los estudios sobre los efectos sistémicos de los prebióticos están aún en sus inicios y los mecanismos de acción hipotéticos.

En el futuro se debería establecer una relación clara entre la ingesta adecuada de fibras con efecto prebióticos u otras características, como la producción de AGCC y la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades.

PREBIÓTICOS: LECHE MATERNA Y FÓRMULAS INFANTILES

Los oligosacáridos neutros presentes en la leche humana (OSLH), incluyendo los que contienen lactosa en el terminal reductor, la N-acetil-glucosamina, el ácido siálico y los oligómeros de glucosa, galactosa y fructosa, influyen de forma importante para que la microflora intestinal esté dominada por *bifidobacterias* y *lactobacilos*. La mayoría de estos oligosacáridos no se absorben y llegan al colon donde son fermentados por la flora intestinal.

La leche humana (LH) contiene un 1% de oligosacáridos neutros y un 0,1% de oligosacáridos ácidos, habiéndose caracterizado hasta la actualidad unos 130 oligosacáridos diferentes, con una concentración de 15-23 g/L en leche calostroal (170 mg/kg) y de 8-12 g/L. en leche transicional y madura (20 mg/kg).

La función de los OSLH son:

- Convertirse en fuente de energía.
- Proporcionar monosacáridos a las glucoproteínas o glucolípidos de las membranas celulares.
- Competir con los receptores de membrana en el epitelio intestinal de bacterias y virus patógenos (poder antiinfeccioso).
- Proporcionar ácido siálico a los gangliósidos.
- Acción bifidogénica: principal fuente de energía y de carbono para las bacterias del género *Bifidobacterium bifidus* (efecto prebiótico).
- Interacción directa con las células inmunitarias, mediante la producción de citocinas y activación de linfocitos T (estudios *in vitro* en derivados de la sangre de cordón umbilical humano)^(49,50).

El diseño de las fórmulas infantiles sigue como modelo la composición de la LH, aunque la tendencia actual es buscar los efectos funcionales que ésta proporciona. Un objetivo importante de las fórmulas infantiles del mercado es conseguir alcanzar el mismo perfil de microbiota intestinal que la LH. Conocer mejor la interacción entre los oligosacáridos y las bacterias residentes en el colon puede conducir en el futuro al diseño de fórmulas infantiles más apropiadas, con ingredientes que tengan efectos beneficiosos (bifidogénicos).

Se trata de diseñar una mezcla de FOS y GOS con una distribución similar a la de los oligosacáridos de la LH, que consiga un efecto prebiótico semejante.

Desde hace unos años la adición a las fórmulas infantiles de GOS similares a los presentes en la LH se realiza en Japón. La estructura hidrocarbonada de los oligosacáridos hace poco probable las reacciones alérgicas, su similitud con las presentes en la LH disminuye el riesgo de toxicidad pero además, no generan resistencias microbianas, son solubles en agua y pueden esterilizarse fácilmente. La adición de prebióticos en fórmulas infantiles ha permitido imitar los efectos de la LH en la flora de los lactantes, aunque no hay datos suficientes para establecer unos contenidos máximos o mínimos en las fórmulas infantiles. Una cuestión importante y aún no resuelta es cuánto tiempo persiste el efecto bifidogénico cuando se interrumpe una dieta rica en prebióticos⁽⁵⁰⁾.

Basándose en el análisis de los oligosacáridos de la leche humana, se ha desarrollado una mezcla prebiótica compuesta en un 90% por GOS de cadena corta y en un 10% de FOS de cadena larga adicionada a las fórmulas infantiles que consigue parecerse a los oligosacáridos de la LH en tamaño y distribución molecular. Estudios realizados en lactantes prematuros y nacidos a término, han demostrado que la alimentación con fórmulas complementada con FOS/GOS favorecen el crecimiento de las especies de *Bifidobacterias* propias de cada niño, tanto en la parte superior como en la parte inferior del colon, debido a que el desarrollo de la flora es propio de cada niño, pudiéndose incluir tanto en fórmulas de inicio, como de continuación y de crecimiento⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Se necesitan nuevos estudios para comprobar otras concentraciones de GOS en exclusiva⁽⁵³⁾ o combinados con FOS.

Hay una tendencia progresivamente mayor a incorporar en el mismo alimento tanto a una bacteria viva con efecto probiótico como a un prebiótico (efecto simbiótico). En el mercado existen distintos tipos de fórmulas infantiles comercializadas que las podemos clasificar según lleven adicionados prebióticos únicamente (FOS - GOS), prebióticos más probióticos o probióticos de forma exclusiva⁽⁴⁸⁾.

NORMATIVAS Y SEGURIDAD DEL USO DE PREBIÓTICOS

La Comunidad Europea define los GOS como ingredientes alimentarios y no como aditivos y los FOS como alimentos o ingredientes alimentarios naturales, ya que de forma natural, se hallan presentes en muchos alimentos habituales de la dieta del adulto.

El Comité Científico de Alimentación de la Comunidad Europea⁽⁵⁴⁾ considera que:

- Una mezcla del 90% de GOS / 10% de FOS y en una concentración de hasta 0,8 g/100 ml es segura tanto en las fórmulas de inicio como en las de continuación.
- No se deben usar otros fructanos.
- Inducen un relativo beneficio en la constipación.
- El Comité no emite información en la prevención de infecciones y fenómenos alérgicos.
- Indica que se precisan más estudios sobre sus efectos beneficiosos en lactantes.

En la revisión del contenido de nutrientes de las fórmulas infantiles realizado por el Comité de expertos de la Sociedad Americana de Ciencias de la Nutrición, se señala que hasta el momento no hay datos suficientes para establecer unos contenidos máximos o mínimos en las fórmulas infantiles. Lo mismo ocurre para las fórmulas de pretérmino.

La Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en un reciente informe no se pronuncia al respecto⁽⁵⁵⁾.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN, en un comunicado sobre oligosacáridos prebióticos en productos dietéticos para niños⁽⁵⁶⁾, indica que existen pocos estudios hasta la actualidad, no recomendándolos para la prevención o el tratamiento, que es claro el aumento en el número total de *Bifidobacterias*, que no existen publicaciones sobre otros beneficios, que no inducen efectos adversos y que deben ser evaluados en prematuros y en la inmunodeficiencia.

La última directiva de la Comunidad Europea⁽⁵⁷⁾ emite el siguiente comunicado:

- Las fórmulas de inicio y de continuación deben poseer una concentración inferior a 0,8 g/100 ml con una proporción del 90% GOS/10% FOS.
- Podrán utilizarse diferentes combinaciones y niveles máximos de FOS y GOS según los análisis de los datos disponibles de beneficios esperados y seguridad, así como de los estudios pertinentes.

Dosis elevadas de prebióticos pueden inducir síntomas abdominales con dolor y diarrea osmótica como consecuencia de la fermentación colónica.

SIMBIÓTICOS

Un simbiótico es la asociación de un probiótico con un prebiótico con el objetivo de lograr un alargamiento de la supervivencia y una mayor eficacia del probiótico. Las combinaciones pueden ser múltiples, siendo las más utilizadas: FOS y *bifidobacterias*; FOS y *lactobacilos*; lactitol y *lactobacilos* (leches fermentadas) o GOS y *Bifidobacterias*.

Existen algunas evidencias que sugieren que los efectos más beneficiosos de los simbióticos a nivel clínico se obtienen suministrando diversas bacterias ácido lácticas cuidadosamente seleccionadas y varios tipos de fibras como sustrato para la fermentación. Es conocido que las bacterias ácido lácticas que crecen en las plantas tienen una mayor capacidad de fermentar la fibra que las que consumimos con los alimentos.

Se ha ensayado el uso de FOS con *Lactobacillus sporogenes* para la prevención de la DAA en niños, demostrándose una reducción significativa en el número y duración de la diarrea⁽⁵⁸⁾.

En adultos con colitis ulcerosa activa el uso de FOS con inulina y *Bifidobacterium longum* durante un mes, logró en el grupo estudio una disminución del índice de actividad clínica, una disminución del *score* de actividad endoscópico, una disminución de la PCR y de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL 1- α , así como una disminución de la infla-

mación medido en las biopsias obtenidas, comparados con el grupo control⁽⁵⁹⁾.

Más recientemente, el uso de GOS con *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus casei* en niños con síndrome de intestino corto y enterocolitis refractaria logró unos efectos beneficiosos al suprimir las bacterias patógenas, inducir una flora anaeróbica, aumentar los ácidos grasos de cadena corta en heces, suprimir la enterocolitis y mejorar el estado nutricional⁽⁶⁰⁾.

A nivel experimental se ha ensayado en ratas el uso de inulina y oligofruktosa en asociación con *Lactobacillus GG* y *Bifidobacterium B12* en la prevención del cáncer de colon con muy buenos resultados⁽⁶¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peña Quintana L, Serra Majem L. Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en patología humana: Efectos preventivos y terapéuticos. *Pediatrka*. 2000; 20: 279-289.
2. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003; 143: 754-8.
3. Moreno Villares JM. Flora bacteriana intestinal. *An Pediatr Monog*. 2006; 4: 12-9.
4. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994; 344: 1046-1049.
5. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001; 138: 361-5.
6. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea *Int J Clin Pract*. 2000; 54: 568-71.
7. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005; 115: 5-9.
8. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*. 1999; 134: 15-20.
9. Yasui H, Kiyoshima J, Ushijima H. Passive protection against rotavirus-induced diarrhea of mouse pups born to and nursed by dams fed *Bifidobacterium breve* YIT4064. *J Infect Dis*. 1995; 172: 403-9.
10. Schultz M, Gottl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoof JA. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 293-7.
11. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Brit J Nutr*. 2008; 17:1-12.
12. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000; 130 (S 2): 396-402.
13. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 871-81.

14. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 454-75.
15. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002; 109: 678-84.
16. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2): CD003048.
17. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324: 1361.
18. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1461-7.
19. Erdevé O, Tiras U, Dallar Y, Savas S. *Saccharomyces boulardii* and antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 1508-9.
20. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 583-90.
21. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006; 149: 367-372.
22. Peña Quintana L. Probióticos: Situación actual y líneas de investigación. *An Pediatr Monog.* 2006; 4: 42-53.
23. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition.* 2003; 19: 716-21.
24. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005; 115: 1-4.
25. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 569-76.
26. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr.* 2005; 147: 197-201.
27. Fitzpatrick LR, Hertzog KL, Quatse AL, Koltun WA, Small JS, Vrana K. Effects of the probiotic formulation VSL#3 on colitis in weanling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 561-70.
28. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut.* 2002; 51: 659-64.
29. Guandalini S. Use of *Lactobacillus-GG* in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2002; 34 (Suppl 2): S63-5.
30. Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2002; 37: 456-62.
31. Bauer TM, Fernandez J, Navasa M, Vila J, Rodes J. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2002; 36: 501-6.
32. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003; 37: 343-50.
33. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002; 89: 1103-7.
34. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005; 115: 178-81.
35. Vanderhoof JA, Young RJ. Pediatric applications of probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34: 451-63.
36. NASPGHAN Nutrition Report Committee, Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 550-7.
37. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics *J Nutr.* 1995; 125: 1401-1412.
38. Saavedra JM, Tschernia A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications. *Br J Nutr.* 2002; 87(Suppl 2): 241-246.
39. Yamashiro Y, Castaneda C, Davidson G, Gibson G, Penna FJ, Mack D et al. Biotherapeutic and nutraceutical agents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(Suppl 2): 596-600.
40. Agget PJ, Agostoni C, Axelsson N, Edwards CA, Goulet O, Hernell O et al. Nondigestible carbohydrates in the diets of infants and young children: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 329-37.
41. Conway PL. Prebiotics and human health: the state of the art and future perspectives. *Scand J Nutr.* 2001; 45: 58-75.
42. Boehm G, Stahl B, Garssen J, Bruzzese E, Moro G. Prebiotics in infant formulas. Immune modulators during infancy. *Nutraceuticals.* 2005; 4: 51-57.
43. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion.* 2006; 73(Suppl 1): 5-12.
44. Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(Suppl 2): 415-420.
45. MacFarlane S, MacFarlane GT, Cummings JH. Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 701-714.
46. Rombeau J. Investigations of short-chain fatty acids in humans. *Clin Nutr.* 2004; 1(Suppl 2): 19-23.
47. Meier R, Gassull MA. Effects and benefits of fibre in clinical practice. Proceeding of a Consensus Conference. *Clin Nutr.* 2004; 1(Suppl 2): 1-80.
48. Polvorosa A. Oligosacáridos prebióticos utilizados en fórmulas infantiles. Estudio comparativo entre las diferentes fórmulas comercializadas. *Pediatrka.* 2004; 24(Suppl 1): 18-24.
49. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr.* 2002; 87(Suppl 2): 293-296.
50. Oliveros Leal L, Moreno Villares JM. Prebióticos en fórmulas infantiles. *An Pediatr Monogr.* 2006; 4: 20-29.
51. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Sthal J et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 291-295.

52. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, Van Laere K, Knol J, Fanaro S et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38 (Suppl 2): 76-9.
53. Fanaro S, Marten B, Bagna R, Vigi V, Fabris C, Peña-Quintana L, et al. Galacto-oligosaccharides are Bifidogenic and Safe at Weaning: a Double Blind Randomized Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 82-8.
54. EC Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Brussels, 18 may 2003.
55. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 584-99.
56. ESPGHAN. Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products in infant: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 465-73.
57. Directiva 2006/141/CE de la comisión 22/12/2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.
58. La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, Gambuzza F, Di Forti F, Ini G et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003; 55: 447-52.
59. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005; 54: 242-9.
60. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 1686-92.
61. Klinder A, Forster A, Caderni G, Femia AP, Pool-Zobel BL. Fecal water genotoxicity is predictive of tumor-preventive activities by inulin-like oligofructoses, probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*), and their synbiotic combination. *Nutr Cancer*. 2004; 49: 144-55.

Tratamiento farmacológico de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal

R. Muñoz Codoceo

INTRODUCCIÓN

Las patologías que cursan con alteraciones de la motilidad gastrointestinales son una de las consultas pediátricas más frecuentes. A pesar de la alta prevalencia de estas alteraciones, su impacto económico y del alto índice de consultas, que motiva, sólo hay escasos trabajos bien diseñados para evaluar la eficacia de los tratamientos en estas patologías. Los datos obtenidos de estudios en adultos son los que los pediatras utilizan como patrón para el tratamiento en niños. Esto hace que muchas veces se dosifique en exceso (sobremediquemos) a estos pacientes. En este capítulo se revisan los fármacos usados, su evidencia, indicación y seguridad⁽¹⁻⁵⁾.

PROCINÉTICOS⁽⁵⁻¹⁹⁾

Los fármacos procinéticos son uno de los pilares del tratamiento de las enfermedades que cursan con alteraciones en la motilidad gastrointestinal, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la gastroparesia, el síndrome de pseudo-obstrucción intestinal, etc. Los grupos de procinéticos principales divididos por principios activos son los siguientes:

1. Benzamidas: cleboprida, cinitaprida, metoclopramida y cisaprida.
2. Antidopaminérgicos: domperidona.
3. Agonistas colinérgicos: el betanecol y la neostigmina.

Del total de fármacos que constituyen el arsenal útil para el tratamiento de la ERGE, en pediatría, sólo han demostrado su eficacia los siguientes (Tabla I):

Cisaprida

La cisaprida es un fármaco procinético del grupo de las ortopramidas que actúa como agonista de los receptores 5-HT₄. En el 2000 la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) restringió sus indicaciones y condiciones de uso a los “trastornos graves de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia o pseudoobstrucción intestinal) en pacientes que no toleraban o no respondían a otras alternativas”, y la incluyó en la categoría de especialidad de diagnóstico hospitalario. Esta medida se emprendió por su potencial arritmogénico y por el número de casos de arritmias cardíacas y alargamiento del intervalo QT notificados en Europa. Más recientemente, en noviembre de 2004, se suspendió su comercialización a petición del propio laboratorio fabri-

cante. La AEMPS contempla la posibilidad de solicitud de uso compasivo de la cisaprida en adultos para casos excepcionales de gastroparesia crónica demostrada o en niños con reflujo gastroesofágico que no haya respondido a las alternativas disponibles.

Mecanismo de acción

Actúa como agonista de los receptores 5HT₄ del plexo mientérico, siendo éste su principal mecanismo de acción, estimulando la liberación de acetilcolina (Ach) tanto en el tracto digestivo alto como bajo. Es antagonista 5HT₃ débil, lo cual lo diferencia en sus usos clínicos. No es antagonista de la dopamina.

Efectos farmacológicos

Acelera el vaciamiento gástrico, por lo que reduce el reflujo gastroesofágico. Mejora la dispepsia postprandial (gastroparesia), con igual efecto que la metoclopramida, y aumenta la peristalsis intestinal.

Farmacocinética

Presenta buena absorción oral. La biodisponibilidad oral es baja (40-50%), en gran parte por su paso hepático. No atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta muy poco por la leche materna. Presenta un alto metabolismo hepático (CYP3) (enzima del citocromo P450), lo que determina múltiples interacciones medicamentosas. La excreción oral se realiza de forma casi completamente metabolizada. Presenta una vida media (1/2) de 7 a 10 horas.

Toxicidad

La toxicidad cardíaca se atribuye a la inhibición de los canales miocárdicos de potasio. Es un efecto dosis dependiente y se manifiesta con la prolongación del intervalo QT que aumenta el riesgo de muerte súbita. Se observa a cualquier edad, y depende de la dosis y de su susceptibilidad genética.

Dosis

0,6-0,8 mg/kg/día, cada 6-8 horas. Administrar 15 minutos antes de las comidas.

Se presenta en comprimidos de 5 mg, 10 mg y 20 mg; sobres de 10 mg y suspensión con 1 mg/ml, presentación correctamente diseñada para uso pediátrico. No se deben exceder los 10 mg por dosis.

TABLA I. Agentes procinéticos utilizados en la enfermedad por reflujo gastro esofágico.

	Con experiencia en clínica en pediatría que valida su uso	Dosis pediátrica indicada en el tratamiento de la ERGE	Forma farmacéutica disponible	Medicamento correctamente diseñado para su uso pediátrico
Procinéticos				
Cinitaprida	No	-	-	-
Cisaprida	Sí	0,6-0,8 mg/kg/día	Comprimidos: 5 mg, 10 mg y 20 mg. Sobres: 10 mg Suspensión: 1 mg/ml	Sí
Cleboprida	Sí	20 µg/kg/día	Comprimidos: 0,5mg, Solución: 0,5 mg/ml Gotas: 62,5 µg/ml	Sí
Domperidona	Sí	Lactantes: 250 µg/kg/día 1-3 años: 2,5 mg/8h, 30 mg/12 h (rectalmente) 4-7 años: 5 mg/8 h, 30 mg/8 h (rectalmente) adultos y mayores de 7 años: 10 mg/8 h, 60 mg/6-8 h (rectalmente)	Cápsulas: 10 mg, Comprimidos: 10 mg, Suspensión: 1 mg/ml Supositorios: 30 mg (infantil) 60 mg (Adulto)	Sí
Metoclopramida	Sí	Menores de 1 año: 1 mg/12 h 1-3 años: 1 mg/8-12 h 3-5 años: 2 mg/8-12 h 5-9 años: 2,5 mg/8 h 9-14 años: 5 mg/8 h	Comprimidos: 10 mg, Solución: 1 mg/ml, 2 mg/ml Gotas: 2,6 mg/ml (26 gotas= 1ml) Ampollas: 5 mg/ml	Sí

Ars Pharmaceutica. 2004; 45(1): 73-80.

De la evidencia disponible se puede concluir que no existen datos suficientes que apoyen la eficacia de cisaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños. Existen varios trabajos sobre la asociación de cisaprida, la prolongación del intervalo QTc y aumento del riesgo de arritmias ventriculares en pacientes con determinados factores de riesgo como enfermedades arritmogénicas de base o interacciones farmacológicas con otras drogas que utilizan el sistema del citocromo P450. En función de esto parece razonable, antes de indicar cisaprida, evaluar en forma crítica la relación riesgo-beneficio en cada paciente. En caso de decidir su prescripción, se recomienda realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento y reiterarlo en forma periódica cada seis meses. Se recomienda, además, evitar su administración en niños con factores de riesgo conocidos, citados:

- *La disfunción del nodo sinusal y los antecedentes familiares de muerte súbita se consideran factores de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*
- *El vómito persistente y/o diarrea son factores desencadenantes de alteraciones en el equilibrio electrolítico y, por tanto, de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*

Nombres comerciales: uso exclusivo hospitalario de forma compasiva (Prepulsid®).

Cleboprida

La cleboprida es un medicamento que actúa a dos niveles. Por un lado, a nivel cerebral, donde bloquea la respuesta (activación del centro del vómito) de estímulos provenien-

tes de sustancias irritantes localizadas en el estómago o en la sangre. Por otro lado, actúa directamente sobre el tracto gastrointestinal, aumentando la peristalsis de ambos.

Indicaciones de uso

Náuseas y vómitos tanto los inducidos por medicamentos como los que aparecen tras una intervención quirúrgica.

Presentación y dosificación

En España existen comercializadas tres formas de dosificación orales de cleboprida (comprimidos, solución y gotas pediátricas). La dosis adecuada de cleboprida puede ser diferente para cada paciente. Ésta depende de la edad y de la patología que se desea tratar. La dosis recomendada es de 20 µg/kg/día con presentación de comprimidos de 0,5 mg, solución de 0,5 mg/ml y gotas de 62,5 µg/ml. Dosis oral en pacientes de 12 a 20 años: 0,25 mg de cleboprida administrados cada 8 horas. Se administra de 15 a 20 minutos antes de las comidas. Las gotas de cleboprida pueden tomarse solas o diluidas en medio vaso de agua.

Interacciones

Debe evitarse el consumo de alcohol y otros agentes depresores del sistema nervioso central, como antihistamínicos, sedantes, tranquilizantes, etc. En algunas personas la cleboprida puede producir mareos, somnolencia o pérdida de reflejos. Este medicamento debe administrarse con especial precaución en caso de padecer alguna de las siguientes enferme-

dades: asma, hipertensión, hemorragia abdominal, enfermedad de Parkinson, epilepsia, porfiria, enfermedad renal o enfermedad hepática.

Nombre comercial

Cleboril®.

Cinitaprida

La cinitaprida es también un fármaco procinético, con una estructura química y un mecanismo de acción similar al de la cisaprida pero, a diferencia de ésta, también tiene actividad bloqueadora de los receptores D2, aunque en menor grado que la metoclopramida. No hay experiencia clínica en pediatría que valide su uso y, por ende, no hay dosis establecidas para su utilización pediátrica o una presentación correctamente diseñada para este grupo. La información sobre la eficacia de la cinitaprida es escasa y los estudios presentan numerosas limitaciones metodológicas. No se ha publicado ningún estudio comparativo con cisaprida. No hay datos que sugieran que los pacientes que no responden a metoclopramida respondan a cinitaprida. De momento, está comercializada en España y en Argentina para el tratamiento del reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal que cursan con vaciamiento gástrico retrasado. La dosis recomendada en adultos es de 1 mg cada 8 h. No ha sido evaluada en niños y no se recomienda su uso.

Metoclopramida

Bloquea los receptores dopaminérgicos preferentemente periféricos y, en menor medida, en SNC, y promueve la liberación de acetilcolina (ACh) por las células mientéricas. El aumento de la liberación de ACh produce los siguientes efectos: aumento del tono del esfínter esofágico inferior, aumento del tono y amplitud de las contracciones del estómago. Disminución del tono del esfínter pilórico, que favorece el vaciamiento gástrico. Todo ello conduce a disminuir el reflujo gastroesofágico. Otras acciones son el aumento de peristalsis del intestino delgado, principalmente.

Farmacocinética

Posee baja biodisponibilidad por un importante primer paso hepático. Cruza fácilmente la barrera hematoencefálica de allí la posibilidad de ejercer efecto en el SNC. La vida media es de 4-6 horas.

Eliminación

Preferentemente metabolización hepática, pero un 30% se excreta intacto por vía renal.

Presentación y dosificación

Dosis: 0,1 mg/kg/dosis oral, i.v. o i.m. 1 mg cada 12 horas en niños menores de 1 año; 1 mg cada 8-12 horas entre 1-3 años, 2 mg cada 8-12 horas entre 3-5 años, 2,5 mg cada 8 horas entre 5-9 años y 5 mg cada 8 horas entre 9-14 años, comprimidos de 10 mg, solución de 1 mg/ml y 2 mg/ml, gotas

de 2,6 mg/ml (26 gotas = 1 ml), ampollas de 5 mg/ml. La presentación está correctamente diseñada para uso pediátrico. No debe sobrepasar los 5 mg dosis.

Nombres comerciales

Metagliz®, Primperan®.

Evidencia

Actualmente en la literatura no hay suficientes estudios bien diseñados que apoyen el uso de la metoclopramida en pediatría.

Domperidona

Mecanismo de acción

La domperidona realiza su efecto bloqueando los receptores D2 (dopamina), sin atravesar la barrera hematoencefálica ni competir con los agonistas 5HT4, siendo por lo tanto su acción procinética limitada.

Farmacocinética

Presenta buena absorción oral con biodisponibilidad baja (15-20%), metabolismo hepático importante, sin excreción renal y una vida media de 8 h.

Uso

Se usa como antiemético.

Dosis

250 µg/kg/día en los lactantes; 2,5 mg cada 8 horas, 30 mg cada 12 horas (rectal) en los niños entre 1-3 años; 5 mg cada 8 horas, 30 mg cada 8 horas (rectal) entre los 4-7 años y 10 mg cada 8 horas, 60 mg cada 6-8 horas (rectal) en los adultos y niños mayores de 7 años; cápsulas de 10 mg, comprimidos de igual dosis, suspensión de 1 mg/ml, supositorios de 30 mg (infantil), 60 mg (adultos). Presentación correctamente diseñada para uso pediátrico.

Nombres comerciales

Motilium® y Domperidona Gamir®.

Otros

Baclofend

Es un agonista GABA que inhibe la relajación del esfínter esofágico inferior y acelera el vaciamiento gástrico a dosis de 0,5 mg/kg. En estudio.

Trimebutina

Aumenta la actividad motora gastrointestinal por acción sobre receptores opioides K entéricos. Se utiliza en trastornos digestivos funcionales, en especial cuando se presenta con estreñimiento.

Eritromicina

Es un antibiótico macrólido que actúa como agonista de la motilina, péptido intestinal involucrado en la actividad motora gastrointestinal. Sustancias como la eritromicina aumenta su liberación o acción en su receptor y se favorece

TABLA II. Reacciones adversas medicamentosas de los fármacos procinéticos.

Metoclopramida	Cisaprida	Domperidona
SNC: Ansiedad, depresión Nerviosismo e insomnio Confusión y alucinaciones	GI: Aumento de la actividad GI (diarreas, cólicos)	Posee menos RAM
Síntomas extrapiramidales: <i>Agudos:</i> acatisia, distonías, tortícolis, movimientos orofaciales. <i>Crónicos:</i> parkinsonismo, discinesia tardía.	SNC: Cefaleas, mareos	No se producen síntomas extrapiramidales.
Endocrinos: Prolactina aumentada: galactorrea, ginecomastia (hombres), amenorrea.	Corazón: Arritmias: RAM muy importante, especialmente se ve en los pacientes que toman otros fármacos que disminuyen su metabolismo Las arritmias se caracterizan por: - Prolongación del QT - <i>Torsade de pointes</i>	SNC: Cefaleas, nerviosismo
	Sobredosis: Produce inhibición del metabolismo de: - Imidazólicos - Macrólidos - Metronidazol.	Endocrino: Aumento de la PRL
	Interacciones: La cisaprida (-) el metabolismo de: Anticoagulantes Aumenta la velocidad de absorción de: 1. Antistamínicos H ₂ 2. Morfina (potencia el efecto sedante) 3. Diazepam	Arritmias y convulsiones

el vaciamiento gástrico. La eritromicina puede administrarse por vía oral o intravenosa y es más útil en pacientes con síntomas agudos ya que su uso crónico habitualmente está limitado por los efectos secundarios gastrointestinales, hepato y ototoxicidad, y anafilaxia. La dosis oscila entre 1 y 3 mg/kg. Aunque estudios han llegado hasta 12,5 mg/kg cada 6 horas. Los efectos son dosis dependiente sin que haya evidencia de que aumenten también los efectos secundarios. Procinético de elección en pediatría. En el tratamiento farmacológico se usan los agentes procinéticos mencionados previamente en la ERGE, siendo la eritromicina el procinético más efectivo en acelerar el vaciamiento gástrico en la edad pediátrica.

Tegaserod

Es un agonista del receptor 5-HT₄ de serotonina relativamente nuevo, aprobado para el tratamiento de mujeres adultas con síndrome de intestino irritable con predominio de constipación. Los estudios han demostrado aceleración del vaciado gástrico, del tránsito del intestino delgado y del tránsito global entre boca y ciego. Los hallazgos sugieren que la droga puede ser una elección razonable en el tratamiento de los trastornos de la motilidad del intestino superior. La diarrea es un efecto adverso habitual. Pendiente de realización de estudios en pediatría.

TABLA III. Patologías donde hay indicación de uso de procinéticos.

Enfermedad	Metoclopramida	Cisaprida	Domperidona	Eritromicina
Reflujo gastroesofágico	+	+	-	-
Náuseas y vómitos	+	-	+	-
Trastornos de la motilidad:				
- Digestivos altos	+	+	+	+
- Digestivos bajos	-	+	-	+
Colon irritable	-	+	-	-
Estreñimiento	-	+	-	-
Gastroparesia	+	+	-	+
Dispepsias	-	+	-	-
S. pseudo-obstrucción intestinal	-	-	-	+

En resumen, el tratamiento con procinéticos en los niños cuenta con fármacos correctamente diseñados en cuanto a su presentación pediátrica. De los 5 fármacos, la cinitaprida no puede utilizarse por haberse observado mayor frecuencia de

TABLA IV. Resumen procinéticos y presentaciones comerciales. Fuente: Gupo de gastroenterología pediátrica zona suer de Madrid. Guías conjuntas de actuación primaria-especializada. 2007.**PROGINÉTICOS****Domperidona**

Dosis no bien establecidas*:

- Lactantes y niños: 0,25-0,5 mg/kg/dosis, c/6-8 h (máximo 2,4 mg/kg/día o 80 mg/día)
- Mayores de 12 años (o de 35 kg): 10-20 mg/dosis. c/6-8 h (máximo 80 mg/día)

La solución oral contiene sorbitol. Efectos secundarios neurológicos raros. Debe reducirse la dosis si IR/IH.
Dar antes de la ingesta

Presentaciones clínicas disponibles*: Domperidona Gámir®: cáps, 10 mg; solución oral, 1 mg/ml. Motilium®: cáps, 10 mg/ml; supositorios, 30 y 60 mg

Metoclopramida

0,1 mg/kg/dosis, 3-4 dosis/día, Máximo, 0,5 mg/kg/día ó 10 mg/día (dosis adultos, 15 a 40-60 mg/día, en 3 dosis)

Reacciones extrapiramidales, somnolencia, astenia, diarrea.
Dar antes de la ingesta.

Presentación clínicas disponibles*: Primperán®: comp, 10 mg; solución oral, 5 mg/5 ml; gotas, 1 mg/10 gotas; ampollas inyectables 100 mg/dml.

Eritromicina

3-5 mg/kg/dosis. 3-4 dosis/día

Dolor abdominal, vómitos, dirrea

Presentaciones clínicas disponibles: Pantomicina®: diversas presentaciones.

Betanecol

0,1-0,3 mg/kg/dosis. 3-4 dosis/día

Broncoespasmo, hipotensión, bradicardia, visión borrosa

ANTIÁCIDOS

Almagato*: mayores de 6 años, 500 mg/8 h, después de las comidas

Toxicidad por aluminio en tratamientos prolongados.
Estreñimiento. Diarrea (Mg). Considerar aportes de Na y Ca

Presentaciones clínicas disponibles*: Almax®: comp. mast, 500 mg, susp oral, 133 mg/ml, susp oral forte, sobres 1,5 g

*Fuentes: Fichas Técnicas de la AEMPS e información en <http://www.portalfarma.com/pfarma/medicamento/busqmedp.nsf>

aparición de efectos adversos en este grupo. La utilidad clínica de los agentes procinéticos quedó limitada luego de la detección de efectos adversos cardíacos con el uso de cisaprida, que era la droga de elección. Actualmente se recomienda la utilización de domperidona o metoclopramida como opciones terapéuticas sin suficiente evidencia científica. Estas drogas tienen menor eficacia pero mayor seguridad, aunque se han detectado alteraciones neurológicas con la utilización de metoclopramida en pediatría y geriatría. La domperidona tiene mayor seguridad pero menor efectividad y su acción en el esfínter esofágico inferior es menos potente que con cisaprida o metoclopramida, por lo cual su acción en la ERGE es moderada. La eritromicina es el procinético más efectivo en acelerar el vaciamiento gástrico en la edad pediátrica. El 100% de los agentes procinéticos tiene una presentación correctamente diseñada para su utilización en los niños (Tablas I a IV).

ANTIEMÉTICOS^(1-5,20-26)

Los antieméticos principales son los bloqueadores de receptor de D₂ (dopaminérgicos) y bloqueadores del receptor 5HT₃ (serotoninérgicos).

Los bloqueadores de receptores D₂ son las benzamidas, como la metoclopramida, las fenotiazinas, como la clorpranzina y tietilperazina y las butirofenonas, que son la domperidona y el haloperidol.

Los bloqueadores de receptores 5HT₃ son ondansetrón, granisetron y tropisetron. Este grupo es el que ha demostrado su eficacia en la edad pediátrica con escasos efectos adversos. De todos ellos el más usado es el ondansetrón.

Las dosis de los antieméticos son:

- Metoclopramida endovenosa: 2 mg/kg cada dos horas (hasta 10 mg/kg).
- Metoclopramida oral: dosis: 0,1 mg/kg/dosis 3-4 veces/día (60 mg/día = adultos)
- Domperidona oral: 0,5 mg/kg cada 6-8 horas (máximo, 80 mg/día)
- Ondansetrón endovenoso: ondansetrón, 0,15 mg/kg/dosis.
- Ondansetrón oral: 0,15 mg/kg/dosis.

Ondansetrón

Su mecanismo de acción es antagonizar los receptores 5HT₃ tanto a nivel periférico (gástrico a aferencias vagales)

como en el SNC (zona quimiorreceptora área postrema). El ondansetrón es un potente antiemético útil en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico con cisplatino, y radioterapia. Actualmente existe poca evidencia de su uso como antiemético en cuadros de gastroenteritis aguda en niños.

Farmacocinética

Biodisponibilidad: VO del 60%, con concentraciones útiles a los 30 a 60 minutos post-administración. Presenta un alto metabolismo hepático con una vida y media de 3-4 h.

Efectos adversos

Los efectos adversos son leves y transitorios. Se producen a nivel de SNC con cefalea, mareos y vértigo. Desde el punto de vista digestivo, puede provocar estreñimiento.

Interacciones

Algunos antiepilépticos, como la fenitoína y el fenobarbital, pueden reducir la actividad del ondansetrón.

Dosis

0,15-0,2 mg/kg/dosis cada 6 horas. No hay seguridad ni dosis establecida en niños menores de 3 años.

Nombres comerciales

Fixca®, Helmine®, Yatrox®, Zofran®.

La ausencia de efectos adversos descritos hasta la actualidad le hace de elección en pediatría.

También podemos clasificar los antieméticos según alto o bajo índice terapéutico basándonos en la evidencia científica, sobre todo estudiado en pacientes oncológicos.

A) De alto índice terapéutico

- a. **Antagonistas de receptores serotoninérgicos (5-HT₃).** Nivel de evidencia: I. Grado de recomendación: A. Existen cuatro clases disponibles: ondansetrón, granisetron, dolasetron y topisetron. Deben ser usados a la dosis más baja efectiva. Vía de administración: a dosis biológicamente equivalentes, la vía oral es igualmente efectiva y segura que la endovenosa. La vía oral es recomendada sobre la endovenosa. Nivel de evidencia: I. Grado de recomendación: A.
- b. **Corticoides.** A dosis equivalentes, presentan la misma seguridad y eficacia y pueden intercambiarse. Nivel de evidencia: IV y consenso de expertos. Grado de recomendación: C. Los más estudiados son dexametasona y metilprednisolona. No hay estudios comparativos entre estos agentes ni estudios que comparen la vía oral y la vía endovenosa. Esquema: se recomiendan dosis únicas. Nivel de evidencia: II. Grado de recomendación: B. No hay evidencia que dosis mayores de 20 mg sean más efectivas.

B) De bajo índice terapéutico

Antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida), butirofenonas (haloperidol), fenotiazinas, cannabinoides.

ANTICINÉTICOS O ESPASMOLÍTICOS⁽¹⁻⁵⁾

Los antagonistas colinérgicos y los espasmolíticos no anticolinérgicos son los dos grupos de anticinéticos principales. El principal antagonista colinérgico es la atropina y sus derivados, que bloquean los receptores muscarínicos que actúan sobre el músculo liso y las glándulas exocrinas. Inhiben la secreción salival y la acidez gástrica, disminuyen el tono muscular y reducen la frecuencia y amplitud de las contracciones. Ejemplos de derivados de atropina son la butilescopolamina (nombre comercial y espasmolítico más usado: Buscapina®) y la metilescopolamina.

Los espasmolíticos no anticolinérgicos tienen acción directa sobre el músculo liso. Son ejemplo la papaverina y la trimebutina.

El octreótido es la medicación enterocinética más potente. Es un análogo de la somatostatina que disminuye la liberación de insulina y de hormonas vasomotoras. Estimula la motilidad del intestino delgado, inhibe el vaciamiento gástrico y la contractilidad de la vesícula biliar. Es eficaz en el síndrome de *dumping*, ya que retrasa el vaciado gástrico, y en el síndrome de pseudo-obstrucción intestinal. Se utiliza en dosis de 25 a 100 µg por vía subcutánea antes de las comidas y en la actualidad se dispone de formas de acción prolongada. Las desventajas incluyen su elevado costo y sus efectos adversos (diarrea, esteatorrea y cálculos en vesícula), por lo que se lo reserva para casos refractarios.

Butilescopolamina

Dosis

- En adultos y niños mayores de 6 años:
 - Vía oral y rectal: de 10 a 20 mg cada 6 ó cada 8 horas.
 - Vía parenteral: de 20 a 40 mg, siendo la dosis máxima diaria de 100 mg.
- Dosis en niños de 1 a 6 años:
 - Vía rectal: 5 mg cada 6 ó cada 8 horas.
 - Vía parenteral: no sobrepasar la dosis de 5 mg cada 8 horas.
- Dosis en niños menores de 1 año:
 - Vía rectal: 5 mg cada 8 ó cada 12 horas.
 - Vía parenteral: no sobrepasar la dosis de 5 mg cada 8 horas.

Precauciones

La butilescopolamina debe administrarse con especial precaución en caso de padecer alguna enfermedad del riñón o del hígado, taquicardia, insuficiencia cardiaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa o esofagitis por reflujo.

Efectos adversos

La butilescopolamina puede producir somnolencia y visión borrosa. Este medicamento puede causar sequedad de boca. La butilescopolamina debe administrarse con especial precaución en niños, ya que presentan más riesgo de padecer efectos adversos por este medicamento.

Interacciones

La butilescopolamina puede interactuar con los siguientes medicamentos: anticolinérgicos (atropina, bromuro de

otilonio), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) y procinéticos (metoclopramida, cisaprida).

Nombres comerciales

Buscapina®.

LAXANTES^(1-5,27-34)

(Se remite capítulo específico de estreñimiento.)

ANTIDIARREICOS

No indicado su uso en pediatría. Comentaremos su uso en pacientes críticos u oncológicos^(1-5,36-37).

Loperamida

La loperamida es uno de los antidiarreicos más importantes. Es un agonista opioide. Su mecanismo de acción es el estímulo de receptores δ y μ en el tubo digestivo, con lo que aumenta el tono del esfínter rectal, disminuye la motilidad, disminuye las secreciones y aumenta la absorción en el intestino delgado. Tiene mala penetración en el sistema nervioso central. Es 50 veces más potente que la morfina como antidiarreico, de acción rápida. Su dosis es de 4 mg inicialmente seguido de 2 mg hasta un máximo de 16 mg/día. El uso excesivo puede producir estreñimiento y megacolon tóxico. No usar en niños pequeños y episodios agudos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Dosis usual en niños de 5 a 15 años para tratar la diarrea aguda:

- Inicialmente, 2 mg, seguido de 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 12 mg al día.

Dosis usual en niños de 2 a 5 años para tratar la diarrea aguda:

- Inicialmente, 80 μ g (10 gotas) por kg de peso al día repartidos en 3 tomas, aumentando según la necesidad del paciente hasta un máximo de 240 μ g (30 gotas) por kg al día.

No debe administrarse a niños menores de 2 años debido a que los efectos adversos son más frecuentes a esta edad.

Interacciones

Con otros fármacos, como la colestiramina, teofilina, antibióticos, medicamentos opiáceos, como la morfina, para tratar el dolor.

Efectos adversos

Poco frecuentes, pero pueden ser importantes. Entre ellos destacan el estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca, abdomen hinchado, dolor abdominal y pérdida del apetito.

Nombres comerciales

Fortasec Elissan®, Fortasec®, Imodium®, Imosec®, Loperamida Belmac®, Loperan®, Loperkey®, Salvacolina NF®, Taguinol®.

Racecadotril

El racecadotril es un medicamento empleado para el tratamiento de la diarrea por su capacidad de controlar la

secreción intestinal de agua y electrolitos. El racecadotril o acetorfan (Tiorfan®) es un inhibidor de la encefalinasa usado por vía oral para el tratamiento de la diarrea. Dificulta la degradación de los opioides endógenos (encefalinas) y, por tanto, reduce la hipersecreción hidroelectrolítica a la luz intestinal. Está indicado en el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro antidiarreico. Cuando se le compara frente a loperamida parece que la eficacia es similar y la incidencia de efectos adversos podría ser algo menor, especialmente el estreñimiento, si bien los ensayos publicados cuentan con limitaciones metodológicas que cuestionan la validez de estas afirmaciones. Podría utilizarse en niños menores de 2 años, en los que no se recomienda el uso de loperamida, siempre que la rehidratación no sea suficiente para el control del cuadro. En España existen comercializadas formas de administración oral de racecadotril (cápsulas y granulado para suspensión oral).

Dosis oral e niños y lactantes:

- 1,5 mg por kilo de peso cada 8 horas, durante un máximo de 7 días. No se recomienda su uso en lactantes menores de 3 meses. Conviene tomar el medicamento preferentemente antes de las principales comidas. El granulado, destinado a los niños y lactantes, se dispensará en un vaso de agua o en el biberón, mezclándolo bien y tomándolo inmediatamente.

Efectos adversos

Los efectos adversos que puede producir racecadotril son, en general, poco frecuentes, leves y transitorios. Puede causar somnolencia, vómitos, sed o estreñimiento, entre otros síntomas.

Nombres comerciales

Tiorfan®, Tiorfan Lactantes®, Tiorfan Niños®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nader N, Di Lorenzo C. Pediatric gastrointestinal motility. Future directions and challenges. *Dig Dis*. 2006; 24: 308-312.
2. Sunny Z, Hussan MD, Di Lorenzo C. Motility disorders. Diagnosis and treatment for the pediatric patient. *Pediatric Clinics of North America*. 2002; 49(1): 27-51.
3. Chitkara DK, Di Lorenzo C. Pharmacotherapy for functional gastrointestinal disorders in children. *Current opinion of pharmacology*. 2006; 6: 536-40.
4. Chitkara DK, Talley NJ, Weaver AL, Katusic SK, De Schepper H, Rucker MJ, Locke GR. Incidence of presentation of common functional gastrointestinal disorders in children from birth-5 years: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, en prensa.
5. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1527-37.
6. Sierra JF, Ruiz MA, Gallardo V. Medicamentos Disponibles en Pediatría para el Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. *Ars Pharmaceutica*. 2004; 45(1): 73-80.

7. Chicella MF, Batres LA, Heesters MS. Prokinetic drug therapy in children: a review of current opinions. *The Annals of Pharmacotherapy*; 2005; 39: 706-711.
8. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32(Spl 2): S1-S31
9. Vilar Escrigas PJ. Regurgitación y enfermedad por reflujo gastroesofágico. *An Pediatr (Barc)*. 2002; 56: 151-63.
10. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DE, Taminiou J. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1519-26.
11. Lifschitz CH. Management of gastroesophageal reflux disease in infants and children. UpToDate [actualizado el 08/03/2005].
12. Galdeano A. ¿Cuál es el tratamiento más eficaz del reflujo gastroesofágico en lactantes? *Evid Pediatr*. 2007; 3: 110.
13. Augood C, Mac Leman S, Gilbert R. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): cd002300.
14. Cristiani F, Lucas L, Nanni L, Gustavo Giachetto G. Cisapride: Controversias sobre su eficacia y seguridad en niños. *Arch Pediatr Urug*. 2006; 77(3): 287-289.
15. Hebbard G, Gailer J. Alternatives to cisapride. *Aust prescr*. 2001; 24: 110-2.
16. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, Kokori F, Alexiou N, Kolovou E. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 23-5.
17. Curry JL, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(5): 595-603.
18. Hibbs AM. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2006; 118(2): 746-52.
19. Pritchard DS, Barber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children?. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 59(6): 725-729.
20. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 174-1751.
21. Alhasmini D. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, issue 3. Art no: cd005506.
22. Carter BA, Jensen C. Approach to the child with nausea and vomiting. UpToDate [actualizado el 08/09/2005].
23. Fernández Fraga X, Malagelada J-R. Nausea and Vomiting. Current Treatment Options in Gastroenterology. In: Feldman M, ed. *Functional disorders and GI motility dysfunction* section. 2002; 5: 241-50.
24. Quigley EMM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001; 120: 263-86.
25. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N England J Medicine* 2006; 354(16): 1698-705.
26. Metha S, Goldman RD. Ondansetron for acute gastroenteritis in children. *Can Fam Physician*. 2006; 10;52(11): 1397-98.

Inhibidores de la secreción ácida gástrica

J.J. Díaz Martín, D. Pérez Solís, E. Ramos Polo

Las células parietales de la mucosa gástrica son las encargadas de la producción de la secreción ácida del estómago. Existen más de 10^9 células parietales, capaces de producir ácido clorhídrico (ClH) con un pH de 0,8. La secreción de hidrogeniones está controlada por diferentes estímulos fisiológicos, de tal manera que la acetilcolina, liberada por las terminales del vago, la gastrina, producida por las células G del antro y la histamina, liberada por mastocitos y células *enterocromafín-like*, actúan sobre diferentes receptores localizados en la membrana de la célula parietal y estimulan la producción de ácido por la misma^(1,2).

Independientemente de cuál haya sido el estímulo recibido, la vía final común de los tres mecanismos de actuación implica la activación de una ATPasa H^+/K^+ . Esta enzima, localizada en la porción apical de la célula parietal, actúa como una bomba de protones, de tal manera que utiliza la energía liberada al hidrolizar una molécula de ATP para intercambiar iones potasio hacia el interior de la célula por hidrogeniones hacia la luz, en proporción 1:1 (Fig. 1).

Teniendo en cuenta los mecanismos fisiológicos que intervienen en la producción de ácido, podemos agrupar los diferentes fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica en cuatro grandes grupos: anticolinérgicos, antagonistas de la gastrina, antihistamínicos H_2 e inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

Pirenzepina y telenzepina son anticolinérgicos sintéticos selectivos para el receptor muscarínico M_1 , que media los efectos estimulantes de la acetilcolina sobre la mucosa gástrica. Actualmente han sido relegados a un papel secundario, desplazados por los antagonistas de los receptores histamínicos H_2 e IBPs¹. En el presente capítulo, nos centraremos por su importancia clínica en el estudio de estos dos últimos grupos de fármacos.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2

Principio activo

Estos fármacos compiten con la histamina de forma reversible y específica en los receptores H_2 de la mucosa gástrica. El primero en utilizarse fue la cimetidina. Posteriormente se desarrollaron nuevas moléculas, como la ranitidina, la famotidina, la nizatidina y la roxatidina (Fig. 2).

Su efecto principal es la disminución de la secreción gástrica. La ranitidina, la nizatidina y la oxmetidina son de 4 a

10 veces más potentes inhibiendo la secreción gástrica que la cimetidina, mientras que la famotidina es 7,5 veces más potente que la ranitidina. Pese a ello, la eficacia clínica de todas estas moléculas es similar entre ellas al emplear las dosis adecuadas. Su acción afecta tanto a la secreción ácida basal como a la inducida durante la digestión, así como a la provocada por el estrés o la administración de cafeína o antiinflamatorios no esteroideo. Por otro lado, aunque no afectan a la concentración de pepsina, su secreción es menor al disminuir el volumen total de jugo gástrico, y su actividad se reduce por el aumento del pH. La cimetidina y la ranitidina son las moléculas más estudiadas en niños, siendo esta última la más empleada en nuestro medio por su mayor vida media, que facilita pautas de tratamiento oral con 2 dosis al día⁽¹⁾.

Otros efectos farmacológicos son la inhibición de la vasodilatación y de la estimulación inotrópica y cronotrópica del corazón, mediadas por los receptores H_2 . La cimetidina desplaza a la dihidrotestosterona de los receptores androgénicos, lo que puede provocar una acción antiandrogénica en tratamientos prolongados. Además, la cimetidina también estimula la secreción de prolactina, lo cual en tratamientos prolongados puede inducir ginecomastia o galactorrea. La ranitidina y la famotidina no tienen estos efectos antiandrogénicos ni sobre la prolactina.

En general, se absorben bien por vía oral, incluso durante las comidas, aunque su biodisponibilidad disminuye si se toma junto a antiácidos o sucralfato. Se eliminan por metabolización hepática y excreción renal (filtración y secreción tubular)⁽¹⁾.

Aunque en otros países existen presentaciones comerciales líquidas de cimetidina, ranitidina y famotidina, en España no disponemos de ellas, lo cual dificulta su empleo. Existe la posibilidad de preparar una suspensión de ranitidina como fórmula magistral con agua y jarabe a una concentración de 15 mg/ml, si bien el producto sólo permanece estable durante 1 semana conservado en nevera⁽³⁾.

Indicaciones

En los últimos años los inhibidores de la bomba de protones han ido sustituyendo a estos fármacos en muchas indicaciones, aunque los antagonistas H_2 todavía son útiles en diversas situaciones:

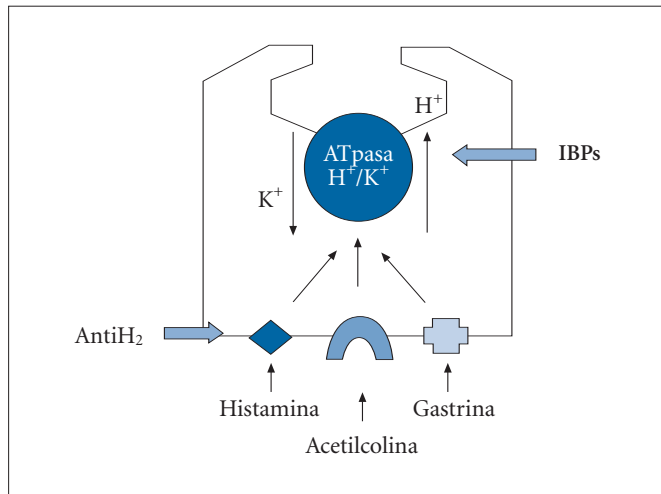


FIGURA 1. Fisiología de la secreción ácida gástrica. Representación esquemática de una célula parietal gástrica. Las flechas indican los puntos de acción de los diferentes inhibidores de dicha secreción. IBPs: inhibidores de la bomba de protones. AntiH₂: antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina.

Tratamiento del reflujo gastroesofágico (RGE)

La cimetidina (30-40 mg/kg/día 12 semanas) y la nizatidina (10 mg/kg/día 8 semanas) han demostrado ser eficaces en la curación de la esofagitis por reflujo en un estudio aleatorizado frente a placebo en niños^(4,5). Estudios de menor calidad sugieren que la ranitidina (6-8 mg/kg/día durante 8 semanas) también es eficaz en niños⁽⁶⁾.

Prevención y tratamiento de úlceras de estrés y hemorragia digestiva alta en niños críticamente enfermos

La ranitidina ha demostrado ser eficaz, si bien para mantener el pH gástrico en niveles adecuados se requieren dosis intravenosas de 6 mg/kg/día administradas cada 6 horas. Existe menor experiencia con la cimetidina, que además precisa dosis más frecuentes⁽⁶⁾.

Prevención de neumonía por aspiración tras anestesia general.

Tanto la ranitidina como la cimetidina por vía oral son eficaces administradas en dosis única antes de la intervención quirúrgica⁽⁶⁾.

Fibrosis quística

Dentro de la optimización del tratamiento con enzimas pancreáticas, debe tenerse en cuenta su degradación con el ácido gástrico. Por ello cuando persiste esteatorrea o malnutrición, a pesar de dosis altas de fermentos pancreáticos, debe considerarse el tratamiento con antisecretores, si bien los estudios realizados hasta la fecha han arrojado resultados contradictorios⁽⁷⁾.

Interacciones

Los antihistamínicos H₂ interfieren en la absorción del ketoconazol, que requiere de un medio ácido. También tie-

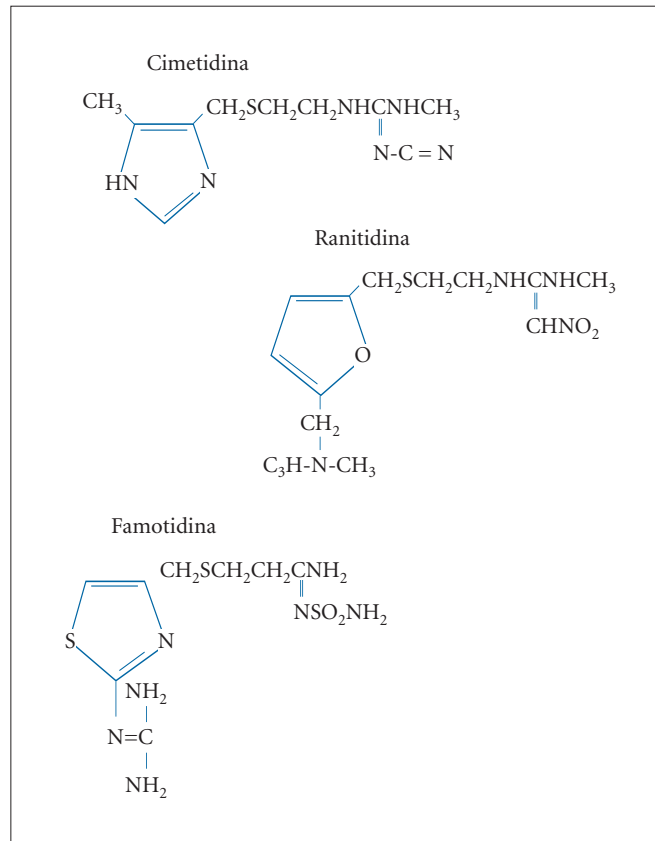


FIGURA 2. Estructura química de los antagonistas de receptores H₂ más empleados en pediatría.

nen acción inhibitoria sobre el citocromo P-450, en especial la cimetidina, con poca trascendencia clínica, salvo con fármacos de rango terapéutico estrecho, como la teofilina o la fenitoína⁽¹⁾.

Efectos secundarios

Habitualmente son fármacos bien tolerados, con un perfil de toxicidad muy similar entre ellos, si bien la cimetidina se ha asociado a más efectos secundarios. Se ha descrito un fenómeno de hipersecreción ácida de rebote cuando se interrumpe bruscamente un tratamiento mantenido durante más de 4 semanas. Debido a que atraviesan la barrera hematoencefálica, pueden producir síntomas como cefalea, confusión, alucinaciones o cambios de ánimo, que son raros en pacientes ambulatorios. Muy raramente aparece agranulocitosis, así como elevaciones de las transaminasas hepáticas o de la creatinina. Los efectos endocrinos de la cimetidina son reversibles y muy poco frecuentes, apareciendo fundamentalmente en pacientes tratados a dosis altas durante periodos prolongados⁽¹⁾.

Dosis recomendada

Los niños requieren dosis proporcionalmente mayores que los adultos por su mayor aclaramiento. En cambio, los neonatos precisan dosis menores por tener menos secreción tubular. En caso de insuficiencia renal se recomienda una

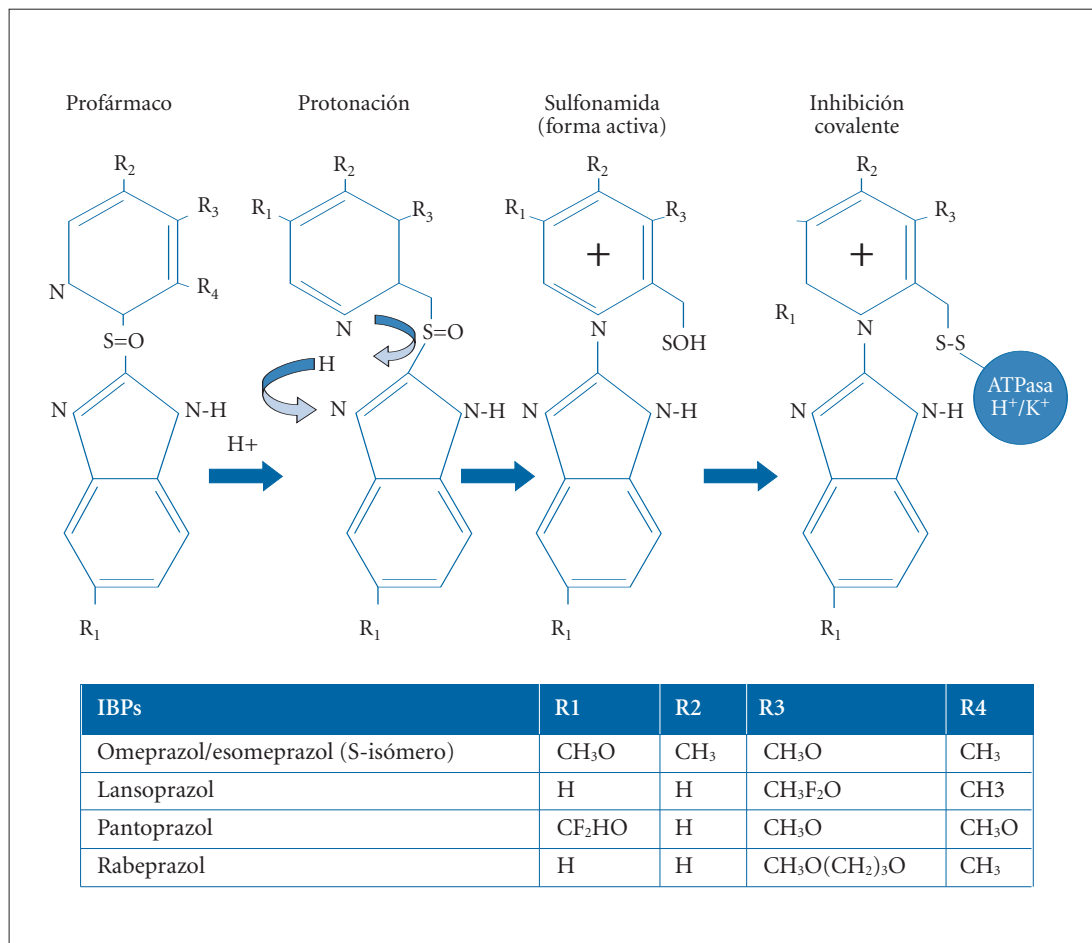


FIGURA 3. Estructura química de los inhibidores de la bomba de protones.

reducción de dosis, no siendo necesario si sólo hay alteraciones hepáticas aisladas⁽¹⁾. Las dosis recomendadas varían según la indicación, como se ha señalado previamente.

INHIBIDORES DE LA ATPasa H⁺/K⁺

Se trata de un grupo de sustancias de estructura química similar, que se caracterizan por producir una potente inhibición de la secreción ácida del estómago al bloquear de forma irreversible la función de la bomba H⁺/K⁺ de la célula parietal gástrica⁽⁸⁾. Se conocen genéricamente como inhibidores de la bomba de protones (IBPs). El omeprazol fue el primero en ser comercializado y es el fármaco más característico de este grupo. Otros IBPs son el lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (Fig. 3).

Principio activo

El omeprazol es un profármaco que precisa de medio ácido para transformarse en la forma activa (Fig. 3). Por otro lado, es necesaria la administración en forma de cápsulas con envuelta entérica, ya que su administración directa conduciría a su degradación por el ácido del estómago. Es una base débil que actúa a nivel de la célula parietal gástrica tras ser absorbida en el duodeno. Una vez transformada en su forma activa, se une de forma covalente a residuos de cisteína localizados en el segmento luminal de la bomba de protones, produciendo una desnaturalización irreversible de dicho enzima. Esto explica la

aparente contradicción existente entre una vida media corta en plasma junto con un período de acción prolongado, que permite su administración una sola vez al día. Es necesario que la célula parietal genere nuevas moléculas de ATPasa H⁺/K⁺ para que recupere su capacidad de generar hidrogeniones⁽⁹⁾.

Alcanza su efecto antisecretor máximo a partir del cuarto día de tratamiento. Inhibe de forma dosis dependiente, tanto la secreción ácida en reposo como la inducida por diferentes estímulos, y al actuar sobre la vía final común de la secreción ácida gástrica produce un mayor efecto antiácido que los antagonistas H₂, que actúan sólo sobre una de las vías de producción.

El lansoprazol farmacológicamente muy similar al omeprazol (Fig. 3). Tiene la ventaja de comercializarse en forma de suspensión para su uso pediátrico pero, desafortunadamente, dicha preparación no está comercializada aún en nuestro país. El pantoprazol también presenta un perfil similar, aunque su unión con la ATPasa H⁺/K⁺ se produce en un sitio ligeramente diferente⁽¹⁾.

No se dispone de datos sobre el uso de rabeprazol en niños. El esomeprazol es el isómero S de omeprazol. Su uso se basa en el hecho de estar sometido a una metabolización hepática diferente, de tal manera que alcanza mayores niveles en plasma que omeprazol. Es la molécula de más reciente fabricación dentro del grupo y, al igual que rabeprazol, no se dispone de datos sobre su uso en población pediátrica.

En la actualidad se encuentran en estudio nuevas moléculas dentro de este grupo, ilaprazol y tenatoprazol, que en los próximos años ampliarán nuestro arsenal terapéutico⁽¹⁰⁾.

Indicaciones

El omeprazol fue la primera molécula sintetizada de este grupo y por tanto se dispone de mayor experiencia, tanto en adultos como en niños. Su principal limitación en pediatría radica en la inexistencia de una formulación galénica adecuada. Se presenta en forma de cápsulas de gelatina que contienen gránulos de cubierta entérica, lo que imposibilita su administración a lactantes y preescolares. Como alternativa práctica, se pueden administrar los gránulos suspendidos en zumo de frutas o yogur⁽¹¹⁾. Asimismo, la preparación de una fórmula magistral de gránulos de omeprazol en solución de bicarbonato al 8,4%, para obtener una concentración de 2 mg/ml, permite mantener la eficacia del preparado durante 14 días a temperatura ambiente y 30 días a 5°C⁽¹²⁾.

Enfermedad por RGE

Es la principal indicación. Hassall y colaboradores publicaron en el año 2000 un estudio multicéntrico prospectivo en el que fueron incluidos 57 niños y adolescentes de ambos sexos de edades comprendidas entre 1 y 16 años, con RGE patológico y diagnóstico endoscópico de esofagitis erosiva. La dosis inicial administrada fue de 0,7 mg/kg y era incrementada en 0,7 mg/kg cada 5-14 días hasta documentar control del RGE por pHmetría intraesofágica de 24 horas. El 95% de los pacientes incluidos en el estudio (54 de 57) respondieron adecuadamente al tratamiento. Un 46% se controlaron con la dosis inicial, un 30% precisaron una dosis de 1,4 mg/kg, precisando el resto dosis superiores hasta un máximo de 3,5 mg/kg en dos casos⁽¹³⁾. Estudios recientes llevados a cabo con metodología similar han demostrado la eficacia de omeprazol en niños de menos de dos años de edad (10 lactantes de ambos sexos entre 1,25 y 20 meses), siendo la mediana de dosis requerida de 0,05 mg/kg⁽¹⁴⁾. Lansoprazol^(15,16) y pantoprazol^(17,18) han sido utilizados también con éxito en el tratamiento de la enfermedad por RGE en niños y adolescentes.

Terapia erradicadora de *Helicobacter pylori*

Independientemente del tipo de terapia empleada, del número y tipo de antibióticos utilizados y de la duración del tratamiento, las últimas guías internacionales de práctica clínica recomiendan el uso de un IBPs como tratamiento de primera línea en la erradicación de *H. pylori* de la mucosa gástrica^(19,20).

Otras indicaciones

A pesar del conocido efecto gastroprotector de omeprazol durante el tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroides (AINEs), no disponemos de evidencias que avalen su uso en población pediátrica. No obstante, podría plantearse su uso en casos en los que exista un riesgo excesivo y predecible de desarrollo de lesiones erosivas de la mucosa gástrica, como podría ser el uso concomitante de AINEs y corticosteroides⁽²¹⁾.

Asimismo, ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de pseudo Zollinger-Ellison, en el tratamiento del esófago de Barret y como adyuvante de la absorción de grasas en pacientes con fibrosis quística de páncreas⁽²²⁾.

Interacciones

Al ser metabolizado en el hígado por el citocromo P-450, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre omeprazol y otros fármacos metabolizados por la misma vía. Las interacciones medicamentosas se reducen a las observadas en la isoenzima CYP2C19, siendo importante monitorizar dicha interferencia en caso de tratamiento concomitante con fenitoína, carbamazepina, diazepam y warfarina^(23,24).

Por otro lado, la elevación del pH gástrico por la acción farmacológica del omeprazol puede condicionar cambios por exceso o por defecto en la absorción de determinados fármacos. Así, la elevación del pH gástrico produce una disminución de la absorción de antifúngicos, como el ketocanazol o itraconazol, y un aumento de la absorción de nifedipino y digoxina. No obstante, no parecen existir efectos clínicos significativos en ninguno de estos casos⁽²⁵⁾.

La interacción observada entre omeprazol y claritromicina es importante, ya que ambas drogas inhiben respectivamente el metabolismo de la otra. Esto resulta en un aumento de los niveles plasmáticos de ambas, lo que supone un beneficio significativo para los pacientes en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

El lansoprazol presenta menor número de interacciones medicamentosas, destacando únicamente la existente con teofilina. De las tres moléculas, el pantoprazol tiene un menor potencial para interacciones medicamentosas.

Efectos secundarios

Los IBPs poseen un excelente perfil de seguridad y han demostrado una buena tolerabilidad en tratamientos cortos, de entre 8 y 12 semanas de duración. Como efectos secundarios más frecuentes se describen los siguientes: diarrea, dolor abdominal, *rash* cutáneo, mareos y cefalea. Estos efectos son generalmente moderados en intensidad y transitorios, de manera que no suelen requerir ni interrupción del tratamiento ni reducción en la dosis. Dichos efectos secundarios son independientes de la edad del paciente^(8,9).

La acidez de la secreción gástrica constituye un mecanismo de defensa inespecífico frente a las infecciones. La hipoclorhidria inducida por estos fármacos podría favorecer el desarrollo de procesos infecciosos, sobre todo en pacientes de riesgo. En un reciente estudio italiano llevado a cabo en 186 niños de edades comprendidas entre 4 y 36 meses, de los cuales 95 eran controles sanos y 91 recibían algún tipo de tratamiento inhibitor de la secreción ácida gástrica (47, ranitidina y 44, omeprazol) se observó un aumento significativo del número de gastroenteritis agudas y de neumonías durante el período de seguimiento en el grupo tratado con antiseoretos⁽²⁶⁾. Aunque dichos resultados no contraindican en ningún caso el tratamiento con estos fármacos, si deberían servir al pediatra general y al

TABLA I. Inhibidores de la bomba de protones. Dosis recomendadas en pediatría.

	Dosis recomendada	Dosis máxima
<i>Omeprazol</i>	1 mg/kg/día	60-80 mg
<i>Lansoprazol</i>	< 30 kg 15 mg/día > 30 kg 30 mg/día	30 mg 60 mg
<i>Pantoprazol</i>	0,6-1,2 mg/kg/día	40 mg

especialista en gastroenterología infantil como aviso antes de iniciar dicha terapéutica.

Dosis recomendada

En general, las dosis necesarias para conseguir una adecuada supresión de la producción de ácido son superiores en niños que en adultos, probablemente en relación con una mayor actividad catabólica de los sistemas enzimáticos CYP2C19 y CYP3A en niños.

En la tabla I se recogen las dosis recomendadas para los diferentes inhibidores de la bomba de protones en pediatría.

FUTURO DE LA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

En el momento actual, numerosas moléculas están siendo desarrolladas con el objetivo de conseguir avances significativos respecto de los tratamientos actuales. Dos grupos de fármacos se encuentran en fases avanzadas: los antagonistas de los receptores tipo 2 de la colecistoquinina y los antagonistas competitivos de la bomba de ácido (*potassium-competitive acid blockers* o P-CABs). Los P-CABs actúan sobre la bomba de protones a través de un mecanismo reversible y, a diferencia de los IBPs clásicos, tienen un efecto de acción más rápido, con un efecto máximo desde la primera dosis^(10,27). Es de esperar que en los próximos años estos y otros fármacos contribuyan a conseguir un control más eficaz de la secreción ácida, tanto en adultos como en niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Esplugues JV, Flórez J. Farmacología de la secreción digestiva y de la ulceración mucosa. En: Flórez J, editor. Farmacología humana, 4ª ed. Barcelona: Masson, SA; 2003: 44: 785-93.
- Esplugues JV. A Pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs*. 2005; 65 Supl 1: 7-12.
- Karnes HT, Harris SR, Garnett WR, March C. Concentration uniformity of extemporaneously prepared ranitidine suspension. *Am J Hosp Pharm*. 1989; 46: 304-7.
- Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989; 8: 150-6.
- Simeone D, Caria MC, Miele E, et al. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25: 51-5.
- D Kelly. Do H2 receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 19: 270-6.
- Schöni M, Kraemer R, Ruedeberg A, Lentze MJ, Mordasini RC, Riesen WF, Kläy MP, Rossi E. Long-term cimetidine in children with cystic fibrosis: a randomized double-blind study. *Pediatr Res*. 1984; 18: 66-70.
- Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs*. 2003; 5(1): 25-40.
- Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(5): 441-66.
- Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Jul; 23(4): 434-9.
- Patel AS, Pohl JF, Easley DJ. What's new: proton pump inhibitors and pediatrics. *Pediatr Rev*. 2003 Jan; 24(1): 12-5.
- Carcelén Andrés J, Barroso Pérez C, Fábrega Bosacoma C, et al. Grupo Español de Farmacia Pediátrica, SEFH. Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farm Hosp*. 2005; 29(1): 43-54.
- Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr*. 2000; 137(6): 800-7.
- Bishop J, Furman M, Thomson M. Omeprazole for gastroesophageal reflux disease in the first 2 years of life: a dose-finding study with dual-channel pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45(1): 50-5.
- Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole: in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs*. 2005; 65(15): 2129-35.
- Fiedorek S, Tolia V, Gold BD, Huang B, Stolle J, Lee C, Gremse D. Efficacy and safety of lansoprazole in adolescents with symptomatic erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(3): 319-27.
- Tolia V, Bishop PR, Tsou VM, Gremse D, Soffer EF, Comer GM; Members of the 322 Study Group. Multicenter, randomized, double-blind study comparing 10, 20 and 40 mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(4): 384-91.
- Madrazo-de la Garza A, Dibildox M, Vargas A, Delgado J, González J, Yáñez P. Efficacy and safety of oral pantoprazole 20 mg given once daily for reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36(2): 261-5.
- Bourke B, Ceponis P, Chiba N, et al; Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents-an evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(7): 399-408.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56(6): 772-81.
- Marchetti F, Gerarduzzi T, Ventura A. Proton pump inhibitors in children: a review. *Dig Liver Dis*. 2003 Oct; 35(10): 738-46.
- Francisco MP, Wagner MH, Sherman JM, Theriaque D, Bowser E, Novak DA. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Jul; 35(1): 79-83.

23. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003; 63(24): 2739-54.
24. Gomollón F, Calvet X. Optimising acid inhibition treatment. *Drugs*. 2005; 65 Suppl 1: 25-33.
25. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clín (Barc)*. 2006; 127(20): 790-5.
26. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):e817-20.
27. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*. 2006; 24(1-2):11-46.

Terapia de la insuficiencia pancreática

S. Heredia, M.J. Oliván

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA U OPOTERAPIA

La pérdida de función de los acini y conductos pancreáticos por diversas causas pero en especial en la fibrosis quística condiciona la disminución y desaparición de la secreción de las enzimas digestivas por las células epiteliales acinares y del agua y bicarbonato secretado en los conductos acinares, dando lugar a la maladigestión y la malabsorción de grasas y proteínas, ocasionando la diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) así como otros nutrientes, como el hierro y oligoelementos. La insuficiencia pancreática se controla mediante la suplementación de enzimas pancreáticas, permitiendo una dieta variada sin condiciones ni restricciones. Estas enzimas se presentan en forma de microesférulas con recubrimiento de protección ácida (Tabla I). La cubierta entérica impide la precipitación y desactivación a nivel gástrico y favorece la adherencia al quimo al disolverse a un pH entre 5,5 y 6. A pesar de esto, entre un 15 a un 20% de los pacientes tratados siguen presentando esteatorrea residual⁽¹⁾.

Con el fin de corregir los efectos indeseables de la insuficiencia pancreática y permitir un desarrollo adecuado del niño, la terapia de suplementación enzimática debe iniciarse lo antes posible⁽²⁾.

Los pacientes con fibrosis quística y suficiencia pancreática (15%) también pueden presentar anomalías en la absorción intestinal por disminución de la secreción de agua y bicarbonato. Si su coeficiente de absorción de grasas es inferior al 93%⁽³⁾, deben recibir suplementación enzimática.

No existen criterios uniformes en su posología, coexistiendo tres guías diferentes: americana, australiana y europea⁽⁴⁻⁶⁾. La lipasa es la enzima que se utiliza para el cálculo de necesidades por kg de peso y día o gramos de grasa ingerida. Está enzima tiene una correspondencia de 1 unidad con las diferentes unidades utilizadas (Eur. Ph, FIP, UBP, USP). Actualmente, sólo tenemos un preparado comercial de enzimas micronizadas con recubrimiento entérico de origen porcino en España: Kreon 10.000 U*, aunque se están realizando estudios con enzimas derivados de síntesis de origen bac-

teriano o con microesférulas con cubierta entérica tamponada con bicarbonato, que ofrecerán una alternativa terapéutica a la ya existente⁽⁷⁻⁹⁾. Es mejor la dosificación de unidades de lipasa por gramo de grasa ingerido, pero esto exige el cálculo de la cantidad de grasa que aporta cada comida y por esto, todavía hay clínicas que utilizan dosificaciones basadas en el peso del paciente en lugar de la cantidad de grasa ingerida. Sería muy deseable la unificación de criterios para optimizar la terapia sustitutiva y el conocimiento de la enfermedad.

Dosificación de enzimas pancreáticas

- Lactantes: 2.000 a 4.000 U de lipasa por cada 120 ml de leche materna o de fórmula, equivalente a 400 – 800 U lipasa por gramo de grasa ingerida.
- Niños menores de 4 años: 1.000 U de lipasa por kg. de peso y comida.
- Niños mayores de 4 años y adultos: 500 a 2.500 U de lipasa por kg. de peso y comida, equivalente a 500-4.000 U de lipasa por gramo de grasa ingerida. Con un promedio de 1.800 U de lipasa por gramo de grasa y día.
- Tentempiés: 250-750 U de lipasa por kg de peso
- No sobrepasar 10.000 U de lipasa por kg de peso y día o de 4.000 U de lipasa por gramo de grasa ingerida por el riesgo de colonopatía fibro-estenotante.

La suplementación enzimática debe estar integrada en el marco de un tratamiento nutricional complejo que permita el adecuado desarrollo y la nutrición del niño. Las recomendaciones nutricionales actuales para un paciente con fibrosis quística son de 120 kcal/kg/día, un 40% en forma de grasas, con un consumo medio deseado de 100 gramos de grasa por día, salvo en el lactante⁽¹⁰⁾. El reparto del aporte graso depende de factores culturales y oscila del 15 al 25% en el desayuno, 30 a 35% en la comida y cena, 10 a 15% en la merienda y de un 5 a 15% para aperitivos o tentempiés. Es función importante del dietista, la educación y entrenamiento del paciente y de la familia en el cálculo de grasa de los alimentos pues a menudo se producen inadecuaciones entre la grasa ingerida y el aporte de lipasa. Esto conlleva la pérdida de nutrientes, diarrea o molestias abdominales o la

¹Kreon 10.000 cápsulas Cada cápsula contiene 150 mg de pancreatina en forma de minimicroesferas gastrorresistentes, equivalente a: 8.000 U Ph. Eur. de amilasa, 10.000 U. Ph. Eur. de lipasa, 600 U Ph. Eur. de proteasas. SOLVAY PHARMA, S.A.

TABLA I. Contenido mínimo de enzimas pancreáticas en las diferentes preparaciones comerciales a nivel internacional (tomado de J M Littlewood, Wolfe S P, Conway S P)⁽²⁵⁾.

Nombre	Laboratorio	UI Lipasa	UI Proteasa	UI Amilasa
Microesferas con cubierta entérica				
Nutrizyme GR	Merck	10.000	650	10.000 (BP)
Pancrease	Janssen Cilag	5.000	330	2.900
	McNeil (US)	4.500	25.000	20.000 (USP)
Pancrecarb MS-4	Digestive Care	4.000	25.000	20.000 (USP)
Pancrecarb MS-8	Digestive Care	8.000	45.000	40.000 (USP)
Pancrecarb MS16	Digestive Care	16.000	52.000	52.000 (USP)
Creon- 20	Solvay	20.000	75.000	66.400 (USP)
Ultrase cápsulas	Axcan Scandipharm	4.500	25.000	20.000 (USP)
Minimicroesferas con recubrimiento entérico				
Creon 5	Solvay	5.000	18.750	16.600 (USP)
Creon 10.000	Solvay	10.000	600	8000 (Ph Eur)
Creon 10	Solvay	10.000	37.000	33.000 (USP)
Creon micro scoop	Solvay	5.000	200	3.600 (Ph Eur)
Creon 25.000	Solvay	25.000	1000	18.000 (Ph Eur)
Creon 40.000	Solvay	40.000	1600	25.000 (Ph Eur)
Cotazyme-S	Organon	10.000	750	7.700 (BP)
Microtabletas con recubrimiento entérico				
Pancrease MT4	McNeil	4.000	12.000	12.000 (USP)
Ultrase MT 12	Axcan Scandipharm	12.000	39.000	39.000 (USP)
Nutrizym 22	Merck	22.000	1.100	19.800 (BP)
Nutrizym 10	Merck	10.000	500	9.000 (BP)
Pancrease HL	Janssen Cilag	25.000	1.250	22.500 (BP)
Cotazym S	Organon	8.000	30.000	30.000 (USP)
Pancrease MT 10	McNeil	10.000	30.000	30.000 (USP)
Pancrease MT 20	McNeil	20.000	44.000	56.000 (USP)
Ultrase MT 20	Axcan Scandipharm	20.000	65.000	65.000 (USP)
Polvo sin protección entérica				
Pancrex V por g	Paines & Byrne	25.000	1400	30.000 (BP)
Viokase polvo	Axcan Scandipharm	16.800	70.000	70.000 (USP)

Conversión de unidades de actividad enzimática:

Lipasa: 1 Ph Eur U = 1 FIP U = 1 BP U = 1 USP U.

Amilasa: 1 Ph Eur U = 1 FIP U = 1 BP U = 4.15 USP U.

Proteasa: no hay equivalencia directa entre unidades BP y Ph Eur.

situación contraria, con estreñimiento si el aporte de lipasa ha sido excesivo⁽¹¹⁾. La valoración de estos signos clínicos no puede sustituir al control periódico de la esteatorrea mediante técnicas objetivas, como es el estudio por infrarrojos o mediante Van de Kamer en heces de 72 horas.

Recomendaciones para optimizar la terapia de sustitución

1. Distribución de las enzimas. Se deben distribuir las enzimas de acuerdo al contenido graso de cada comida, incrementándose en caso de mayor aporte graso.
2. Administración. Las enzimas funcionan mejor si se toman antes de cada comida o aperitivo. La eficacia dura 30

minutos, por lo que si se trata de una comida prolongada, se debe añadir una nueva dosis de suplemento enzimático. El 50%, por lo menos, debe consumirse al inicio de la comida. Es erróneo consumir enzimas detrás de las comidas.

3. Deben tomarse con todas las comidas y bebidas, incluyendo fórmulas predigeridas y lactancia materna, también deben utilizarse con las dietas elementales o poliméricas. Las preparaciones con triglicéridos de cadena media (MCT) requieren menor cantidad de lipasa pero también la precisan.
4. Las cápsulas deben ingerirse y tragarse sin abrir. Sólo se pueden abrir con la alimentación de los lactantes, en este

caso, las microesferas se mezclarán con un puré ácido (manzana).

5. Las preparaciones con microesferas con recubrimiento entérico son preferibles a los polvos ya que su cubierta previene la inactivación ácida de las enzimas y evitan la excoiación de la boca y región perianal.
6. Almacenaje al vacío y en lugar seco. Se debe vigilar fecha de caducidad. Utilización de enzimas sólo con registro farmacéutico.
7. Los adolescentes y los padres deben aprender a ajustar la dosis según la ingesta grasa calculada en cada comida. Los profesores deben estar al tanto de la terapia enzimática.
8. En caso de esteatorrea rebelde, se valorará el tratamiento farmacológico de la acidez gástrica con antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina 20- 40 mg/kg /día, ranitidina 4-8 mg/kg/día) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 0,7-1,5 mg/kg/día, lansoprazol 15 mg/día) o prostaglandinas. No se deben utilizar antiácidos que contengan magnesio o calcio, por la posibilidad de interacción con los ácidos biliares.
9. No administrar conjuntamente fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico o el tránsito gastrointestinal⁽¹²⁾.

La eficacia del tratamiento sustitutivo enzimático debe valorarse tanto clínicamente por parámetros como el bienestar del paciente, crecimiento y aspecto de las heces como mediante el estudio de la composición fecal mediante espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRRS) o Van de Kamer⁽¹³⁾.

CAUSAS DEL FALLO TERAPÉUTICO

A pesar del tratamiento enzimático sustitutivo, del 15 al 20% de los pacientes siguen presentando esteatorrea significativa. Existen numerosas causas y para ello hay que evaluar individualmente a cada paciente.

Incumplimiento por parte del paciente

Es la causa más frecuente debido a que resulta difícil para algunos pacientes compaginar su vida escolar y social con la aceptación de su enfermedad y de la terapia enzimática o con el manejo adecuado de las dosis según el tipo de alimento ingerido. Es importante, para esto, el realizar entrevistas dirigidas a fomentar la adherencia terapéutica por el paciente o sus familiares directos, evitando el abandono e incumplimiento ocasional. Herramienta fundamental para este apartado es la entrevista clínica, la encuesta dietética, la dosificación enzimática y el apoyo por parte del psicoterapeuta, si precisa⁽¹⁴⁾.

Hiperacidez gástrica o duodenal

Otra causa posible de esteatorrea a pesar de un adecuado cumplimiento terapéutico es la hiperacidez gástrica o duodenal, que condiciona un vaciamiento enzimático tanto precoz como tardío, disminuyendo su rendimiento digestivo⁽¹⁵⁾. El tamaño de las partículas y el tipo de recubrimiento parecen ser un factor decisivo en la esteatorrea de este origen. Las minimicroesferas de pancreolipasa ofrecen los mejo-

res resultados de resistencia a medio ácido. Según revisión de la Biblioteca Cochrane, el tratamiento farmacológico para reducir la acidez gástrica puede mejorar los problemas de digestión (dolor abdominal, esteatorrea o mejoría discreta en la nutrición) en los pacientes con fibrosis quística pero se requieren investigaciones adicionales para demostrar otros beneficios añadidos, como nutrición, función pulmonar o calidad de vida y supervivencia⁽¹⁶⁾.

Falta de solubilización micelar

Otra causa que puede favorecer la persistencia de la esteatorrea es la debida a la reducción de las sales biliares y a la precipitación de los glicoconjugados, por el medio ácido intraduodenal, en presencia de enfermedad hepatobiliar. Por ello, debe valorarse la función hepática, en caso de fracaso terapéutico enzimático, y prevenir su efecto mediante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico a una dosis de 20 a 30 mg/kg/día. El efecto beneficioso de esta ácido proviene de su acción colerética rica en bicarbonato y de su capacidad protectora sobre la membrana hepatocelular⁽¹⁷⁾. También se puede valorar la adición de taurina (30 mg/kg/día) por disminución preferente de los tauroconjugados⁽¹⁸⁾.

Moco muy abundante y espeso

Otro mecanismo que puede impedir la acción de las enzimas pancreáticas es la existencia a nivel del glicocálix, de un moco muy espeso. La utilización de N-acetilcisteína (flumucil, 200-600 mg) momentos antes de la ingesta puede mejorar su eficacia⁽¹⁹⁾.

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Es un hecho frecuente en la fibrosis quística, que conlleva en sí mismo una esteatorrea rebelde⁽²⁰⁾. El empleo de azitromicina se ha relacionado con este hecho. Para su diagnóstico se debe realizar medición del hidrógeno espirado en el aliento con sobrecarga oral con glucosa o lactulosa (H2).

Alteraciones enterocitarias

Se deben tener en cuenta también las alteraciones en el enterocito, como la alteración del glicocalix debida a la propia fibrosis quística o a enfermedad celiaca, cuya prevalencia está aumentada en los pacientes con fibrosis quística. La enfermedad de Crohn, giardiasis intestinal o enteropatía por sensibilización a macromoléculas pueden ser otras causas adicionales⁽²¹⁾.

Hipokaliemia

El potasio extracelular regula la función del páncreas exócrino, por lo el déficit de este electrólito puede ser la causa y origen de una esteatorrea rebelde de curar⁽²²⁾.

Déficit de ácidos grasos esenciales

Se ha achacado la esteatorrea rebelde también a la malabsorción de ácidos grasos esenciales. El estudio en modelos animales sugiere que los cambios fenotípicos en los órganos afectados por la fibrosis quística (pulmón, páncreas e intestino) pueden deberse a un defecto en el metabolismo de

los ácidos grasos poliinsaturados. La suplementación con ácidos grasos esenciales omega 3 (derivados del aceite de pescado) podrían desempeñar un papel antiinflamatorio importante a nivel de las membranas celulares. Según revisión de la Biblioteca Cochrane, la suplementación con ácidos grasos esenciales podría tener algún efecto antiinflamatorio beneficioso, pero hasta el momento no se ha encontrado justificación para su uso o suplemento de forma sistemática; en cualquier caso, si se toman suplementos con aceite de pescado, sería prudente el aumento proporcional de la dosificación enzimática⁽²³⁾.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS ENZIMAS PANCREÁTICAS

La más grave es la aparición de colonopatía fibro-estenosante, ligada a dosis de lipasa superiores a 10.000 U/kg/día y a la utilización de preparaciones recubiertas con el copolímero Eudragit L30 D5, de mayor uso en el mercado anglosajón. Debido a esto y a que no se han empleado dosis tan altas de lipasa en España, esta patología es excepcional en nuestro país.

Otros efectos menores incluyen aftas orales, irritación perianal, anafilaxia por inhalación, reacción alérgica digestiva e hiperuricosuria. Los pacientes se quejan frecuentemente de dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, siendo difícil establecer si es debido al tratamiento enzimático o a la propia patología de origen.

RECOMENDACIONES PARA LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINAS

En la fibrosis quística con insuficiencia pancreática, además del tratamiento sustitutivo enzimático se recomienda el aporte de vitaminas liposolubles (A,D,E,K). En general deben aportarse el doble de vitaminas liposolubles de las recomendaciones de la RDA, en particular las vitaminas A y E. No suele haber carencia de vitamina D y se suele aportar como parte de un polivitamínico. La vitamina K está indicada en pacientes menores de un año, en caso de colestasis, diátesis hemorrágica y toma frecuente de antibióticos. La vitamina A desempeña un papel importante como antioxidante en los procesos inflamatorios pulmonares al igual que la vitamina C. La dosificación se debe hacer individualmente de acuerdo con los niveles séricos de cada vitamina⁽¹⁾.

- **Recién nacido:** vitaminas: Konakion®: 3 gotas 1-2 veces/semana*. Vitamina E: 25-100 mg/ día**. Polivitamínico: 24 gotas/día (polivitamínico y mineral que aporte 3.000 UI de vitamina A y 900 UI de vitamina D por ml, 1 ml = 24 gotas).
- **Lactante de 6 a 12 meses:** vitaminas: Konakion®: 3 gotas 1-2 veces/semana. Vitamina E: 50-100 mg/día. Polivitamínico: 24 gotas/día.

- **Niños de 2 hasta la adolescencia:** vitaminas: Konakion®: 5 gotas 1-2 veces/semana. Vitamina E: 100-400 mg/ día. Polivitamínico: 24 gotas/día o polivitamínico mineral comprimidos.

La terapia vitamínica debe adecuarse según el nivel sérico de cada vitamina y enmarcarse en el contexto del tratamiento nutricional completo.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

El hierro es el metal que con más frecuencia se encuentra deficitario en la fibrosis quística, debido a la inflamación crónica, a la menor ingesta y a la interferencia para su absorción debido a los suplementos pancreáticos. En el primer año, se añade generalmente a partir del 4 mes a 7 mg/kg/día.

Es conveniente suplementar con cloruro sódico a los pacientes menores de 2 años, a los que presentan pérdida salina y en condiciones ambientales de altas temperaturas:

- De 0 a 6 meses 2 mEq/kg/día 90 mg/kg/día
- De 7 a 12 meses 1 mEq/kg/día 45 mg/kg/día
- De 1 a 5 años 10 mEq/día 0,5 g/día
- De 6 a 10 años 20 mEq/día 1 g/día
- Más de 10 años 30-40 mEq/día 1,5-2 g/ día

El aporte sustitutivo enzimático es esencial en el control de los pacientes con insuficiencia pancreática y debe aplicarse lo antes posible pero se debe evitar la sobredosificación innecesaria optimizando su utilización, es decir, adecuando la dosis enzimática de acuerdo al tipo de alimento o grasa aportada en la comida, identificando y corrigiendo las causas que favorecen la malabsorción grasa y las molestias abdominales de estos pacientes. Estos hechos no deben ser motivo de aumento de la dosis enzimática de forma automática, sino que deben investigarse otras causas que favorezcan la falta de aprovechamiento de las enzimas⁽²⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar H, Infante D, Manzanares J, Lambruschini N, Bousoño C, Ferrer C, Nadal J M^a, Lázaro A, Sánchez Ruiz F, Sojo A, Dapena J, Banqué M. Fibrosis quística: actualización y control de la nutrición. *Pediatrka*. 2001; Supl.1: 1-32.
2. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(3): 246-59.
3. Bousoño C. Resistencia en la respuesta a las enzimas pancreáticas y vitaminas. *Investig Clin*. 2001; 4(S-1): 10-16.
4. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, and the Consensus Committee. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1995; 127(5): 681-4.
5. Anthony H, Collins Ce, Davidson G et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australians guidelines. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35(2): 125-9.

*Konakion MM contiene 1 mg de vitamina K1 o fitomenadiona por 0,1 ml en solución acuosa coloidal y se presenta en envases de 5 ampollas de 1 ml (10 mg) y Konakion MM Pediátrico en ampollas de 0,2 ml (2 mg) incorporando este último, un dispensador para su administración oral. Esta presentación se puede administrar intravenosamente, intramuscular y oralmente. Laboratorios Roche.

**Vitamina E: Auxina E de 50, 200 y 400 mg de tocoferol por cápsula. Laboratorios Dreiman. Ephylnal 100 mg grageas, 100 mg ampollas (6 ampollas de 2 ml, cada una con 100 mg de tocoferol, inyectable I.M.) Laboratorios Roche Farma. Vitamina E 500 Arko. Laboratorios Arkochim.

6. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002; 1: 51-75.
7. Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Konstan MW, Blake K, Casey S, Quittner AL, Murray FT. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2006; 149(5): 658-662.
8. Borowitz D, Goss CH, Stevens C, Hayes D, Newman L, O'Rourke A, Konstan MW, Wagener J, Moss R, Hendeles L, Orenstein D, Ahrens R, Oermann CM, Aitken ML, Mahl TC, Young KR jr, Dunitz J, Murray FT. Safety and preliminary clinical activity of a novel pancreatic enzyme preparation in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. *Pancreas.* 2006; 32(3): 258-63.
9. Brady MS, Garzón JL, Krug SK, Rickard KA, Caffrey HH, Fineberg N, Balistreri WE, Stevens JC. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(8): 1181-6.
10. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology.* 2006; 20: 531-46.
11. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Energy Intake and Growth in Toddlers and Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Randomized Clinical Trial of Behavioral and Nutrition Treatment to Improve.* *Pediatrics.* 2005; 116: 1442-50.
12. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor Cj, Semler J et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(3): 273-285.
13. Neucker AV, Bijleveld CM, Wolthers BG, Swaaneburg JC, Kester AD, Kreel B, Forget PP. Comparison of near infrared reflectance analysis of fecal fat, nitrogen and water with conventional methods, and fecal energy content. *Clin Biochem.* 2002; 35(1): 29-33.
14. Schall JI, Bentley T, Stalling VA. Meal patterns, dietary fat intake and pancreatic enzyme use in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43(5): 651-9.
15. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(11): 760-3.
16. Ng SM, Jones AP. Tratamientos farmacológicos para reducir la acidez gástrica en pacientes con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 25 de febrero de 2003.
17. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13(6): 529-36.
18. Bidri M, Choay P. Taurine: A particular aminoacid with multiple functions. *Ann Pharm Fr.* 2003; 61(6): 385-91.
19. Bouquet j, Sinaasappel M, Neijens H J. Malabsorption in cystic fibrosis: mechanisms and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988; 7suppl.1: S30-5.
20. Fridge J L, Conrad C, Gerson L, Castillo R O, Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(2): 212-8.
21. Baxter P S, Dickson J A, Variend S, Taylor C J. Intestinal disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Chil.* 1988; 63(12): 1496-7.
22. Hunter I, Stewart L, Mukhopadhyay S. Fat absorption in cystic fibrosis after correction of hipokalaemia. *Lancet.* 2000; 355(9207):900.
23. Beckles Willson N, Elliott TM, Everard ML. Ácidos grasos omega-3 (de aceites de pescado) para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) Fecha de la modificación más reciente: 05 de noviembre de 2003. Fecha de la modificación significativa más reciente: 04 de marzo de 2002.
24. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2006; 41: 35-49.

Terapia con ácidos biliares

J. Romero González, M.A. López Casado, E. Ortega Páez

BIOSÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son el producto final del catabolismo hepático del colesterol. En su proceso de síntesis se distinguen varias fases⁽¹⁾ que son representadas esquemáticamente en la figura 1. En la primera se producen distintas reacciones de saturación e hidroxilación del núcleo esteroideo del colesterol, catalizadas por un total de cinco enzimas que por orden de intervención serían: colesterol-7 α -hidroxilasa, 3 β -hidroxi- Δ 5-C27-esteroide deshidrogenasa, 3-oxo- Δ 4esteroide 5 β -reductasa, 3 α -hidroxi-esteroide deshidrogenasa y esteroide 12 α -hidroxilasa. Esta fase concluye con la formación de dos productos intermedios, constituidos por un núcleo de ácido biliar y una cadena lateral de colesterol: 5 β -colestano-3 α ,7 α -diol y 5 β -colestano-3 α , 7 α , 12 α -triol.

En la segunda fase, en la que se produce la β -oxidación de las cadenas laterales, se pueden considerar dos subfases según la organela citoplasmática en la que tiene lugar: en el retículo endoplásmico la vía metabólica principal comienza con la hidroxilación y posterior oxidación del C-26, resultando los ácidos biliares de 27 átomos de carbono: ácido 3 α , 7 α -dihidroxi-5 β -colestanoico (ácido dihidroxicoprostánico o DHCA) y 3 α , 7 α , 12 α -trihidroxi-5 β -colestanoico (ácido trihidroxicoprostánico o THCA).

Cuando la vía de la hidroxilación del C-26 está bloqueada, la metabolización se produce por la vía de la hidroxilación del C-25. Antes del inicio de la siguiente subfase, también en el retículo endoplásmico, el DHCA y el THCA tienen que transformarse en sus derivados CoA (DHCA-CoA y THCA-CoA). En los peroxisomas se produce la siguiente subfase, para la cual los derivados CoA del DHCA y THCA tienen que ser transportados a su interior, con la intervención de una proteína transportadora. Tras varias reacciones intermedias catalizadas por sus correspondientes enzimas, el proceso concluye con la transformación del DHCA-CoA en ácido cólico y del THCA-CoA en ácido quenodeoxicólico. Se ha demostrado que la β -oxidación de las cadenas laterales se produce aunque en la primera fase las modificaciones del núcleo de colesterol no se hayan podido completar por existir un bloqueo enzimático en algún paso.

El ácido cólico y el quenodeoxicólico son los llamados ácidos biliares primarios porque son sintetizados directamente en el hepatocito a partir del colesterol, mientras que los llamados secundarios resultan de la transformación de los primarios por las bacterias intestinales⁽²⁾: el deoxicólico

resulta del ácido cólico y el litocólico del ácido quenodeoxicólico. Antes de su aparición en la bilis, los ácidos biliares primarios sufren un proceso de conjugación, en virtud del cual el grupo hidroxilo de la cadena lateral es amidado a partir de un aminoácido, que en la especie humana puede ser sólo taurina o glicina. La conjugación convierte los ácidos biliares en más hidrosolubles al añadirles una carga negativa. Las bacterias intestinales, no sólo pueden transformar los ácidos biliares primarios en secundarios, sino que también pueden desconjugarlos. En el hombre predominan tres ácidos biliares: los ácidos cólicos, quenodeoxicólico y deoxicólico. El ácido litocólico representa menos del 5% del *pool* total de ácidos biliares, y pueden encontrarse pequeñas cantidades de otros ácidos biliares, como el ácido ursodeoxicólico (AUDC), que constituye el 1-2%⁽³⁾ de ellos.

RECICLADO DE ÁCIDOS BILIARES

La secreción media diaria de ácidos biliares de un sujeto sano es de 30-50 mmoles/día y el promedio diario de síntesis es de sólo 1 mmol/día. La capacidad de secretar más ácidos biliares de los que son sintetizados resulta de reciclar el *pool* de ácidos biliares⁽⁴⁾, mediante un ciclo largo o enterohepático y otro corto o colehepático^(2,4).

El ciclo enterohepático comienza por la síntesis de los ácidos biliares y su amidación en el hepatocito, seguido de su excreción al canalículo biliar. A continuación son concentrados en la vesícula biliar y liberados con la bilis a la luz intestinal, donde una pequeña cantidad de ellos son reabsorbidos de forma pasiva a lo largo del intestino y una gran mayoría por un mecanismo de transporte activo muy eficaz en el íleon terminal, retornando al hígado por la vena porta, para ser recaptados por el hepatocito, reamidados y reexcretados al canalículo biliar. Cada día se producen entre 4 y 12 ciclos y en cada uno de ellos se pierden entre un 2 y un 3% del *pool* de ácidos biliares, que serán reemplazados por la síntesis *de novo*. La circulación enterohepática es regulada a dos niveles⁽⁴⁾: los ácidos biliares a su paso por el hepatocito producen un *feedback* negativo sobre la biosíntesis mediante la inhibición de la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa. Igualmente, los ácidos biliares regulan también su absorción ileal en forma de *feedback* negativo.

El ciclo colehepático comienza por la absorción pasiva de los ácidos biliares no conjugados y por tanto lipófilos, a través de las células epiteliales de los canalículos biliares intra-

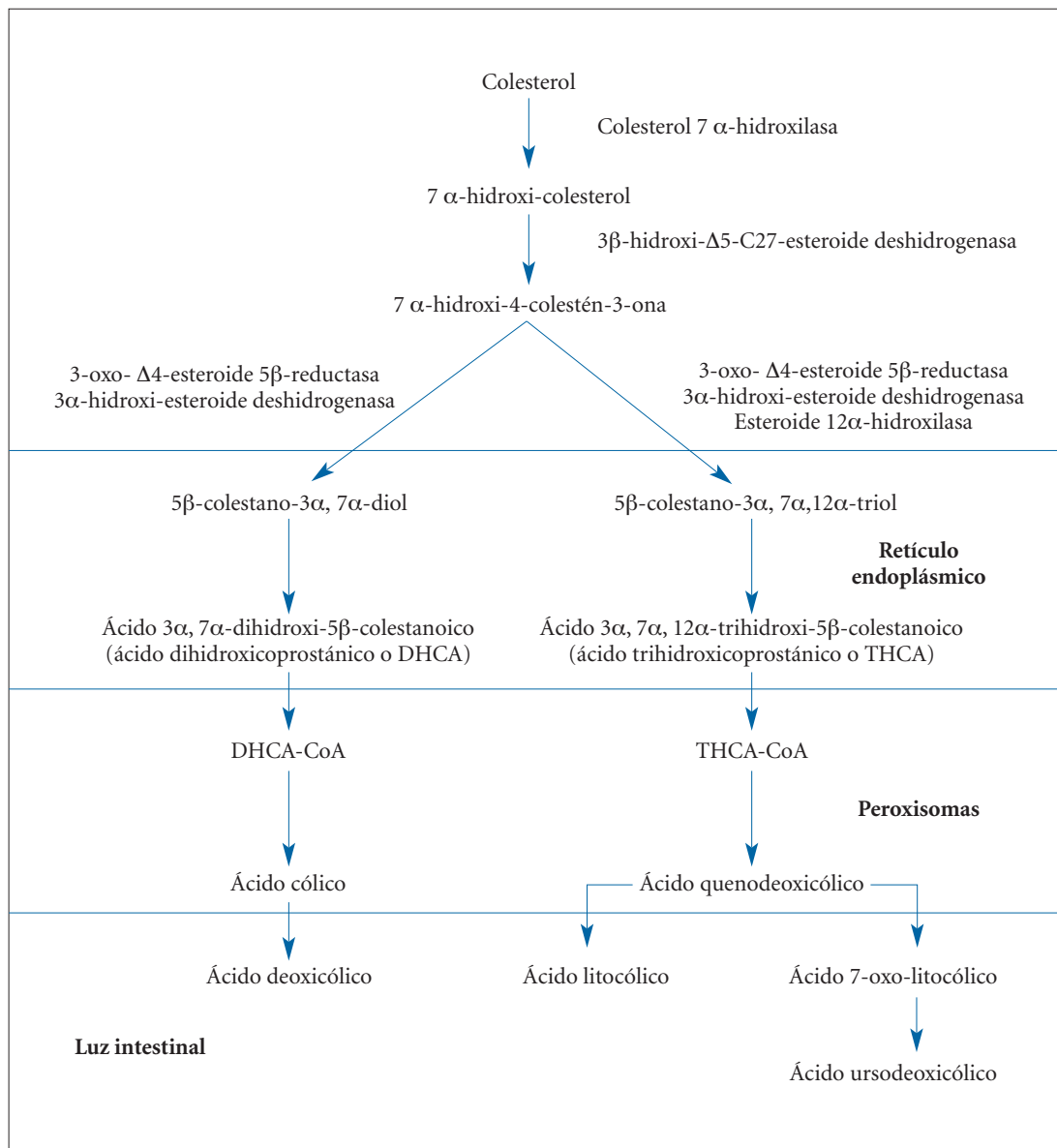


FIGURA 1. Biosíntesis de los ácidos biliares primarios en el hepatocito y de los secundarios en la luz intestinal por acción de las bacterias.

hepáticos, retornando al sinusoides a través de los plexos capilares periductulares. Este reciclado rápido produce una hipercoleseris, puesto que una misma molécula de ácido biliar y el agua que la acompaña es reexcretada un mayor número de veces en el canalículo biliar.

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Son detergentes naturales que, por su estructura plana anfófila, con una cara hidrófila y otra hidrófoba, son capaces de solubilizar los lípidos en medio acuoso⁽²⁾. A una concentración específica denominada concentración micelar crítica, forman en medio acuoso multímeros llamados micelas. Los ácidos biliares naturales son sobre todo lipófilos (hidrófobos) lo cual es importante pues esta característica es responsable de que tengan afinidad por las regiones lipídicas de las membranas celulares.

Los ácidos biliares se comportan como ácidos débiles, es decir, que en medio acuoso están poco ionizados, y esto tie-

ne importancia porque, cuanto más ionizado esté un ácido, será menos lipófilo o, lo que es lo mismo, más hidrófilo y por tanto más soluble en agua. Desde el punto de vista fisiológico, la conjugación de los ácidos biliares con taurina o glicina supone un incremento de la ionización y de la solubilidad en agua. Así, las sales biliares conjugadas están en su totalidad en solución en la luz intestinal, las conjugadas con glicina precipitan a pH 4-5, y las conjugadas con taurina no precipitan ni siquiera a pH < 1, sin embargo las no conjugadas son insolubles a pH inferior a 6-7.

La solubilización prácticamente total de los ácidos biliares en la luz intestinal impide su absorción pasiva a través de las membranas lipídicas, permitiendo alcanzar una elevada concentración en el momento de la digestión⁽²⁾. La hidrosolubilidad de los ácidos biliares depende, además de su grado de ionización, del número, posición y orientación de las funciones hidróxilo y de la conjugación de la cadena lateral con taurina o glicina. Se mide mediante cromatografía líquida de alta resolución, lo que permite clasificar los ácidos biliar-

res, por orden decreciente de hidrosolubilidad en: ursodeoxicólico, cólico, quenodeoxicólico, deoxicólico y litocólico; y para cada uno de ellos, también en orden decreciente: tau-roconjugados, glicoconjugados y no conjugados. La toxicidad de un ácido biliar es inversamente proporcional a su hidrosolubilidad, de forma que el ácido litocólico es el más tóxico y el ursodeoxicólico, el menos tóxico.

FUNCIONES DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Las múltiples funciones que las sales biliares realizan en el organismo se resumen en la tabla I⁽⁴⁾. Los aniones de las sales biliares conjugadas son hidrosolubles e impermeables a las membranas celulares y poseen una notable capacidad de disolver la fosfatidilcolina biliar, así como los productos generados por la acción de las lipasas pancreáticas y esterasas sobre los lípidos dietéticos esterificados. Los productos finales de esta lipólisis son los ácidos grasos. Los ácidos grasos insaturados y los que tienen una cadena con una longitud igual o inferior a 14 átomos de carbono son hidrosolubles y no requieren la solubilización por ácidos biliares para su absorción. Los ácidos grasos de cadena larga son escasamente solubles en el pH ligeramente ácido del contenido yeyunal, por lo que forman micelas mixtas con las sales biliares con lo que aumenta su solubilidad y la tasa de su difusión a través de las membranas celulares.

Actualmente se piensa que las micelas adoptan una disposición esférica, con la parte apolar de las sales biliares orientadas hacia el núcleo constituido por los ácidos grasos, o las vitaminas liposolubles, y con su parte polar orientada hacia el exterior e interactuando con el medio acuoso. De esta forma, las sales biliares solubilizan los lípidos dietéticos, las vitaminas liposolubles, los lípidos biliares (fosfatidilcolina y colesterol) y también los esteroides de las plantas, como el sitosterol⁽⁴⁾.

Se especula con que las sales biliares desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la limpieza de la superficie absorbente del intestino delgado, ya que podrían adsorber los residuos de alimentos y darles una carga negativa, impidiendo de esta forma su agregación⁽⁴⁾. Igualmente existen numerosas evidencias que avalan el potente efecto antimicrobiano de los ácidos biliares conjugados⁽⁴⁾.

TERAPIA CON ÁCIDOS BILIARES

El uso de ácidos biliares es todavía muy limitado, salvo el ácido ursodeoxicólico (AUDC), que se prescribe para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades hepatobiliares infrecuentes que cursan con colestasis. En general, puede afirmarse que los ácidos biliares se utilizan persiguiendo uno de los cuatro objetivos siguientes⁽⁴⁾:

1. Reemplazamiento de los ácidos biliares. En los errores innatos de la biosíntesis de ácidos biliares, el bloqueo enzimático impide la biosíntesis de los ácidos biliares primarios con acúmulo de ácidos biliares intermedios potencialmente hepatotóxicos. En estas situaciones se utilizan ácidos biliares primarios para facilitar la absorción de los lípidos y, al mismo tiempo mediante inhibición de la colesterol-7 α -hidroxilasa por el mecanismo de *feed*

TABLA I. Funciones de los ácidos biliares actualmente reconocidas⁽⁴⁾.

En la totalidad del organismo

- Eliminación de colesterol

Hepatocito

- Inserción de ácidos biliares canaliculares y fosfolípidos transportadores
- Inducción del flujo biliar y secreción biliar de lípidos
- Promoción de mitosis durante la regeneración hepática
- Regulación de la expresión génica vía receptores

Tracto biliar

- Lumen
 - Solubilización de colesterol
 - Atrapamiento micelar de xenobióticos colefilicos
 - Efectos antimicrobianos
- Colangiocitos
 - Estimulación de la secreción de bicarbonato
 - Promoción de la proliferación en ductus biliares obstruidos

Intestino delgado

- Lumen
 - Solubilización de lípidos dietéticos y vitaminas liposolubles
 - Solubilización de drogas lipofílicas
 - Efectos antimicrobianos
- Enterocitos ileales
 - Regulación de la expresión génica vía receptores
 - Secreción de factores antimicrobianos
 - Secreción de FGF-19, péptido regulador biosíntesis ácidos biliares

Intestino grueso

- Enterocitos colónicos
 - Modulación de la absorción y secreción de electrolitos
- Capa muscular
 - Promoción de motilidad propulsiva

Tejido adiposo pardo

- Estimulación de la termogénesis por hormona tiroidea

FGF-19: factor de crecimiento de fibroblastos-19.

1. *back* negativo antes comentado, frenar la producción de los ácidos biliares intermedios hepatotóxicos^(1,3-5).
2. Desplazamiento de ácidos biliares. En las enfermedades hepáticas colestáticas se usa el AUDC con el propósito de desplazar los ácidos biliares endógenos citotóxicos del *pool* de ácidos biliares, probablemente compitiendo con ellos por el mecanismo de transporte ileal activo de la circulación enterohepática⁽⁴⁾.
3. Activación del receptor FXR. Los ácidos biliares son ligandos para el receptor nuclear FXR, que regula muchas actividades del hepatocito. Se ha sintetizado un nuevo agonista del receptor FXR, el ácido 6-etil-quenodeoxicólico, con efectos antifibróticos y antiolestáticos en modelos experimentales en ratones. El compuesto está siendo sometido a estudios clínicos iniciales con la esperanza de una eventual comercialización⁽⁴⁾.
4. Objetivo ductular. En la actualidad está en fase experimental el ácido no ursodeoxicólico que es un ácido biliar

que es secretado en parte en forma no conjugada por la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), responsable de la secreción de ácidos biliares a través de la membrana canalicular de los colangiocitos, mediante un mecanismo de transporte activo con consumo de energía aportada por el ATP y que en la forma no conjugada es permeable a las membranas, dando lugar a absorción en los ductulos biliares. Se ha comprobado que el ácido no ursodeoxicólico ocasiona una marcada disminución de la fibrosis peribiliar, que sucede en el ratón con neutralización del gen que, en el colangiocito, codifica la síntesis de la proteína canalicular MDR, implicada en la secreción biliar de fosfolípidos⁽⁴⁾.

Así pues, y considerando que los tratamientos que persiguen los dos últimos objetivos todavía están en fase de estudio y por tanto no disponibles para su uso en humanos, resulta evidente que, con excepción de los ácidos biliares primarios usados en el tratamiento de los errores innatos de la biosíntesis de los ácidos biliares y de los que sólo el ácido que-nodeoxicólico está comercializado en España, únicamente existe experiencia suficiente en el manejo del ácido ursodeoxicólico, del que a continuación se expone su farmacocinética y sus principales mecanismos de acción.

ACIDO URSODEOXICÓLICO

Para tratar enfermedades biliares en la medicina tradicional china, se utilizaba polvo de bilis de oso desecada. En la década de los años 1950 comienza a utilizarse en Japón el AUDC, ácido biliar predominante en la bilis del oso, para el tratamiento de enfermedades hepáticas de cualquier tipo y de ahí pasó a occidente al demostrarse su efectividad para disolver cálculos biliares radiotransparentes y para el tratamiento de la colestasis crónica⁽³⁾.

Se encuentra comercializado en forma de cápsulas de AUDC no conjugado que, para ser eficientemente absorbido, debe ser solubilizado en las micelas mixtas presentes en el contenido del intestino delgado, por no ser hidrosoluble. Por tanto, su absorción resulta disminuida en presencia de colestasis y aumentada si se administra durante las comidas⁽⁶⁾. El AUDC no conjugado se absorbe por difusión pasiva en el yeyuno proximal y en el íleon, pasando a la circulación venosa portal y llegando al hígado donde es conjugado con glicina o taurina, antes de ser secretado en la bilis para ser finalmente reabsorbido por transporte activo en el íleon terminal, entrando de esta forma en la circulación enterohepática^(3,6,7). En esta reabsorción ileal por transporte activo, compite con los ácidos biliares endógenos, lo que lleva a un enriquecimiento progresivo en AUDC del *pool* total de ácidos biliares que puede alcanzar una proporción del 50-60%^(2,3). El AUDC conjugado no reabsorbido en el íleon alcanza el colon donde, por acción de las bacterias intestinales, es reconjugado y convertido en ácido litocólico, que es excretado por las heces⁽³⁾.

EFFECTOS DEL ÁCIDO URSODEOXICÓLICO

Se postula que la lesión hepatocelular que se observa en la colestasis es debida a la retención de ácidos biliares endó-

genos, que actuarían de varios modos⁽³⁾: produciendo un daño directo de la membrana celular en virtud de un efecto detergente; incrementando el Ca^{++} y el Mg^{++} citosólicos libres, lo que induce apoptosis de los hepatocitos; produciendo una disfunción mitocondrial con alteración de la fosforilación oxidativa que conduce a una depleción de ATP y también mediante la generación de radicales libres.

Se han encontrado numerosas explicaciones potenciales del efecto beneficioso del AUDC en pacientes afectados de colestasis:

1. Efecto citoprotector y estabilizador de las membranas celulares^(2,3,7): el tratamiento prolongado con AUDC hace que se convierta en el componente principal del *pool* de ácidos biliares, lo que conduce a una disminución del riesgo de lesión de las membranas celulares hepáticas inducida por los ácidos biliares endógenos.
2. Efecto colerético^(2,3,7). Se piensa que está en relación con la hipercoleseresis inducida por el ciclo colehepático del AUDC. También se postulan otros mecanismos: estimulación directa de la secreción ductular mediante la apertura de los canales de Cl^- de la membrana celular o incrementando la actividad de intercambio Na^+/H^+ de la membrana basolateral; aumentando el transporte vectorial de los ácidos biliares fuera del hepatocito y facilitando el flujo intracelular y el canalicular, que lleva a una disminución de la concentración intrahepática, lo cual limita su toxicidad. Se piensa que el AUDC conjugado induce un incremento de la capacidad secretora del hepatocito, en el hígado colestático, debido a la activación de una compleja red de señales celulares estrechamente relacionadas con el Ca^{++} , α -protein quinasa C y las proteína quinasa activadas por mitógenos⁽⁷⁾.
3. Efecto inmunomodulador. El AUDC reduce la expresión aberrante de antígenos leucocitarios humanos de clase I (HLA-clase I) que se observa en los hepatocitos en diferentes procesos colestáticos y que serían reconocidos por linfocitos T activados produciendo lesión hepatocelular^(3,7). El AUDC también disminuye la liberación de citoquinas (IL-2 e IL-4) por las células mononucleares que contribuyen a la lesión hepatocelular en la colestasis^(2,3). Asimismo, el AUDC inhibe la proliferación linfocitaria de forma directamente proporcional a su concentración⁽²⁾.
4. Efecto antipruriginoso. Son varios los mecanismos implicados en la producción del prurito que se observa en niños y adultos con colestasis⁽³⁾: irritación local por depósito de ácidos biliares en la piel, liberación de pruritógenos endógenos por efecto detergente de los ácidos biliares y sensación de prurito inducida a través de mecanismos centrales por la retención de opiáceos endógenos. El AUDC, junto con el fenobarbital, la colestiramina y los antagonistas de los opiáceos, es uno de los fármacos más efectivos para el tratamiento del prurito colestático⁽⁸⁾. Este efecto beneficioso puede estar relacionado con los cambios relativos en el perfil de los ácidos biliares, con la estabilización de las membranas celulares y con la inducción de coleseresis, con el consiguiente lavado de los pruritógenos⁽³⁾.

INDICACIONES DE LA TERAPIA CON ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares se empezaron a utilizar en occidente para disolver cálculos biliares, extendiéndose posteriormente su uso al tratamiento de dos grupos principales de patologías: los síndromes colestáticos y los errores innatos de la biosíntesis de los ácidos biliares, existiendo diferentes niveles de evidencia en los que basar su indicación. Actualmente se están ensayando en otras patologías hepáticas. No obstante, puede afirmarse que en general la evidencia es insuficiente en la edad pediátrica, fundamentalmente debido a que las enfermedades en que se usa son muy poco frecuentes, lo que sin duda dificulta la realización de ensayos clínicos con suficiente tamaño muestral.

Errores innatos de la biosíntesis de los ácidos biliares

En las dos últimas décadas se han identificado seis defectos enzimáticos diferentes y se han descrito las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de las diferentes enzimas implicadas⁽⁹⁾. Clínicamente se pueden presentar de tres formas⁽¹⁾: colestasis familiar de comienzo neonatal con estorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles; síndromes dismórficos con hepatomegalia y problemas neurológicos asociados sugestivos de defectos peroxisomales; y xantomatosis cerebrotendinosa (retraso mental, espasticidad y ataxia con aparición progresiva de xantomas tendinosos). El tratamiento se basa en la administración de ácidos biliares primarios, asociados o no a AUCD, con objeto de conseguir niveles adecuados de sales biliares para restablecer el flujo biliar dependiente de las sales biliares; inhibir la producción de precursores colestáticos y hepatotóxicos de los ácidos biliares primarios, mediante el mecanismo de *feedback* negativo que los ácidos biliares primarios ejercen sobre la colesterol 7- α -hidroxilasa; y mejorar la absorción intestinal de grasas y vitaminas liposolubles^(5,6,9). La administración única de AUCD no es eficaz, ya que no inhibe la colesterol 7 α -hidroxilasa^(1,5). La dosis inicial es de 10 a 15 mg/kg/día (si se asocian dos ácidos biliares dicha dosis se repartirá entre ambos), aunque hay que individualizar en cada caso, administrando aquella dosis que consigue reducir los niveles de los precursores de ácidos biliares primarios en la orina y normaliza las transaminasas⁽⁹⁾. En los últimos años se están comunicando modestas prolongaciones de la supervivencia en errores innatos de la biosíntesis de ácidos biliares debidos a trastornos peroxisomales: síndrome de Zellweger, enfermedad de Refsum, adrenoleucodistrofia neonatal y acidemia pipercolica^(1,9,10).

Litiasis biliar

El tratamiento con ácidos biliares es eficaz en la disolución de los cálculos biliares, en pacientes seleccionados^(2,11); como son pacientes con cálculos radiotransparentes, sin embargo un tercio de ellos contienen en cantidad significativa mezclas de pigmentos y sales de calcio, que van a determinar falta de respuesta; también los pacientes con cálculos flotantes en la colecistografía oral con un elevado contenido en colesterol, que determina que se pueda realizar la

disolución en el 80-90% de los casos y, por último, los pacientes con cálculos de diámetro inferior a 1 cm, o los pacientes con pequeño número de cálculos, con buen funcionamiento de la vesícula biliar y con cumplimiento de la terapia. Se han comunicado 3 regímenes terapéuticos igual de eficaces⁽¹¹⁾: ácido quenodeoxicólico a dosis de 15 mg/kg/día; AUCD a una dosis de 8-13 mg/kg/día; y la combinación de ácido quenodeoxicólico a 7,5 mg/kg/día y AUCD a 6,5 mg/kg/día. Esta última combinación tiene dos ventajas principales que son la ausencia de los efectos adversos del ácido quenodeoxicólico (diarrea, alteración de las pruebas funcionales hepáticas y pequeños incrementos de LDL-colesterol) y la disminución del coste ya que el ácido quenodeoxicólico es más barato que el AUCD. Un inconveniente de este tratamiento es que después de su finalización existe una significativa tasa de recurrencia, de aproximadamente un 10% por año, por lo que se recomienda la realización de ecografías de control cada 2 años⁽¹¹⁾.

Colestasis crónicas del adulto

Cirrosis biliar primaria

En la actualidad existe suficiente evidencia para considerar el AUCD como la droga de elección en el tratamiento de esta enfermedad⁽¹²⁾, por lo que en todos los pacientes se debe instaurar tan pronto como sea posible a dosis medias (12-15 mg/kg/día)⁽¹³⁾, pues se ha demostrado que, aunque no cura la enfermedad, mejora la sintomatología y la bioquímica hepática, retrasa la progresión histológica, prolonga la supervivencia libre de trasplante hepático y retrasa la aparición de hipertensión portal y varices esofágicas^(3,12-14).

Colangitis esclerosante primaria

Se ha demostrado que el AUCD mejora significativamente la bioquímica hepática, incluida la bilirrubina sérica y las transaminasas^(7,14,15), pero no existe suficiente evidencia de un efecto significativo del AUCD sobre la supervivencia libre de trasplante hepático, ni mejoría de síntomas clínicos ni sobre la progresión de la histología hepática o de las anomalías colangiográficas^(12,15). Un ensayo clínico aleatorio que utilizó AUCD a dosis altas (20 mg/kg/día), además de la respuesta bioquímica, demostró respuesta histológica y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad⁽¹⁶⁾. Asimismo, otro estudio con dosis altas de AUCD (25-30 mg/kg/día) también demostró una reducción de la mortalidad esperada⁽¹⁷⁾. Además, el tratamiento con AUCD en pacientes que asocian colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa se asocia a una menor frecuencia de desarrollo de displasia colónica⁽¹⁸⁾. Por todo lo anterior, el tratamiento recomendable en la actualidad es la administración de AUCD, a dosis probablemente más altas de los 13-15 mg/kg/día tradicionalmente recomendadas, junto con dilatación de las estenosis ductulares mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica^(7,12).

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad de presentación rara en edad pediátrica⁽⁶⁾, aunque existen descripciones de casos desde el período neonatal⁽¹⁹⁾ hasta la adolescencia. Puede presentarse aislada o asociada a colitis ulce-

rosa, histiocitosis X o inmunodeficiencias⁽⁶⁾. El reducido número de casos pediátricos determina la ausencia de ensayos clínicos aleatorios, de forma que se extrapola la evidencia obtenida de los estudios de adultos. Series limitadas de casos pediátricos, sin grupo control, parecen apoyar la eficacia del AUDC en mejorar los parámetros de la bioquímica hepática pero sin efecto sobre el curso evolutivo de la enfermedad a largo plazo^(6,19).

Colestasis intrahepática del embarazo

El AUDC es considerado hoy día la primera línea de tratamiento de esta enfermedad, ya que varios ensayos clínicos aleatorios han mostrado un efecto significativamente superior al placebo en alivio del prurito y disminución de los niveles séricos de ácidos biliares y de transaminasas, dando lugar a partos más próximos al término y con resultados perinatales más favorables^(7,14,21). De igual forma, otros ensayos clínicos han revelado que el AUDC es más efectivo que la S-adenosil-L-metionina (SAME)⁽²²⁾ y que la colestiramina⁽²³⁾.

En la colestasis inducida por drogas y alcohol y en la colestasis intrahepática recurrente benigna no existe una evidencia de suficiente entidad que justifique el uso de los ácidos biliares en estas patologías^(3,7,14).

Colestasis crónicas de la edad pediátrica

En la edad pediátrica las principales indicaciones del AUDC, además de lo ya comentado a propósito de la colangitis esclerosante primaria, serían:

Colestasis asociada a nutrición parenteral total prolongada

Hasta la fecha no se han publicado ensayos prospectivos, aleatorios, controlados y doble ciego para determinar la eficacia del AUDC en el tratamiento de la colestasis asociada a nutrición parenteral total prolongada, de forma que tan sólo se dispone de comunicaciones de efectividad basadas en casos aislados o, en el mejor de los casos, de series con un escaso número de pacientes^(6,24). Las únicas opciones terapéuticas seguras y demostradas son la supresión de la nutrición parenteral total y el establecimiento de una nutrición enteral exclusiva, tan precozmente como se pueda y, cuando esto no sea posible, evitar la sobrenutrición con la nutrición parenteral total, especialmente con el uso juicioso de las soluciones de aminoácidos, ciclar la nutrición parenteral y realizar un tratamiento agresivo de los episodios de sepsis⁽²⁴⁾. La eficacia del AUDC es controvertida en pacientes con resección del ileon terminal (lugar principal de su absorción), aunque en estos casos el aumento de AUDC en sangre tras su administración sugiere que hay absorción mediante difusión pasiva no iónica en intestino delgado y, en menor proporción, en colon⁽²⁵⁾. Se desconoce si la posible eficacia del AUDC, en estos pacientes, es dosis dependiente no obstante, la mayoría de los autores lo utilizan a dosis altas de 20-30 mg/kg/día, porque incluso a estas dosis no se observan efectos secundarios significativos⁽²⁶⁾. Puede concluirse que en la colestasis asociada a nutrición parenteral total estaría justificado el uso de AUDC a dosis altas, pero no debe olvi-

darse que esta recomendación se basa más en la ausencia de efectos secundarios, imputables al tratamiento, que en pruebas de eficacia, siendo necesario acometer la realización de ensayos clínicos prospectivos, aleatorios, doble ciego y necesariamente multicéntricos debido a la baja incidencia. Tampoco existen pruebas de la eficacia preventiva del AUDC, por lo cual no está indicada su administración al inicio de la nutrición parenteral total. Se discute si se debe iniciar el tratamiento cuando aparecen los primeros signos de colestasis⁽²⁶⁾ o en las dos primeras semanas tras la supresión de la nutrición parenteral total⁽²⁷⁾ si con esta medida la colestasis no desaparece.

Enfermedad hepática asociada a fibrosis quística

Entre el 27 y el 35% de los pacientes afectos de fibrosis quística desarrollan afectación hepática, dependiendo de cuál sea el criterio diagnóstico⁽²⁸⁾. Esta afectación hepática evoluciona a cirrosis en el 4,5% de los casos en un periodo medio de 5 años desde el diagnóstico de enfermedad hepática⁽²⁸⁾. La incidencia de complicaciones mayores de cirrosis es de 0,4 casos por 100 pacientes cirróticos y año⁽²⁸⁾. La forma de presentación más común es la asociación de hepatomegalia, alteraciones de la bioquímica hepática y alteraciones histológicas (cirrosis biliar focal y/o esteatosis)⁽²⁸⁾. En un ensayo clínico aleatorio y doble ciego con carácter multicéntrico realizado en Italia, el AUDC mejoró los marcadores bioquímicos de colestasis, el estado nutricional y la condición general de los pacientes⁽²⁹⁾. Algunos autores refieren que el efecto sobre las anomalías bioquímicas es más patente sobre la fosfatasa alcalina y la γ -GT que sobre las transaminasas⁽²⁾. En otro ensayo clínico aleatorio se encontró, además de la disminución de los marcadores bioquímicos de colestasis, que el AUDC puede corregir parcialmente el déficit de ácidos grasos esenciales que los autores habían encontrado en el 47% de los pacientes afectos de fibrosis quística⁽³⁰⁾. No está claro si el tratamiento con AUDC mejora las lesiones histológicas, existiendo discrepancias entre lo que afirman algunos autores y la respuesta favorable que se ha encontrado en algún estudio⁽³¹⁾. Existe consenso en que el tratamiento con AUDC debe iniciarse, en un paciente con fibrosis quística, cuando se establece el diagnóstico de afectación hepática^(3,6,7,32), administrándolo a dosis altas, de al menos 20 mg/kg/día, aunque hay autores que afirman que se pueden alcanzar hasta 45 mg/kg/día para compensar la absorción intestinal reducida secundaria a la colestasis y a la insuficiencia pancreática^(6,7,14,32). La duración del tratamiento debe ser prolongada aunque, si en los tres primeros meses no hay respuesta, no se obtendrá ningún beneficio con la prolongación⁽³²⁾. No se ha demostrado el efecto del tratamiento con AUDC sobre la supervivencia a largo plazo y aún queda por aclarar si su administración preventiva podría ser eficaz, antes de que se estableciera la afectación hepática^(6,7,28).

Atresia de vías biliares extrahepáticas

El AUDC podría estar indicado en pacientes en los que tras la operación de Kasai se ha conseguido instaurar un adecuado flujo biliar^(3,6). En estos casos, un ensayo clínico alea-

torio doble ciego y controlado con placebo ha demostrado reducción de los parámetros bioquímicos hepáticos, así como atenuación del prurito, pero no hubo diferencias significativas en la supervivencia o necesidad de trasplante hepático, sin embargo los pacientes del grupo tratado con AUCD a dosis de 15 a 30 mg/kg/día llegaban al trasplante en mejores condiciones, con más edad y mayor peso, que los no tratados⁽³³⁾.

Displasia arteriohepática o síndrome de Alagille

Entidad clínica poco frecuente, con una incidencia de 1/100.000 recién nacidos, de herencia autosómico dominante con expresividad variable⁽⁶⁾, caracterizada por la asociación de colestasis de comienzo neonatal, con hipercolesterolemia a expensas de LDL-colesterol y escasez de conductos biliares intrahepáticos en la biopsia hepática; facies peculiar; estenosis pulmonar valvular o periférica; vértebras en mariposa y frecuente afectación ocular^(6,34). No se dispone de pruebas suficientes que avalen el uso de AUCD en esta enfermedad⁽⁶⁾, pero comunicaciones de casos puntuales refieren mejoría del prurito, normalización de los marcadores bioquímicos de colestasis y descenso del colesterol total y de LDL-colesterol^(3,6,7,34) sin que parezca impedir la progresión de la enfermedad ni tampoco prevenir el escaso crecimiento⁽³⁾.

Colestasis intrahepática familiar progresiva

Anteriormente conocida como enfermedad de Byler, debida a defectuosos transportadores de ácidos biliares a través de la membrana canalicular y se han descrito tres tipos^(6,14). Clínicamente se manifiestan como una colestasis intrahepática grave de inicio en los primeros meses de la vida con progresión a cirrosis y fallo hepático antes del final de la segunda década⁽³⁴⁾. Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por aumento de los ácidos biliares en suero con ausencia o niveles bajos en bilis y normalidad de la γ -GT y del colesterol, en los tipos 1 y 2⁽¹⁴⁾. De forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades de baja incidencia anteriormente comentadas, la ausencia de ensayos clínicos aleatorios doble ciego controlados con placebo determina la falta de evidencia científica de suficiente peso que demuestre su eficacia⁽⁶⁾. En dos estudios piloto se observó que la administración de AUCD, a dosis de 15 mg/kg/día en uno y de 20 a 30 mg/kg/día en el otro, producía una mejoría del grado de prurito y disminución de los parámetros bioquímicos de función hepática^(3,35).

Síndrome de desaparición de los conductos biliares

Consiste en la destrucción de segmentos del árbol biliar intrahepático de patogenia desconocida. Se han descrito casos inducidos por drogas, de etiología infecciosa, inmune, neoplásica e isquémica⁽³⁶⁾. La confirmación diagnóstica depende del hallazgo en la biopsia hepática de ductopenia con reducción del 50% de los conductos biliares interlobulares⁽³⁶⁾. El pronóstico varía desde el fallo hepático que lleva a la muerte, si no se trasplanta el hígado, a la resolución de la colestasis con recuperación de la función hepática normal⁽³⁶⁾. Se

han comunicado casos aislados de resolución del proceso con la administración de AUCD^(36,37).

Síndrome de bilis espesa

Se han comunicado casos puntuales de síndrome de bilis espesa secundarios a hemólisis en el período neonatal que se resuelven tras la administración de AUCD^(38,39).

OTRAS INDICACIONES

Esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis

Afecta a pacientes obesos o con sobrepeso que presentan esteatosis hepática con o sin aumento de transaminasas en ausencia de consumo de alcohol. Se considera que es el componente hepático del síndrome metabólico y se ha documentado que puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular⁽⁴⁰⁾. No se dispone de pruebas suficientes que justifiquen el uso de AUCD en esta entidad, ya que sólo hay descripciones de casos o pequeñas series retrospectivas, generalmente de pacientes adultos, que coinciden en señalar que el tratamiento con AUCD produce algún grado de mejoría de la bioquímica hepática pero sin efectos significativos sobre la histología⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Incluso en algún estudio pediátrico ni siquiera se modificó la bioquímica hepática⁽⁴³⁾.

Hepatitis crónicas virales o autoinmunes

Varios ensayos clínicos y un metaanálisis llevados a cabo en adultos refieren que una dosis de AUCD de 450 a 900 mg/día puede mejorar significativamente la bioquímica hepática sin efectos significativos en la histología⁽⁴⁴⁾, aunque en pacientes trasplantados de corazón con desarrollo posterior de hepatitis crónica, dicho efecto sobre la bioquímica no se pudo demostrar. Es posible que para demostrar efectos sobre la histología hepática sean precisos ensayos clínicos de larga duración, debido a que en estos procesos la progresión de las lesiones hepáticas hasta la cirrosis es lenta. En la bibliografía pediátrica se refieren efectos marginales⁽²⁾ o a lo sumo que la adición de AUCD al tratamiento con interferón prolonga la duración del período de normalidad de la ALT tras la supresión del interferón⁽³⁾.

Trasplante hepático

El papel del AUCD en la prevención del rechazo agudo postrasplante en adultos es controvertido⁽³⁾. Ensayos no controlados refirieron disminución de su incidencia⁽²⁾, no confirmada posteriormente en tres ensayos aleatorios controlados con placebo⁽⁷⁾. Cuando se intenta la retirada total de la inmunosupresión, la administración de AUCD no aumenta la probabilidad de conseguir la tolerancia del injerto⁽⁴⁵⁾.

Complicaciones hepáticas del trasplante de médula ósea

En ensayos no controlados^(46,47) con pacientes adultos se ha comprobado que el tratamiento con AUCD a dosis de 13 mg/kg/día mejora o normaliza los niveles de los test de bioquímica hepática en pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped limitada al hígado, tras sufrir un trasplante alogénico de células hematopoyéticas, no observándose efecto rebote tras la supresión del AUCD si éste se prolon-

ga durante al menos doce meses⁽⁴⁷⁾. Un estudio refiere eficacia del uso del AUDC para la prevención de la incidencia y gravedad de la enfermedad veno-oclusiva hepática que a veces se presenta después del trasplante alogénico de médula ósea⁽⁴⁸⁾.

Prevención de la oclusión del *stent* biliar

Con esta finalidad se ha usado el AUDC asociado o no a antibióticos, en adultos con oclusión maligna del tracto biliar a los que se les inserta un *stent* biliar como tratamiento paliativo. En la actualidad no se recomienda este tratamiento por no existir evidencias de su eficacia⁽⁴⁹⁾.

EFECTOS ADVERSOS

Del análisis de la bibliografía se deduce que el AUDC es bien tolerado en el tratamiento de adultos y niños con todo tipo de problemas hepáticos, incluso cuando se utilizan dosis altas^(6,15). Aunque con escasas incidencia y gravedad se han descrito diarrea, dispepsia, exacerbación del prurito y dolor de cabeza⁽⁵⁰⁾. Con una frecuencia mucho menor se ha observado depleción de taurina⁽³²⁾ y erupciones cutáneas de tipo liquenoide⁽⁵⁰⁾.

Con los ácidos biliares primarios la experiencia es muy escasa, ya que su uso en niños prácticamente queda restringido al tratamiento de los infrecuentes errores innatos de la biosíntesis de los ácidos biliares. El ácido quenodeoxicólico puede ocasionar diarrea, alteraciones de la bioquímica hepática y pequeños incrementos de LDL-colesterol⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clayton PT. Inborn errors of bile acid metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1991; 14: 478-496.
2. Lacaille F. Les acides biliaires et leur utilisation thérapeutique chez l'enfant. *Arch Pediatr.* 1995; 2: 1200-8.
3. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 573-589.
4. Hofmann AF. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Annals of Hepatology.* 2007;6: 15-27.
5. Clayton PT, Mills KA, Jonson AW, Barabino A, Marazzi MG. D4-3-oxosteroid 5 b reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut.* 1996; 38: 623-8.
6. El Rifai N, Gottrand F. Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestasis de l'enfant. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28: 852-859.
7. Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology.* 1998; 28: 1449-53.
8. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *American Journal of Health System Pharmacy.* 2007; 64: 1157-62.
9. Setchell KDR, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis. Diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: S17-S22.
10. Maeda K, Kimura A, Yamato Y, Nittono H, Takei H, Sato T et al. Oral bile acid treatment in two Japanese patients with Zellweger syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 227-30.
11. Fromm H. Gallstone dissolution therapy. *Gastroenterology.* 1986; 91: 1560-7.
12. Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion.* 2001; 64: 137-50.
13. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long term effects of mild dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1529-38.
14. Copaci I, Micu L, Iliescu L, Voiculescu M. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid. *Romanian Journal Gastroenterology.* 2005; 14: 259-66.
15. Chen W, Gluud C. Ácidos biliares para la colangitis esclerosante primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.).
16. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001; 121: 900-7.
17. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1558-62.
18. Tung BY, Emond MJ, Hagitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 89-95.
19. Meir MB, Hadas-Halperin I, Fisher D, Rosenmann E, Brautbar C, Branski D et al. Neonatal sclerosing cholangitis associated with autoimmune phenomena. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 332-4.
20. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, Gleason WA. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 136-41.
21. O'Leary JG, Pratt DS. Cholestasis and cholestasis syndromes. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2007; 23: 232-6.
22. Binder T, Salaj P, Zima T, Vftok L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionin in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine.* 2006; 34: 383-91.
23. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005; 129: 894-901.
24. Tejani AM, Arbo TC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of parenteral nutrition associated cholestasis in pediatric patients. *J Pharm Technol.* 2006; 22: 168-73.
25. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 387-94.
26. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology.* 1996; 111: 716-9.

27. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J.* 2006; 47: 147-51.
28. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: S49-S55.
29. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A: Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996; 23: 1484-90.
30. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1977; 130: 52-8.
31. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology.* 1998; 27: 166-74.
32. Scher H, Bishop WP, McCray PB. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in infants with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 1003-5.
33. A-Kader HH, Santangelo JD, Setchell KDR, Heubi JE, Ryckman FC, Balistreri WF. The effects of ursodeoxycholic acid therapy in biliary atresia: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pediatr Res.* 1993; 33:97A.
34. Dinler G, Kocak N, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr International.* 1999; 41: 662-5.
35. Jacquemin E, Habes D, Debray D, Hadchouel M, Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (Abstract). *Hepatology.* 1995; 22: 318.
36. Smith LA, Ignacio JRA, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, Gilbert-Barnes E, et al. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 469-73.
37. O'Brien CB, Shields DS, Saul H, Reddy KR. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1456-7.
38. Allgood C, Bolisetty S. Severe hyperbilirubinaemia and neonatal haemolysis. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 1513-4.
39. Perez EM, Cooper TR, Moise AA, Ferry GD, Weisman LE. Treatment of obstructive jaundice in erythroblastosis fetalis with ursodeoxycholic acid (UDCA): a case report. *J Perinat.* 1998; 18: 317-319.
40. Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16: 39-46.
41. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Sauci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 713-718.
42. Lindor KD, Kowdly KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004; 39: 770-8.
43. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr.* 2000; 136: 739-43.
44. Cadranel JF, Di Martino V, Dorent R, Bernard B, Hoang C, Myara A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid (ursodiol) treatment on chronic viral hepatitis in heart transplant patients: results of a prospective, double-blind, placebo-randomized study. *Transplantation.* 2003; 75: 977-82.
45. Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation.* 2007; 83: 1571-6.
46. Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, Wilson RA, Sullivan KM, McDonald GB. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 624-9.
47. Arat M, Idilman R, Soydan J, Erden E, Karayalcin S, Akan H. Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs-host disease of the liver. *Clin Transplant.* 2005; 19: 798-803.
48. Essell JH, Thompson JM, Harman GS. Pilot trial of prophylactic ursodiol to decrease the incidence of veno-occlusive disease of the liver in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10: 367-72.
49. Galandi D, Schwarzer G, Bassler D, Allgaier HP. Ácido ursodeoxicólico y/o antibióticos para la oclusión del stent biliar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 número 3. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
50. Büyükgebiz B, Arslan N, Oztürk Y, Soyal C, Lebe B. Drug reaction to ursodeoxycholic acid: lichenoid drug eruption in an infant using ursodeoxycholic acid for neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 384-386.

Biopsias intestinal, colónica y hepática

B. Espín Jaime

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es el procedimiento que permite la obtención de un fragmento cilíndrico hepático para su estudio histológico. En hepatología, la clínica de las diversas enfermedades es muy poco expresiva, a no ser que presenten descompensaciones avanzadas. Es por ello que el examen histológico de un fragmento de hígado sigue siendo esencial en el diagnóstico y seguimiento de un gran número de enfermedades hepatobiliares. Además, posibilita la realización de técnicas especiales (histológicas, microbiológicas y químicas) con los fragmentos de hígado que permitirán un estudio más completo.

Normalmente, para el estudio de una hepatopatía difusa, es suficiente con una muestra de 1,5 cm de longitud que contenga aproximadamente 6-8 espacios portales. Estas biopsias pueden obtenerse con cualquiera de los dispositivos actuales.

Indicaciones

Aunque la técnica de la biopsia hepática es relativamente segura, al tratarse de un procedimiento invasivo que comporta un riesgo, debe realizarse siempre bajo unas condiciones de seguridad, pero sólo si se piensa que el paciente se va a beneficiar de la información obtenida y si ésta no se puede conseguir con recursos menos invasivos.

La principal indicación para realizarla es esclarecer la naturaleza de la enfermedad hepática de sospecha aunque existen otras muchas que se enumeran en la tabla I.

Contraindicaciones

Constituye un método diagnóstico simple y seguro en el estudio de las enfermedades hepáticas, siendo un procedimiento habitual a pesar de que presenta, como cualquier exploración invasiva, una serie de contraindicaciones tales como la dilatación marcada de las vías biliares, la infección de la piel, pleura, base pulmonar derecha o peritoneo que recubre el hígado, la sospecha de un absceso hepático o lesión vascular y la colangitis bacteriana.

La presencia de ascitis no se considera una contraindicación absoluta aunque, en el caso de que sea abundante, hace aconsejable realizar antes una paracentesis evacuadora o utilizar otra vía alternativa a la punción percutánea, como la laparoscópica o transvenosa.

Con el fin de disminuir el riesgo de sangrado, es obligatoria la realización previa de un control analítico. No hay

unanimidad en los valores de los índices de coagulación que deban ser considerados como contraindicación⁽¹⁻³⁾. En general se aceptan como valores límite a partir de los cuales aumenta el riesgo de sangrado:

- Una actividad de protrombina menor del 50%.
- Tiempo de protrombina mayor de 4 segundos sobre el control después de haber administrado una dosis de vitamina K.
- El alargamiento aislado del tiempo de tromboplastina parcial superior una vez y media a los valores del control.
- Un recuento plaquetario menor de 50.000 /mm³.

Otro factor a considerar es el funcionamiento de las plaquetas por lo que, si el paciente está en tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes o antiinflamatorios, es importante suspenderlos unos días antes y después de la realización de la biopsia.

A pesar de todo, hay que tener presente que la normalidad de los parámetros sanguíneos no puede asegurar que el paciente no sangre y siempre debe tenerse a mano los recursos para la administración de hemoderivados. Además, ante trastornos graves de la coagulación, se considera la vía transyugular la más adecuada, pudiendo prepararse al paciente con la infusión de plasma fresco y plaquetas.

Técnica

La biopsia hepática puede realizarse de varias maneras: por punción percutánea a ciegas, bajo control radiológico (mediante ecografía o tomografía computarizada), bajo control visual (durante una laparoscopia o una laparotomía) y por vía transvenosa. La elección de la técnica utilizada depende fundamentalmente del estado de coagulación del paciente, de la presencia de ascitis y de los resultados de una ecografía abdominal previa.

El estudio ecográfico es esencial para determinar si existe dilatación de las vías biliares intrahepáticas, nos permite examinar el tamaño del lóbulo hepático derecho, localizar la vesícula, descartar malformaciones anatómicas, comprobar la ausencia de tumores vasculares y detectar la presencia de lesiones ocupantes de espacio.

1. Biopsia hepática percutánea a ciegas

Si las pruebas de coagulación son normales o ligeramente anormales y la ecografía abdominal sugiere la existencia

TABLA I. Indicaciones de la biopsia hepática.**Estudio, estadiaje y respuesta al tratamiento de hepatopatías difusas**

- Hepatitis crónica
- Enfermedad de depósito
- Cuantificación de niveles de hierro
- Cuantificación de niveles de cobre
- Hepatopatía relacionada con drogas. Hepatitis tóxica
- Enfermedad hepática alcohólica
- Cirrosis
- Hepatitis autoinmune

Seguimiento del trasplante hepático

- Evaluación del estado hepático después del trasplante
- Evaluación del hígado del donante antes del trasplante

Evaluación de las enfermedades hepáticas colestásicas

- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Atresia de vías biliares

Valoración de la afectación del hígado en enfermedades sistémicas

- Sarcoidosis
- Linfoma
- Fiebre de origen desconocido

Lesión intrahepática, de naturaleza no definida por otros estudios

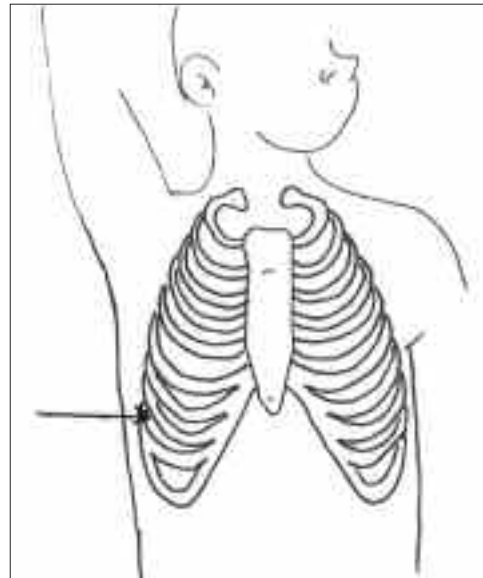
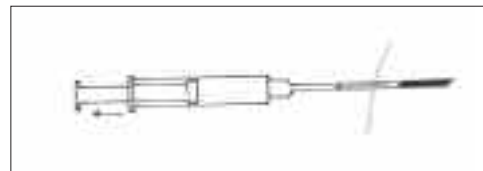
de una hepatopatía difusa, la biopsia hepática percutánea puede efectuarse a ciegas, salvo que existan contraindicaciones para ella o el hígado no pueda delimitarse por palpación ni percusión.

Se realiza habitualmente por vía intercostal, en la zona de mayor matidez hepática, generalmente entre el séptimo y noveno espacios intercostales, en la línea medioaxilar. Sólo cuando existe hepatomegalia puede emplearse la vía subcostal. Si existe una masa epigástrica o si los estudios de imagen indican enfermedad en el lóbulo izquierdo, se puede hacer un abordaje anterior.

El paciente se coloca en decúbito supino con el brazo elevado y la cabeza girada a la izquierda. Tras la anestesia local (5-10 ml de lidocaína en las diferentes capas) se sitúa la aguja en el borde superior de la costilla inferior (para evitar afectar a los vasos y al nervio intercostal del espacio correspondiente), en dirección posterior y ligeramente craneal (para evitar la vesícula biliar). La punción se efectúa en la dirección elegida, solicitando al paciente que en ese momento no respire y mantenga una espiración forzada, en el abordaje intercostal, y una inspiración total para el abordaje subcostal (Fig. 1).

Hay dos métodos de obtención de tejido hepático:

- a. Método por aspiración mediante la aguja de Menghini y sus variantes. La punción de la aguja es oblicua y un tanto convexa hacia fuera de modo que se obtiene un buen corte de la muestra sin necesidad de rotar la aguja. Ésta

**FIGURA 1.****FIGURA 2.**

tiene en su interior un clavo de punta roma que actúa impidiendo que la biopsia se fragmente o se deforme por la aspiración violenta dentro de la jeringa (Fig. 2).

- b. Método por escisión mediante aguja de corte de Tru-cut. Su extremo tiene una cánula externa y una aguja cortante interna. El fragmento cortado por ésta se mantiene en el receptáculo que forma la primera durante la extracción (Fig. 3).

La elección de uno u otro tipo de aguja depende fundamentalmente de la práctica del médico que efectúa la biopsia. A las agujas de corte se les reconoce un mayor rendimiento en los hígados fibróticos por una menor fragmentación de la muestra y a la de aspiración, con más breve periodo intrahepático, se le atribuye una menor tasa de complicaciones, aunque varios estudios no demuestran esta diferencia.

2. Biopsia hepática percutánea bajo control radiológico

Cuando la ecografía o la TAC ponen de manifiesto una lesión focal, la biopsia hepática se efectuará siempre bajo control radiológico. Además, el control ecográfico permite seleccionar el punto de entrada, subcostal o intercostal, en el lóbulo hepático derecho o izquierdo, siempre que haya al menos 5 cm de parénquima, no se vean vasos gruesos ni conductos biliares y la vesícula biliar no esté interpuesta.

Es un método seguro, bien tolerado por el paciente y de fácil realización y aporta el tanto por ciento más elevado de seguridad y especificidad en el diagnóstico de las masas hepáticas, en especial en las que no afloran a la superficie hepática y no pueden ser detectadas por la laparoscopia. La ecogra-

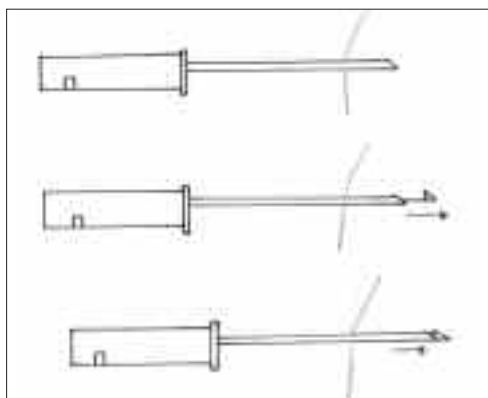


FIGURA 3.

fía, además, es una técnica útil en el seguimiento de cualquier eventualidad hemorrágica tras la biopsia, lo que orienta en lo que se refiere a la actitud terapéutica que debe seguirse.

3. La biopsia hepática bajo control visual

Puede practicarse a través del laparoscopio o efectuando una laparotomía. La laparoscopia permite elegir el punto deseado, aporta el aspecto macroscópico de la superficie hepática y pueden efectuarse determinadas maniobras terapéuticas tales como electrocoagulación o compresión para detener una hemorragia postpunción.

La biopsia hepática puede realizarse también durante la cirugía intraabdominal, lo que permite conseguir fácilmente la hemostasia. En general, se efectúa una biopsia en cuña. Esta técnica puede estar justificada cuando se necesite una muestra de gran tamaño y cuando las vías percutánea y transvenosa estén contraindicadas o no hayan dado resultado.

4. Biopsia hepática transvenosa

Cuando se considere imprescindible el diagnóstico histológico y existan notables alteraciones en la coagulación, la biopsia hepática se realizará por vía transvenosa. Con esta técnica, al no atravesar la cápsula hepática, la posibilidad de provocar un hemoperitoneo desaparece y el desarrollo de un hematoma intrahepático postpunción se minimiza, al facilitar el drenaje de la posible colección hemática hacia la vena suprahepática. Una ventaja adicional de esta técnica es que, durante su realización, pueden efectuarse estudios hemodinámicos así como medir la presión suprahepática libre y enclavada.

La biopsia hepática transvenosa es preferible a la percutánea en la amiloidosis, enfermedades mieloproliferativas, fallo cardíaco y enfermedad venooclusiva dado el alto riesgo de hemorragia que comportan estas entidades.

Por lo general, se emplea la vía transyugular mediante el cateterismo selectivo de la vena yugular interna. Luego la aguja se introduce en el tejido hepático traspasando la pared de la vena hepática. Con esta técnica la biopsia se obtiene por aspiración, por lo que la muestra tendrá unas características e inconvenientes similares a los de las muestras conseguidas con aguja tipo Menghini: el fragmento será pequeño y fragmentado si existe un grado de fibrosis hepática importante.

En la actualidad también puede efectuarse la biopsia hepática transvenosa mediante fórceps flexible, similar a los usados en endoscopia, empleando la vía transfemoral, mucho más familiar para los radiólogos⁽⁴⁾.

Cuidados ulteriores

Tras la realización de la biopsia hepática, el paciente deberá permanecer tumbado, en reposo y apoyado sobre la zona de la biopsia para hacer compresión local las durante 4 ó 6 primeras horas (las de mayor riesgo de sangrado). Durante estas horas el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la posibilidad de hemorragia y de otras complicaciones, con tomas reiteradas de frecuencia cardíaca y de tensión arterial cada media hora, durante las primeras dos horas y cada hora, durante las siguientes 4 horas.

Es esencial guardar reposo en cama durante 24 horas aunque en algunos estudios se han observado buenos resultados con la realización de biopsia hepática en régimen ambulatorio, con monitorización durante 6 horas y alta posterior⁽⁵⁾.

La mayoría de las complicaciones se presentan dentro de las primeras horas tras la biopsia por lo que muchos centros la realizan como técnica ambulatoria. La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda en estos casos una serie de normas a seguir⁽⁶⁾:

- El paciente debe permanecer a menos de 30 minutos de viaje del hospital y con facilidad para el desplazamiento.
- El paciente debe estar acompañado durante la primera noche tras la biopsia por un adulto responsable.
- No debe presentar enfermedades hepáticas o sistémicas graves.
- Se realizará una vigilancia monitorizada en las 6 horas inmediatas tras la biopsia.
- Se procederá a la hospitalización del paciente si existen síntomas o signos de complicación en el periodo inmediato post-biopsia.

Complicaciones

La biopsia hepática conlleva el riesgo de presentar complicaciones, a pesar de una buena técnica de realización y respetar las contraindicaciones.

Se considera que la mortalidad está en torno al 0,015% (1 cada 10.000-15.000 procedimientos). La frecuencia de complicaciones aumenta con el número de pases y disminuye con la experiencia del explorador. El 60% de las complicaciones ocurren en las dos primeras horas y el 96%, en las primeras 24 horas⁽²⁻⁴⁾.

- Las **complicaciones menores** incluyen dolor leve y autolimitado e hipotensión transitoria por reacción vagal. Aproximadamente un 30% tienen dolor en el hipocondrio u hombro derecho, pero sólo el 1-3% precisan analgesia. Si es importante y prolongado debe alertar sobre una complicación más seria. El sangrado en la herida de la punción suele consistir en un escaso rezumamiento que dura 10 a 60 segundos y la pérdida total de sangre es de 5 a 10 ml.
- Las **complicaciones mayores** son menos frecuentes y aparecen entre el 0,2 y el 1,6%. Incluyen:

Complicaciones hemorrágicas

El riesgo de hemorragia es impredecible por los métodos habituales de laboratorio ya que puede aparecer con estudios de coagulación y plaquetas normales⁽⁷⁾. No obstante, se ha observado que aquellos pacientes con valores bajos de hemoglobina tienen un elevado riesgo de hemorragia postbiopsia. La frecuencia de sangrado también es mayor en pacientes con riesgo aumentado de sangrado previo a la biopsia:

- Lesiones malignas
- Cirrosis hepática con disfunción hepatocelular
- Fallo hepático agudo
- Insuficiencia renal
- Coagulopatías hereditarias (hemofilia, enfermedad de von Willebrand)
- Sida
- Enfermedades hematológicas, como leucemias o linfomas
- Administración de heparina el día de la biopsia
- Tratamiento analgésico con metamizol o corticoides.

Aunque entre las 2 y 4 horas postbiopsia se detectan hematomas intrahepáticos por ecografía en sólo un 2% de los casos, se piensa que son más frecuentes ya que pueden ser asintomáticos y pasar desapercibidos⁽²⁾. Pueden causar fiebre, aumento de las transaminasas, caída en el hematocrito y, si son grandes, sensibilidad en el hipocondrio derecho y agrandamiento del hígado. La complicación grave más importante es la hemorragia intraperitoneal (0,16-1,17%), consecuencia de la laceración de la cápsula o resultado del daño de una estructura vascular importante (venas portales o de ramas intrahepáticas de la arteria hepática). Principalmente sucede en las dos horas siguientes a la biopsia, pero también se ha comunicado más tardíamente. La hemorragia puede ser también intratorácica si se pincha una arteria intercostal.

Si se sospecha sangrado se realizará una ecografía y una monitorización hemodinámica. Inicialmente se controlará con transfusiones de hemoderivados y monitorización hemodinámica y del hematocrito. No obstante, requerirá una laparotomía ante la persistencia de hipotensión, aumento de la distensión abdominal o del volumen de la hemorragia intraperitoneal detectada mediante ecografía.

La menos común de las complicaciones hemorrágicas es la hemobilia (0,05%). Se desarrollan entre 1 y 21 días después de la biopsia, dando lugar a dolor cólico, ictericia y melenas. Se observa después de la rotura de un hematoma intrahepático dentro de un conducto biliar. Se manifiesta por un cuadro muy característico constituido fundamentalmente por dolor abdominal de tipo cólico, ictericia y anemia. Por lo general no requiere tratamiento quirúrgico, ya que es usual que se produzca la recuperación espontánea.

Se pueden producir fistulas arteriovenosas si se lesionan ramas de la arteria hepática y ramas venosas. Suelen ser asintomáticas y tienden a cerrarse espontáneamente con el tiempo. De lo contrario se pueden tratar mediante cateterización hepática directa y embolización de la arteria nutricia.

Peritonitis biliar

Es la segunda complicación grave más común tras la hemorragia (su frecuencia es de 0,22%) y es debida a la punción de un conducto biliar intrahepático, de la vía biliar extrahepática o de la vesícula biliar. Sobre todo se presenta cuando se realiza la punción vía subcostal. La bilis suele provenir de la vesícula, que puede estar en una posición inusual o de los conductos biliares dilatados. Aunque las medidas conservadoras con soluciones intravenosas, analgesia, antibióticos y monitorización en terapia intensiva suelen ser eficaces, en ocasiones requiere tratamiento quirúrgico.

Punción de otros órganos

La punción del riñón no suele inducir complicaciones pero la punción del colon puede producir peritonitis. La punción del pulmón, expresada por un neumotórax, ocurre con una frecuencia entre 0,05 y 0,35%. Se ha descrito excepcionalmente también la punción de otros órganos, como páncreas, glándulas suprarrenales e intestino delgado.

Infección

La bacteriemia transitoria es relativamente común, en particular en pacientes con colangitis, siendo mucho más rara la aparición de una sepsis.

Diseminación tumoral

Muy poco frecuente y siempre secundaria a la punción de procesos tumorales.

La biopsia hepática transvenosa se puede considerar como una técnica segura, con escasas complicaciones, siendo las más frecuentes el hematoma local, el neumotórax asintomático, el síndrome de Horner transitorio y las arritmias cardíacas por paso a cavidades cardíacas del catéter^(2,4).

BIOPSIA INTESTINAL

La biopsia intestinal es una técnica fundamental para el diagnóstico de enfermedades que afectan a la mucosa del intestino delgado. Su mayor utilidad diagnóstica reside en el estudio de enfermos con diarrea y/o síndrome de malabsorción. Puede obtenerse por vía endoscópica o mediante cápsula de succión. En las muestras obtenidas por uno u otro método se valora fundamentalmente la morfología, aunque también se pueden apreciar determinados aspectos bioquímicos, como la actividad de las disacaridasas.

Indicaciones y contraindicaciones

La biopsia intestinal tiene dos objetivos principales:

1. Demostrar la presencia o ausencia de una enteropatía en el intestino delgado proximal. La biopsia de la mucosa intestinal se halla indicada siempre que se sospeche una enteropatía difusa que suele manifestarse en forma de síndrome diarreico y/o malabsorción.
2. Conseguir muestras de intestino delgado para otros propósitos diagnósticos. Por ejemplo, la cuantificación y estudio de enzimas de la pared.

La rentabilidad de esta técnica depende del correcto procesamiento de la muestra, la pericia del patólogo para valo-

TABLA II. Procedimientos para obtener una biopsia intestinal.

Endoscopia	Cápsula
Posibilidad de obtener muestras esofágicas y gástricas	No es posible obtener muestras esofágicas ni gástricas
Requiere sedación o anestesia	Requiere sedación
Número de muestras ilimitado	Número de muestras limitado
Muestras de yeyuno o duodeno	Muestras de yeyuno o duodeno
No requiere control radiológico	Requiere control radiológico
Ofrece una visión de la superficie gastrointestinal.	Se realiza a ciegas, sin visión de la mucosa

rar los rasgos morfológicos y la correcta valoración del significado e implicaciones clínicas del estudio.

A la hora de interpretar las biopsias intestinales, es importante efectuar una lectura sistemática de todos sus elementos que deberá incluir el examen de la arquitectura vellositaria, el estado del epitelio y los componentes de la lámina propia.

Métodos para obtener una biopsia intestinal

Existen dos procedimientos con los que es posible obtener una biopsia de intestino delgado (Tabla II).

La **biopsia con cápsula** permite lograr una muestra de mayor tamaño que la endoscópica pero tiene el inconveniente de ser una exploración larga, que precisa control radiológico y que en ocasiones es mal tolerada por el paciente. Aproximadamente en un 2% de los casos no se consigue obtener muestra, bien porque la cápsula se dispare de modo espontáneo antes de alcanzar el yeyuno, no se logre atravesar el píloro, la existencia de asas dilatadas que impidan el acercamiento de la cápsula a la mucosa o, por último, porque se tapone el orificio de succión de la cápsula.

Todos los modelos de cápsula de biopsia intestinal se basan en la succión de un fragmento de mucosa y en su sección inmediata, desde el interior, por un mecanismo de cizallamiento. Este dispositivo es accionado mediante aspiración neumática o hidráulica, desde el extremo exterior de la sonda que va unida a la cápsula. Los modelos más utilizados son el de Watson-Crosby y el de Quinton-Rubin.

- Las cápsulas de Watson y Crosby están situadas en el extremo distal de una sonda radiopaca. Poseen una o dos ventanas a través de las cuales es succionada una porción de mucosa intestinal al provocar el vacío en el interior de la cápsula gracias a la aplicación de una aspiración brusca en el extremo opuesto de la sonda. Ésta dispone en su interior de un cilindro metálico con un borde que actúa a modo de cuchilla y que gira súbitamente, seccionando el tejido introducido en el interior de la cápsula, como consecuencia de la acción de un muelle que actúa de resorte y que se libera por la propia succión.
- La sonda de Quinton consiste en un tubo radiopaco en cuyo extremo hay una cápsula metálica con una doble ventana y, en su interior, una cuchilla circular que es traccionada desde el extremo proximal de forma mecánica. Previamente y mediante la aplicación de una succión,

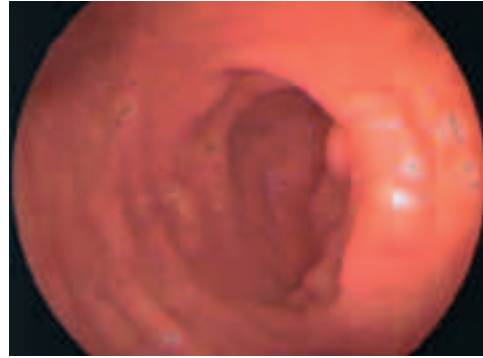


FIGURA 4. Mucosa duodenal abollonada y pliegues festoneados.

se ha creado el vacío en su interior, lo cual permite la introducción de una porción de mucosa intestinal para que sea seccionada.

En ambas, el paciente debe permanecer en ayunas desde 8 horas antes de la prueba. La introducción de la cápsula se lleva a cabo mediante movimientos deglutorios, facilitados por la ingesta de pequeñas cantidades de agua y algún fármaco procinético (cisaprida, metoclopramida, domperidona...) que se administra para estimular el peristaltismo. Una vez en el estómago la cápsula, se coloca en decúbito lateral derecho al niño para facilitar el paso del píloro. Una vez superado éste, con la deambulación, la ingesta de pequeños sorbos de agua o la posición en decúbito lateral izquierdo, puede acelerarse el paso de la sonda hasta el yeyuno. Mediante controles radioscópicos se comprueba la situación de la cápsula y, cuando se encuentra por debajo del ángulo de Treitz, se procede a la toma de biopsia: se introduce primero una pequeña cantidad de aire para desobstruirla y a continuación se realizan, mediante una jeringa acoplada al extremo de la sonda, varias aspiraciones intensas para succionar una porción de mucosa y conseguir el disparo del mecanismo de corte.

Se han producido algunas variaciones en el formato de la cápsula e incluyen:

- Un menor tamaño en la ventana para conseguir con mayor seguridad la muestra
- Dobles ventanas para mejorar la rentabilidad de la muestra en lesiones parcheadas

El uso de la cápsula ha sido desplazado en muchos centros por la **biopsia endoscópica**, con la que se obtienen muestras de similares tamaño y calidad. Es un procedimiento rápido que no precisa control radiológico y que, además, permite conseguir muestras dirigidas de lesiones localizadas, así como visualizar las características macroscópicas de la mucosa intestinal. Con los equipos de endoscopia de alta resolución y la magnificación endoscópica es posible visualizar detalles sutiles de la superficie epitelial⁽⁸⁾.

Existe una serie de marcadores endoscópicos que son expresión de una mucosa alterada (Figs. 4 y 5) tales como:

- Pérdida o disminución del número de pliegues duodenales, siendo éstos menos notorios en la máxima insuflación y apareciendo la mucosa duodenal lisa.
- Festoneado de los pliegues y aspecto en peine del borde de los mismos.

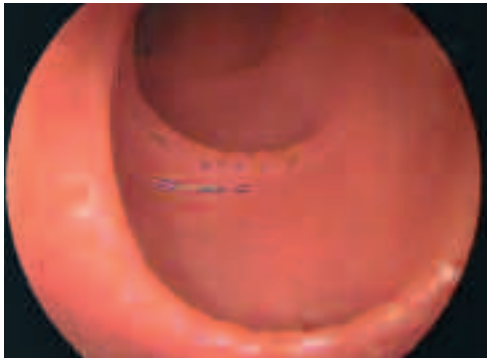


FIGURA 5.
Pliegues
duodenales de
bordes
irregulares.
Ausencia de
vellosidades.

- Aumento de la nodularidad.
- Patrón en mosaico o empedrado.
- Atrofia de la mucosa con visualización vascular.
- Pérdida de las vellosidades o reducción de las mismas a pequeños esbozos que no sobresalen de la superficie mucosa y pueden verse realizadas si lavamos con agua, la cual llega a producir un efecto de lupa.

Se estima que estos marcadores poseen una sensibilidad del 94% y una especificidad del 92%, con un valor predictivo del 98%⁽⁸⁾.

Al principio se expresaron dudas acerca de la calidad de la muestra obtenida con pinzas frente a la cápsula ya que el fragmento de mucosa obtenido suele ser de menor tamaño y puede tener artefactos producidos por el aplastamiento de la muestra. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que las biopsias endoscópicas tienen la misma precisión diagnóstica que las biopsias por succión si se manipulan correctamente y se recomienda practicarla, siempre que sea posible, con una pinza de biopsia de 8 mm. Cuando la muestra es suficiente, la sensibilidad diagnóstica es similar a la de la biopsia realizada con cápsula en yeyuno^(9,10).

Una tercera modalidad, combinación de las dos anteriores, es la **biopsia transendoscópica con cápsula de Watson**. Mediante una pinza de biopsia a través del canal del endoscopio, se mantiene sujeta la cápsula, quedando ubicada justamente delante del extremo distal del equipo. El resto del procedimiento equivale a la realización de una endoscopia hasta llegar a la zona de donde se cogerá la muestra con cápsula. Como desventaja de esta técnica destaca la incapacidad para obtener varias muestras en el área sin la reintroducción del endoscopio⁽¹¹⁾.

Las muestras extraídas, tanto por cápsula como por endoscopia, deben siempre orientarse sobre un papel secante, con la superficie de la mucosa hacia arriba, con el objetivo de facilitar la interpretación histológica y se recomienda, además, obtener una muestra de jugo duodenal (mediante cánula endoscópica o bien por drenaje libre antes de disparar la cápsula o en el momento en que se dispara), buscando la presencia de parásitos.

Complicaciones

Las complicaciones de la biopsia son mínimas. La hemorragia es la más frecuente (0,1-8%) pero suele ser poco relevante y casi siempre aparece en pacientes con trastornos de

la coagulación⁽¹²⁾. Es por ello que se recomienda la realización de un estudio de coagulación previo. En aquellos casos en los que la alteración esté ligada a un déficit de vitamina K, deberemos administrarla vía parenteral en los días previos.

La perforación es la complicación más grave, aunque también es la más infrecuente.

BIOPSIA RECTAL

La obtención de un fragmento de la pared rectal va íntimamente ligada al estudio y diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung. Swenson, en 1955, fue el primero que describió un método para obtener una biopsia que incluía las capas musculares y, por tanto, el plexo de Auerbach. La técnica consistía en un procedimiento abierto y se acompañaba de complicaciones serias.

El descubrimiento de que la unión gangliónica-agangliónica estaba al mismo nivel tanto en el plexo submucoso (Meissner) como en el mientérico (Auerbach), en los pacientes con enfermedad de Hirschsprung, condujo al desarrollo de instrumentos que obtenían biopsias en las que sólo se incluían las capas mucosa y submucosa. En 1969, Noblett describió un tubo de biopsia por succión con una apertura lateral a través de la que la mucosa rectal y la submucosa podían ser seccionadas con una cuchilla cilíndrica. Este mecanismo, con algunas modificaciones posteriores, es el que en la actualidad se utiliza para obtener la mayoría de las biopsias rectales.

El estudio histológico del fragmento obtenido se ha complementado posteriormente con una serie de técnicas histoquímicas de tinción, las cuales han aumentado considerablemente la rentabilidad diagnóstica de la prueba.

Técnica

Existen diversos métodos para obtener una muestra histológica del recto:

1. **Biopsia endoscópica.** Descrita en otro capítulo de este manual resulta útil, sobre todo en lesiones neoplásicas e inflamatorias. Es una biopsia dirigida, que sólo incluye mucosa para el estudio histológico.
2. **Biopsia con pinzas rígidas.** Apropia para lesiones tumorales, sobre todo en el adulto, aunque pueden provocar hemorragias importantes.
3. **Biopsia quirúrgica.** Es un procedimiento completamente quirúrgico que requiere anestesia general. Con dilatación anal previa se efectúa una incisión de la mucosa y se extrae un fragmento que incluye la capa muscular.
4. **Biopsia por succión.** Se efectúa mediante una pistola o cápsula según la técnica descrita por Noblett. Algunos aparatos modernos, como el Solo-RBT, mejoran y facilitan considerablemente la técnica^(13,14).

Dado que se obtiene un fragmento de mucosa y parte de la submucosa rectal, resulta muy útil en el estudio de enfermedades difusas del recto y patologías sistémicas del niño. Es prácticamente indolora, no precisa anestesia y sólo es necesaria una sedación leve en aquellos pacientes que no colaboran, por lo que es posible realizarla a pie de cama y en recién nacidos.

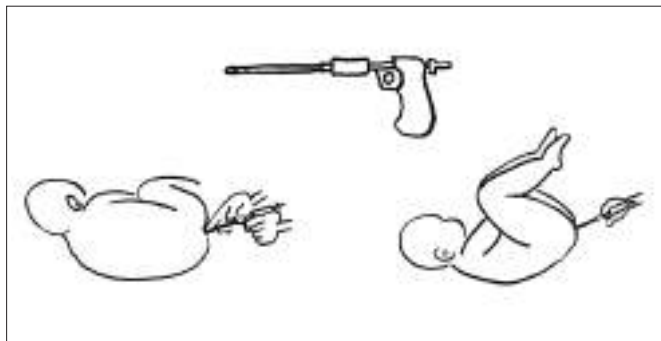


FIGURA 6.

La biopsia debe efectuarse en un recto vacío de heces para lo que, por regla general, se efectúa una preparación con enemas de limpieza en los días previos. Estos enemas deben interrumpirse 36 horas antes del procedimiento para evitar un edema excesivo de la mucosa que pueda reducir la cantidad de submucosa que se obtenga en la muestra.

Es recomendable descartar la existencia de una alteración en la coagulación, especialmente en los recién nacidos, y no es necesario administrar antibióticos de forma profiláctica.

El niño es colocado en decúbito lateral y las piernas se flexionan sobre el abdomen (Fig. 6). La capsula se sitúa aproximadamente a 3 cm por encima del borde anal, con el orificio dirigido hacia la pared posterior del recto. Generalmente trata de evitarse la toma de la biopsia en la pared anterior por el temor a provocar una lesión en la uretra, vejiga o vagina. Una presión leve en el tubo puede facilitar la adhesión de la capsula a la mucosa. Una vez en esta posición, se aplica la succión y se dispara la cuchilla, retirándose el instrumento inmediatamente. El extremo de la capsula es abierto y se saca la biopsia cuidadosamente con una aguja. Se coloca en una gasa con suero salino y es remitida en fresco para estudio anatomopatológico y tinciones histoquímicas.

Normalmente, en cada paciente se obtienen de 2 a 4 biopsias, efectuando la misma operación descrita pero a distinto nivel del borde anal (3, 5, 7, 10 cm).

Se recomienda posteriormente que el paciente permanezca en observación hasta 2 horas después del procedimiento para descartar la existencia de un sangrado rectal importante. Deben evitarse durante al menos 24 horas maniobras como examen rectal, enemas y sondajes rectales.

Indicaciones y contraindicaciones

Existen pocas contraindicaciones de la biopsia rectal por succión y pueden resumirse en dos:

- Infección sistémica o localizada en el recto.
- Trastornos de la coagulación.

La principal indicación es el estudio de la mucosa y los plexos ante la sospecha de trastornos de la motilidad intestinal distal tales como la enfermedad de Hirschsprung, la displasia intestinal y la hipogangliosis del plexo mientérico. Aunque esta técnica puede usarse satisfactoriamente en el estudio de niños mayores con estreñimiento funcional, quizás la

mayor utilidad radica en el *screening* en neonatos o lactantes pequeños con retraso en la evacuación del meconio o signos de obstrucción distal y alteraciones en la manometría rectal.

En la medida que sea posible, se recomienda que los fragmentos obtenidos sean remitidos en fresco al patólogo para realizar, junto al estudio histológico, diferentes tinciones histoquímicas encaminadas a definir el estado de las células nerviosas.

Las muestras obtenidas para inclusión en parafina se fijan previa colocación en un papel de filtro con la submucosa hacia arriba, de tal forma que esta superficie sea la primera que se corte. Mediante la tinción de hematoxilina y eosina es posible identificar las células ganglionares, las cuales se localizan característicamente en grupos de dos o tres, justo por debajo de la *muscularis mucosae* tienen un citoplasma basófilo abundante (en contraste con el eosinófilo de la matriz de la submucosa) y un nucleolo prominente.

La tinción de acetilcolinesterasa es una técnica diagnóstica complementaria de gran utilidad para demostrar los troncos nerviosos hipertróficos en la lámina propia. Otros procedimientos histoquímicos de células nerviosas, tales como las tinciones de la enolasa neuroespecífica, las proteínas S-100, LDH, NADPH-diaforasa, PGP 9 y otras, han sido utilizadas por diversos autores aunque no han demostrado tener mayor eficacia⁽¹⁵⁾.

Los criterios histológicos de enfermedad de Hirschsprung incluyen la ausencia de células ganglionares en la submucosa, la mayoría de las veces unida a un incremento en el número y tamaño de las fibras nerviosas acetilcolinesterasa positivas.

En los casos de displasia intestinal, por el contrario, suele existir un aumento en el número y tamaño de las células ganglionares junto a una actividad acetilcolinesterasa incrementada⁽¹⁶⁾.

Complicaciones y limitaciones

Aunque la biopsia rectal por succión es una técnica que se considera segura, en las últimas décadas se han publicado algunas complicaciones tales como:

- Sangrado rectal persistente que requiera transfusión de hemoderivados, en el 0,6-1,4% de los casos⁽¹⁷⁾.
- Perforación del recto. Se ha descrito en el 0,7-1,1%^(17,18).
- Aislados casos de sepsis^(17,18) y lesión de la arteria ilíaca⁽¹⁹⁾.

El riesgo de aparición de estas complicaciones es mayor en los recién nacidos, habiéndose desarrollado mecanismos para ajuste de la presión de succión y tamaño de la capsula en función de la edad, peso y estado nutricional del paciente.

La complicación más frecuente, sin embargo, suele ser la obtención de una muestra inadecuada, tanto en cantidad (sin submucosa suficiente), como en el nivel y características de la biopsia (por ejemplo, la presencia de mucosa anal indica que se ha efectuado la biopsia demasiado cerca del ano en una zona que normalmente es agangliónica). Su incidencia oscila entre el 10 y 30%, según las series^(17,18).

Algunos autores postulan que la biopsia rectal por succión es menos probable que obtenga muestra en niños mayo-

res de 1-3 años⁽¹⁵⁾ debido a la existencia de un megarrecto secundario al estreñimiento que hace difícil aproximar la cápsula de succión a la mucosa rectal. Existen, sin embargo, series extensas en las que se demuestra la utilidad de la técnica en un rango amplio de edad^(12,16,18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rendón P. Biopsia hepática. *Rev Esp Ecogr Dig.* 2004; 6(2): 36-38.
2. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001; 344(7): 495-500.
3. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut.* 1999; 45(suppl IV): IV1-IV11.
4. Morillas RM, Llovet JM, Planas R. Biopsia hepática. En: Yagüe PH y Gasull MA, eds. *Procedimientos diagnósticos en Gastroenterología y Hepatología.* Madrid: Mosby/Doyma Libros, S. A.; 1995. p.39-45.
5. Banerjee S, Bishop W, Valim C, Mahoney LB, Lightdale JR. Percutaneous liver biopsy practice patterns among pediatric gastroenterologists in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 84-89.
6. Fox VL, Cohen MB, Whittington PF et al. Outpatient liver biopsy in children: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 213-6.
7. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberg W, Brackmann HH, Sauerbruch T, Spengler U. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003; 67(3): 138-145.
8. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol.* 2006; 59(11): 1133-50.
9. Thijs WJ, Van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease. *Endoscopy.* 2004; 36(11): 993-6.
10. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal?. *Virchows Arch.* 2003; 442(2): 124-8.
11. Dickey W, Porter KG. Perendoscopic Watson capsule biopsy of the jejunum: a simple, effective, safe method which does not require fluoroscopy. *Gastrointest Endosc.* 1995; 41(1): 80-2.
12. Llach J, Bordas JM, Gines A, Navarro S. Biopsia intestinal. *Jano.* 1999; 57(1319): 83-87.
13. Pini Prato A, Martucciello G, Jasonni V. Solo-RBT: a new instrument for rectal suction biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(9): 1364-6.
14. Prini-Prato A, Martucciello G, Jasonni V. Rectal suction biopsy in the diagnosis of intestinal dysganglionoses: 5-year experience with Solo-RBT in 389 patients. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1043-8.
15. Cord-Udy CL, Smith VV, Ahmed S, Risdon RA, Milla PJ. An evaluation of the role of suction rectal biopsy in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 1-6.
16. Meier-Ruge W, Gambazzi F, Kaeufeler RE, Schmid P, Schmidt ChP. The neuropathological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (NID B). *Eur J Pediatr Surg.* 1994; 4: 267-73.
17. Rees BI, Azmy A, Nigam M et al. Complications of rectal suction biopsy. *J Pediatr Surg.* 1983; 18: 273-5.
18. Alizai NK, Batcup G, Dixon MF, Stringer MD. Rectal biopsy for Hirschsprung's disease: what is the optimum method? *Pediatr Surg Int.* 1998;13: 121-4.
19. Cusick EL, Buick RG. Injury to the common iliac artery during suction rectal biopsy. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 111-2.
20. Croffie JM, Davis MM, Faught PR, Corkins MR, Gupta SK et al. At what age is a suction rectal biopsy less likely to provide adequate tissue for identification of ganglion cells? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 198-202.

Test del aliento

R. Tormo Carnicé, D. Infante Pina

INTRODUCCIÓN

Los denominados genéricamente como test del aliento consisten en una amplia variedad de pruebas que vienen definidas por una característica común: la determinación en el aliento de moléculas resultantes de una o varias actividades enzimáticas limitantes de un proceso metabólico. Dependiendo de la localización de la enzima, la información obtenida se relaciona con diferentes vías metabólicas fisiológicas o patológicas (procesos de absorción, digestión, presencia de bacterias, actividad de organelas órgano-específicas, motilidad digestiva, etc.). Son pruebas simples, no invasivas, fáciles de reproducir y de gran utilidad clínica.

El progreso en la tecnología de cromatografía de gases y de los isótopos estables, y su aplicación mediante estas pruebas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo, han permitido grandes progresos en esta especialidad, mayor fiabilidad en el diagnóstico, al mismo tiempo que ha minimizado las molestias para el enfermo.

Fundamentalmente, el estudio de gases en aire espirado se realiza con diferentes tecnologías:

1. Análisis de gases espirados producidos por el metabolismo de hidratos de carbono no absorbidos

- Sin ingestión de ningún producto, con lo que se consigue conocer la producción de gases fruto de la malabsorción intestinal, en condiciones basales, en el contexto de una dieta normal, o bien podemos obtener datos que nos reafirmen una hiperproliferación bacteriana.
- Tras ingestión de un azúcar por el paciente, del que queremos conocer su capacidad para digerirlo y absorberlo; este hidrato de carbono puede ser lactosa, sacarosa, almidón, etc. Cuando no se realiza bien la digestión/ absorción del azúcar suministrado, llega intacto al colon y fermenta por acción de las bacterias. En caso de que el proceso se realice de forma adecuada, dicha fermentación no tendrá lugar. De forma indirecta, también podemos tener una valoración de la motilidad digestiva. El tiempo que transcurre desde la ingesta de un azúcar no absorbible hasta su fermentación en colon define el tiempo de tránsito oro, cecal (TTOC), considerado como un indicador de la motilidad intestinal.

En ambos casos, la fermentación por las bacterias del intestino grueso de los hidratos de carbono que han llegado

al colon sin absorber (con una dieta normal, o bien tras sobrecarga del azúcar en estudio) se acompañará de la producción bacteriana de gases tales como hidrógeno y/o metano, de los cuales un 80% será expulsado por el ano, acompañando la defecación o bien en circunstancias aisladas, y un 20% será absorbido, pasará a la circulación, alcanzará los pulmones y se eliminará con el aire espirado.

En condiciones basales y posteriormente tras la ingesta del hidrato de carbono en estudio, haremos soplar al enfermo a las 3 h, 4 h y 5 h en bolsas especiales de doble salida y, tras inyectar los gases en el cromatógrafo, obtendremos la concentración de hidrógeno y de metano en partes por millón (ppm); se considera normal la concentración de hidrógeno (H₂) en aire espirado por debajo de 20 ppm, y la de metano, por debajo de 15 ppm, aunque un 80% de niños no producen metano (CH₄) y tan sólo producen hidrógeno, al contrario en los adultos, que un 50% son productores de metano; la realidad de este 20% de niños que producen sólo metano y no hidrógeno (*non hydrogen producers*) nos obligará, para no errar un 20% de veces que practiquemos esta prueba, a la determinación conjunta de metano. También será conveniente, sobre todo en pediatría, la determinación del CO₂. En muchas ocasiones el niño o lactante no sopla adecuadamente o no se puede recoger correctamente la muestra espirada; la concentración de CO₂, de un 5% aproximadamente, es la normal en el alvéolo a nivel del mar por ello, si la determinación inmediata en el mismo gas espirado de la concentración de CO₂ nos da una concentración, por ejemplo, de un 2,5%, nos indicará que el gas analizado está diluido a la mitad con gas no alveolar, por ello los resultados corregidos serán el doble de lo marcado previamente.

2. Análisis de gases tras incubación de heces en medio anaerobio

Tras recogida de heces en medio aerobio o anaerobio y cultivo a 38 grados siempre en medio anaerobio, se estudia el patrón de gases, que podrá ser el hidrógeno, metano, CO₂, o bien recurriendo a microextracción en fase sólida, más cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se puede determinar la producción ácidos grasos de cadena corta butiratos, propionatos, etc., tras la ingesta de distintas dietas con diferentes fibras.

3. Análisis de gases espirados producidos tras la administración de un isótopo estable

Una amplia variedad de sustancias pueden ser marcadas con el ^{13}C , constituyendo el sustrato a administrar en cada tipo de test. Dependiendo de dicho sustrato, varía el proceso enzimático estudiado y, por tanto, la aplicación clínica de la prueba:

- Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*, tras administración de urea ^{13}C .
- Estudio de la función hepática; con varios isótopos podremos estudiar diferentes funciones del hepatocito: los test dinámicos hepáticos se basan en la administración de una sustancia, la cual es metabolizada o eliminada principalmente por el hígado y en la medida posterior de sus metabolitos en el aliento. Permite la determinación en un momento concreto de la capacidad hepática para eliminar o metabolizar una sustancia exógena, siendo reflejo de lo que se ha venido en denominar “masa hepática funcional”.

La medición del CO_2 marcado en el aliento tras la administración de la sustancia marcada significa que ésta ha sido sometida a oxidación hepática, reflejando, según las enzimas implicadas, la función microsomal, citosólica o mitocondrial.

- a. Con **metacetina** marcada con ^{13}C , podremos distinguir el hígado normal del que inicia una cirrosis o, simplemente, el inicio de la esteatosis hepática. Estudia la función microsomal.
- b. Con **aminopirina** marcada con ^{13}C , conoceremos bien la función hepática, completando los datos que nos da la protrombina; advierte precozmente de la posibilidad de un rechazo en trasplantados.
- c. Con **galactosa** marcada con ^{13}C , estudiaremos la función del citosol, útil sobre todo para cuantificar la gravedad de la fibrosis hepática en enfermos afectados de hepatitis C, incluso en períodos precoces de la enfermedad.
- d. Con **octanoato** marcado con ^{13}C , podremos estudiar la betaoxidación mitocondrial hepática.
 - Estudio de la función pancreática con administración de triglicéridos marcados con ^{13}C .
 - Estudio de la digestión del almidón, que en su mayor parte depende del páncreas, tras la ingesta de almidón de maíz marcado con ^{13}C .
 - Con el isótopo leucina marcada con ^{13}C , podremos estudiar el metabolismo de los aminoácidos en el cerebro, su función, cinética e incorporación en las proteínas.
 - Con lactosa marcada con ^{13}C , podremos asegurar y afinar más el diagnóstico de deficiencia de lactasa, ya que los resultados son, por completo, diferentes a los que se obtienen en caso de hiperproliferación bacteriana, enfermedad celíaca, gastrectomía, hipermotilidad intestinal... que pueden dar semejantes resultados con la determinación del hidrógeno y metano en aire espirado.
 - Con acetato marcado con ^{13}C podremos estudiar la motilidad gástrica, el vaciado gástrico, y podremos saber cuándo se inicia el máximo vaciado cuando tiene lugar, y ver el comportamiento del mismo con diferentes die-

tas y en distintos momentos de un determinado tratamiento.

Como se puede apreciar, esta nueva rama de la medicina, por el momento poco conocida, ofrece unas perspectivas en muchos campos del saber médico; en lo que respecta al hígado, la administración de sustancias marcadas con ^{13}C , abre la nueva era de poder conocer y estudiar diferentes funciones del hepatocito por separado, tales como la función del microsoma, del citosol, la betaoxidación, que hasta el momento no se podían analizar por separado.

ANÁLISIS DE GASES ESPIRADOS PRODUCIDOS POR MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Es el método de elección para el diagnóstico de malabsorción de hidratos de carbono y para la monitorización del tratamiento. Los test de malabsorción son, sobre todo, aplicados a la lactosa porque es la más común en la clínica sin embargo, puede aplicarse a otros, como sacarosa, fructosa, sorbitol y almidón.

La concentración de hidrógeno en aire espirado en un sujeto sano que haya ayunado durante 12 h es, normalmente, inferior a 10 ppm; si siguiera sin comer podría seguir bajando el resto del día; el hidrógeno en aire espirado puede ser más alto por la mañana debido a que la motilidad intestinal se reduce durante el sueño así como la ventilación; en condiciones de alimentación habituales, el hidrógeno disminuye posteriormente, hasta aumentar ligeramente por la tarde, debido a los carbohidratos más complejos ingeridos durante la mañana que están alcanzando el colon; vuelve a descender posteriormente para aumentar más tarde como reflejo de la cena^(1,2). De estas fluctuaciones de la concentración de hidrógeno en aire espirado se desprende que, si realizamos estudios comparativos en el tiempo en el mismo enfermo, se deberían realizar en las mismas horas del día.

La **malabsorción de lactosa** tiene lugar cuando ésta no es digerida en el intestino delgado y por ello no es absorbida, pasa el tracto gastrointestinal y llega al colon, donde en algunos sujetos produce síntomas tales como: dolor abdominal, sensación de repleción por gases, pedos, diarrea, borborismos y, en algunas ocasiones, náuseas y vómitos. A veces la motilidad intestinal está disminuida y se acompaña de estreñimiento, probablemente como consecuencia de la producción de metano. Modelos en animales han mostrando una disminución de los complejos migratorios a lo largo del intestino cuando se les perfunde metano, disminuyendo la velocidad de tránsito del intestino. La fermentación bacteriana de la lactosa no absorbida⁽³⁾, produce ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, metano y CO_2 , lo que produce la distensión del colon.

Tras un ayuno de 8 h, preferentemente por la mañana, se administra un vaso de leche de unos 200 a 250 ml; otra cantidad puede ser recomendable, pero lo que es importante es conocer la cantidad de leche de vaca que ha ingerido el niño o paciente no pediátrico; recordemos que la cantidad de lactosa de 100 ml de leche de vaca es de unos 4,5 g; si el niño toma un vaso de 200 ml, estará tomando 9 g de lactosa y, si toma 250, ingerirá unos 11,25 g de lactosa, en cir-

TABLA I. Cantidad de lactosa de los alimentos lácteos más habituales.

Alimentos	Tipo	Cantidad de lactosa (%)
<i>Leche</i>	Desnatada	4,8
	Semi-desnatada	4,7
	Entera	4,6
	Condensada, entera, azucarada	12,3
	Humana	7,2
	Cordera	5,1
<i>Crema tipo catalana</i>	Hecha con leche entera (otros postres dependen de la cantidad de leche empleada)	1,7
<i>Quesos</i>	<i>Brie/camembert</i>	Trazas
	<i>Cheddar</i>	0,1
	<i>Danés blue</i>	Trazas
	<i>Queso de cabra</i>	0,9
	<i>Mozzarella</i>	Trazas
	<i>Parmesano</i>	0,9
<i>Yogur</i>	Entero	1,2
<i>Postres de chocolate</i>	<i>Chocolate mousse</i>	3,8

cunstances habituales, un líquido con proteínas, grasas, oligoelementos, etc. La leche es el alimento natural que más lactosa contiene y es lo que el paciente ingiere; por ello es conveniente realizar la prueba con leche de vaca. También se podrá realizar administrando yogur (1,2 g de lactosa por 100 ml, aproximadamente) o queso, con aún menor cantidad de lactosa pero sólo en sujetos en los que se sospeche que poseen una baja actividad lactásica (Tabla I).

Antes de realizar la prueba se debe conocer el nivel basal de hidrógeno, metano y CO₂, que se debería realizar antes de la prueba.

En bolsas herméticas de doble salida, se hace soplar al niño o sujeto en estudio a las 3 h, 4 h y 5 h de la ingesta de leche; las horas de recogida de los gases viene determinada por el tiempo en que se intuye llegará la lactosa no digerida al colon; muy raro antes de las 3 h y después de las 5 h.

Posteriormente, el gas espirado se introduce en el inyector del cromatógrafo que nos dará la concentración en partes por millón (ppm) del hidrógeno, metano y CO₂. Tras pulsar un conmutador, los valores serán automáticamente corregidos según el CO₂.

Si el ascenso:

- Es superior a los 20 ppm, para el hidrógeno se considera un resultado positivo, indicador de malabsorción de lactosa.
- Si el hidrógeno permanece inalterado pero la cifra de metano asciende por encima de 15 ppm, se considera igualmente que existe una malabsorción de lactosa.

En cualquier caso la cifra de CO₂ ha de ser superior a 3,5%; por debajo se considera que el aire espirado está muy

TABLA II. Alimentos conteniendo lactosa que pueden ingerirse según resultados de los gases espirados.

Cantidad de gases espirados	Alimentos permitidos
Hidrógeno > 100 ppm/ metano > 70 m ppm	Ningún producto lácteo o conteniendo lactosa
Hidrógeno: entre 70 y 100 ppm/ metano: entre 50 y 70 m ppm	Ingesta de pastas hechas con leche
Hidrógeno : entre 50 - 70 ppm/ metano : entre 30 y 50 ppm	Lo anterior más ingesta de una ración de quesos, 1 <i>Petit Suisse</i> (productos por debajo de 1 g de lactosa por 100 g)
Hidrógeno : entre 20 - 50 ppm/ metano : entre 15 y 30 ppm	Lo anterior más postres lácteos... flan, crema, natillas 1 yogur

diluido con aire de la boca o del espacio muerto y es preferible repetir la prueba o el soplado.

En la tabla II se detallan según resultados de los gases en aire espirado, la cantidad de leche o lácteos que se aconseja no sobrepasar según nuestra experiencia. Tras resultados de hidrógeno y metano más elevados, menor capacidad para digerir y absorber la lactosa. Existe un cierto grado de mala correlación entre el resultado de la concentración de gases y la clínica, ya que la tolerancia de un cierto grado de malabsorción es muy diferente de unos individuos a otros, debido a muy diversos factores, como pueden ser la cantidad de legumbres y verduras ingeridas habitualmente, velocidad del peristaltismo intestinal condicionada a niveles de motilina o malabsorción de otros azúcares o coexistencia con otras patologías, como parasitosis intestinales, infecciones agudas, virales o bacterianas, cantidad de ingesta previa habitual de leche, de grasas, etc.

Precauciones a tener en cuenta al practicar e interpretar la prueba de gases en aire espirado con lactosa

- Antes de realizar la prueba se debe estar bien seguro de que el niño o adulto al que le va a practicar no es alérgico a la proteína de la leche de vaca.
- El sujeto en estudio no debe haber tomado antibióticos, ni sulfamídicos los 21 días precedentes a la prueba, ni tampoco fármacos que puedan incidir en el peristaltismo.
- Ha de estar en ayunas o bien no haber tomado ningún alimento en las 4 h que preceden a la ingesta de leche.
- No ha de tomar nada durante la prueba, salvo agua en poca cantidad.
- Los resultados de la prueba no son fiables; si la prueba se ha practicado durante una gastroenteritis aguda o situaciones de hipermotilidad, ya que un veloz peristaltismo colónico no permite una fermentación bacteriana y producción de gases adecuada.
- Si es un adulto o niño mayorcito colaborador, se debe recoger el aire del final de la espiración, para conseguir el máximo posible de aire alveolar.

7. La determinación de gases no puede reducirse a la lectura del hidrógeno en el aire espirado; la determinación de gases debe extenderse a:

a. La determinación del metano; éste es un gas producido por mecanismos geológicos y biológicos; en los humanos, el lugar de producción es el colon; también se puede producir en vegetales, queso, carne, pescado, por gérmenes pertenecientes a los géneros *Methanogenium*, *Methanobacterium* y *Methanosarcia*; en los humanos las bacterias más frecuentemente productoras de metano son el *Methanobrevibacter smithii*, el *Methanobacterium oralis* y el *Methanosphaera stadtmanae*; la producción de este gas depende de factores dietéticos y de otros consubstanciales con la flora del individuo; en ocasiones puede ser tan típico de él mismo, como las huellas digitales.

Como hemos dicho, un 20% de niños y hasta un 50% de adultos no producen hidrógeno sino que producen metano; por ello, la lectura sólo del hidrógeno inducirá un mal diagnóstico en un 20 a 50% de casos, lo que conducirá a una mala praxis.

Tanto el hidrógeno como el metano son producidos por la acción de las bacterias sobre los hidratos de carbono no absorbidos; también se pueden producir por su acción sobre otros nutrientes, pero las cantidades son mínimas; ambos gases y el CO₂ constituyen el 16% de los gases de los pedos; el resto es aire deglutido; ello justifica el escaso efecto que producen los medicamentos que se administran para reducir el meteorismo abdominal, frecuente en lactantes, que es debido sobre todo al aire ingerido durante el llanto, tan frecuente a esa edad⁽⁴⁾. Existen productores y no productores de metano; los mecanismos de producción, exhalación y significación fisiológica o patológica no son bien conocidos; nosotros hemos observado mayor producción en celíacos no diagnosticados y en condiciones que cursan con mayor producción de moco, como la enfermedad inflamatoria intestinal; Fernandes⁽⁵⁾ halló una mayor producción en individuos con colesterol elevado. King y Maxwell describieron que 66 pacientes productores de metano eran de más edad que 63 no productores de metano y hallaron niveles más altos de metano e hidrógeno en pacientes afectados del síndrome del intestino irritable^(6,7). Parece probado que el patrón de producción de metano es independiente del patrón del hidrógeno.

En niños entre 0 a 18 meses, la incidencia de no productores de hidrógeno parece baja⁽⁴⁾. Considerando la franja de edad entre 18 meses y 9 años, el número de productores de metano y no de hidrógeno aumenta con la edad, llegando a un 44% entre los 8 a 9 años (Tabla III).

b. La determinación del CO₂ en niños, ya que por debajo de los 2 años no soplan en las bolsas correctamente, a pesar de usar mascarillas, y el gas de la bolsa que pasa al cromatógrafo está contaminado con aire atmosférico, de la boca o del espacio muerto.

TABLA III. Hidrógeno y metano en aire espirado a lo largo de diferentes edades.

Edad	Nº evaluado	Productores de metano	Porcentaje de productores de metano
0-12 m	51	0	0
12- 18 m	41	1	2,43
18-24 m	36	7	17
2-3 años	58	4	6,89
3-4 años	29	1	3,44
4-5 años	22	1	4,54
5-6 años	20	7	35
6-7 años	29	10	34,4
7-8 años	27	10	37
8-9 años	25	11	44

8. La prueba debe realizarse tras ingerir leche o el lácteo natural que se desee conocer; la frecuente administración de lactosa en polvo, en un vaso de agua conduce un vaciado gástrico rápido, por no haber grasa, ni caseína, y por ello frecuentemente conduce a resultados falsos positivos, con trastornos por la sobrecarga y paso rápido de lactosa al duodeno, exceso de producción de gases en tramos altos del intestino delgado, frecuentemente algias de abdomen y diarrea aún con una actividad lactásica normal; el dar leche nos resuelve nuestra duda de si el sujeto puede digerir y absorber correctamente la lactosa de un vaso de leche, que es la cantidad máxima de lactosa que se halla en un producto natural; la grasa y caseína de la leche hace que la lactosa pase más lentamente al intestino delgado y pueda, en caso de actividad lactásica normal, ser digerida correctamente.

9. En el síndrome del intestino corto, en ocasiones la hipermotilidad del grueso restante impide la fermentación de los hidratos de carbono y, con ello, no se aprecia el aumento del hidrógeno y metano en el aire espirado.

El yogur y otros productos convencionales similares y las bacterias probióticas de los productos lácteos fermentados y no fermentados mejoran la digestión de la lactosa y con ello disminuyen la producción de hidrógeno y de metano y eliminan los síntomas inducidos por la malabsorción de lactosa⁽⁸⁾. Estos efectos beneficiosos se deben a las betagalactosidasas microbianas de los probióticos, que enlentecen el tránsito intestinal, poseen efectos positivos sobre las funciones intestinales y sobre la flora colónica y reducen el umbral de sensibilidad de los síntomas producidos por la intolerancia. Las paredes intactas de las células bacterianas probióticas actúan como una protección mecánica de la lactasa durante su tránsito por el estómago, y la liberación posterior de la enzima en el intestino es uno de los determinantes de su eficacia. Los cultivos bacterianos de los yogures promoverían mejor la digestión en el intestino delgado; en cambio, las bac-

terias probióticas dadas como tales, al ser su órgano diana el colon, disminuirían los síntomas producidos por la lactosa no digerida en los malabsortivos de lactosa. A todo ello se une la menor cantidad de lactosa de los yogures y productos lácteos fermentados, en los que la lactosa ha pasado, en parte, a ácido láctico.

Intolerancias a otros hidratos de carbono

Los productos finales de la digestión del almidón incluyen maltosa, maltotriosa y polímeros de glucosa; la parte final de su digestión tiene lugar por las disacaridasas, maltasas, isomaltasas ancladas en el borde en cepillo del enterocito; la sacarasa -isomaltasa rompe la maltosa e isomaltosa en unidades de glucosa; la sacarasa origina glucosa y fructosa; la glucoamilasa del borde en cepillo, también libera glucosa a partir de polímeros de glucosa. La subsiguiente entrada de los monosacáridos en el enterocito a través del borde en cepillo tiene lugar vía moléculas transportadoras o *carrier*. La glucosa y galactosa comparten el mismo transportador, el SGLT-1, que transporta una molécula de monosacárido y una de sodio en un transporte activado secundariamente, con la energía que le proporciona la adenosín trifosfatasa activada por sodio y potasio (NaK ATPasa). Por otra parte, la fructosa usa un transportador que le permite la entrada sólo por un gradiente de concentración, es decir, por una difusión facilitada.

Al igual que ocurre con la lactosa, los trastornos enzimáticos que originan malabsorción de otros hidratos de carbono (congénitos o adquiridos) se podrán diagnosticar por la dosificación del hidrógeno, metano y CO₂ en aire espirado, administrando previamente el hidrato de carbono sospechoso y procediendo después a la recogida de gases y posterior análisis por el cromatógrafo Microlyzer Quintron.

En algunos casos, se deberá repetir la prueba de estudio de gases en aire espirado administrando los monosacáridos que constituyen el disacárido, para mayor fiabilidad. En otras, valdrá la pena volver a la técnica de estudio de las disacaridasas del borde en cepillo, tras biopsia yeyunal, siguiendo el método de Dalqwisht modificado.

Mención aparte merece la **deficiencia congénita de sacarasa isomaltasa**: la causa puede radicar⁽⁹⁾ en una mutación de la subunidad de sacarasa isomaltasa (SI), cuyo resultado es la substitución de una arginina por una cisteína en el residuo aminoácido 635 (C635R); cuando esta mutación es introducida en el tipo natural (*wild type*) cDNA de la SI, se genera una enzima mutante: SI(C635R), cuya localización predominante es el retículo endoplásmico, aunque también se puede localizar, en la membrana basolateral, el aparato de Golgi y en la superficie celular; también se ha demostrado un plegamiento anormal de esta mutante SI(C635R) responsable de su *turnover* acelerado y su perfil aberrante.

La diarrea aparece con la introducción del *beikost*, fruta, papillas, y el diagnóstico se basará en la sobrecarga con azúcar (sacarosa) o bien dando una papilla de fruta y 0,5 gr por kg de azúcar y haciendo soplar al niño a las 2 h, 3 h, 4 h y 5 h; de debe iniciar pronto la recogida de gas espirado, debido al vaciado gástrico rápido impuesto por la falta de grasas de la papilla.

La **hiperproliferación bacteriana** de la flora normal (secundaria a deficiencia de IgA, inmunopatías, síndrome del intestino corto, bridas, estenosis, ...) puede alterar el metabolismo intraluminal de los hidratos de carbono, conducir a la producción de cuerpos osmóticamente activos y ácidos orgánicos, así como incrementar la producción de hidrógeno y metano, que seguirá el mismo patrón de aumento en basal citado anteriormente.

En otras ocasiones será una **hipermotilidad del intestino delgado**, con integridad de las disacaridasas y otras enzimas, por aumento de la motilina debido a muy diversas causas, como una dieta previa mal orientada que ha conducido a una diarrea prolongada con ascenso de la motilina y, ya sometido el niño a una dieta correcta, persiste el efecto de la motilina elevada durante cierto tiempo. Como en estos casos la hipermotilidad abarca el intestino delgado, llegarán al grueso cantidades de carbohidratos que no han sido escindidos en sus unidades constituyentes, sobrepasarán la capacidad de recuperación del colon (*colonic salvage*) y tendrá lugar la expulsión de heces pastosas, de pH más bien ácido, y aumento de la expulsión de hidrógeno y metano por el aire espirado; también en este caso el aumento de los gases en aire espirado se obtendrá ya en condiciones basales.

En otras, será la dieta baja en grasas durante más tiempo del aconsejable tras una gastroenteritis aguda la que provocará un descenso de los frenadores del peristaltismo, como el péptido YY o el glucagón *like peptide* (*the ileal brake*), la que inducirá la excesiva llegada de carbohidratos al colon con las mismas consecuencias que las citadas previamente y el mismo patrón de gases hidrógeno y metano, aumentados en basal.

La prueba de gases en aire espirado ha desplazado **otras pruebas diagnósticas** usadas anteriormente, como:

- La detección de cuerpos reductores en heces (maltosa, lactosa): plagada de fallos, como el que con frecuencia se analizaban las heces recogidas con pañales, que absorbían la parte líquida que era donde mayoritariamente se hallaban las sustancias reductoras y sólo analizaban la sólida. También la hidrólisis bacteriana tras la recogida o bien en el colon, en casos de tránsito no muy acelerado, conducía a una disminución de los cuerpos reductores o bien a un descenso artificial del pH por debajo del 5,5.
- La sobrecarga de lactosa y determinación de las glicemias a los 0', 20', 40', 60', 90' y 120' que, aparte de los problemas inherentes de la detección de gases con respecto al vaciado gástrico, se unen a los de la invasividad, efecto de la insulina, etc.
- Biopsia de intestino, con determinación de las enzimas a nivel yeyunal. Entre sus desventajas cabe señalar la laboriosidad del procedimiento, la necesidad de practicar una biopsia yeyunal, no duodenal, ya que la actividad de las disacaridasas en yeyuno es superior y más estable, además de los problemas inherentes de la práctica de la biopsia por el procedimiento casi abandonado de la cápsula de Watson Crosby, única forma de acceder al yeyuno.

Dentro del estudio de la motilidad intestinal puede englobarse el **test del aliento con lactulosa**. En condiciones nor-

males este azúcar no se hidroliza ni absorbe hasta llegar al colon donde las bacterias producirán un gran incremento del hidrógeno en el aire espirado. El tiempo que tarda en producirse éste será un reflejo del empleado por el carbohidrato en llegar al intestino grueso.

A diferencia de las aplicaciones anteriores, para el estudio de la motilidad intestinal se realizan un mayor número de mediciones y durante más tiempo (a los 30 minutos del inicio y cada 10 minutos posteriormente, pudiendo espaciarse cada 20 minutos a las 2 horas).

El tiempo del primer incremento sustancial en la concentración de gases (H₂/CH₄), correspondiente con la fermentación en colon, es identificado como TTOC, el cual, por término medio, varía desde 60 minutos a 110 min. Si no hay respuesta en 5 horas, el test se suspende y se da como falso negativo.

A pesar de la simpleza en las cuestiones teóricas, en la práctica no existe un criterio uniforme acerca de las recomendaciones en relación a la dosis y el valor de corte en la concentración de hidrógeno que indique el TTOC, especialmente cuando la basal está elevada. Debemos tener en cuenta que:

- La lactulosa puede modificar la motilidad intestinal, estimulándola mediante un efecto osmótico de arrastre de agua al interior de la luz intestinal. Dicho efecto es dosis dependiente, por lo que es importante emplear la mínima posible y siempre igual para poder comparar los resultados.

Por regla general, se acepta que una dosis de 0,5 g/kg (máximo, 10 g) es suficiente para obtener valores cuantificables de hidrógeno en el aliento, sin llegar a alterar de forma significativa la motilidad intestinal.

- El criterio más difundido sobre la definición de TTOC empleando el test del hidrógeno con lactulosa es aquel tiempo transcurrido desde el inicio hasta que aparece un aumento sostenido en la concentración de H₂ espirado en varias muestras consecutivas, siendo el mismo de al menos 10 ppm entre dos de las muestras. Otros autores, sin embargo, son más estrictos en dicha definición y requieren que la concentración de hidrógeno se eleve al menos > 3 ppm del inmediatamente previo y alcance este criterio durante al menos 3 muestras sucesivas.

Debido a esta falta de estandarización y validación, generalmente esta prueba no se utiliza en la práctica clínica diaria siendo, de momento, sólo un instrumento útil para estudios experimentales.

Junto con la valoración de la motilidad intestinal, el test del aliento con lactulosa también nos puede aportar información sobre la existencia de sobrecrecimiento bacteriano. Para ello es preferible tomar las muestras de aliento cada 15 minutos durante al menos 3 horas y media. Datos sugerentes de ello son:

- Valores basales muy elevados: mayores de 20 ppm. Entre 10-20 ppm sugieren ayuno incompleto y digestión lenta.
- Un incremento temprano de hidrógeno >12 ppm por encima de la basal, seguido de un gran incremento posterior (por acción de la flora colónica) no antes de 1 hora. Entre ambos picos existe un discreto descenso del nivel

de H₂ previo al pico colónico. Con bastante frecuencia (cuando el tiempo de tránsito orocecal es rápido), estos dos picos se solapan formando una meseta alargada en lugar de constituir un patrón bimodal.

- Un único pico precoz sugiere la existencia de sobrecrecimiento bacteriano junto a un colon con un pH ácido, aunque debemos tener cuidado con esta valoración ya que en ocasiones es difícil discernir en un aumento precoz si se debe a un sobrecrecimiento bacteriano o a un TTOC aumentado. La ausencia de ambos picos sugiere que no hay bacterias productoras de hidrógeno, bien porque el paciente ha recibido antibióticos recientemente o por la existencia de bacterias metanogénicas.

ANÁLISIS DE GASES TRAS INCUBACIÓN DE HECE EN MEDIO ANAEROBIO

El gas contenido en el colon depende de:

- El aire deglutido
- Tipo y número de bacterias

Cantidad de fibra de la dieta. Cuando estudiamos el patrón de gases en heces tras administración de leche de pecho a un grupo de 10 lactantes y repetimos el estudio en otro grupo de 10 lactantes alimentados con una fórmula sin lactosa adicionada de pectina como fibra soluble y con maltodextrina como carbohidrato⁽¹⁰⁾, hallamos en ambos grupos mebutiraldehído, atil acetato, acetona y los alcoholes butoxietanol, propanolol, butanol y etilexanol. Se hallaron butiratos tan sólo en el grupo alimentado con la fórmula sin lactosa adicionada de pectina y como carbohidrato maltodextrina. Dimetil disulfuro y dietoxietano se halló tan sólo en el grupo alimentado con leche humana. No deja de ser curioso que fórmulas con maltodextrina den origen a la producción de alcohol y también es curioso que, conociendo las indudables ventajas de los butiratos, como único nutriente del colon y promotor de la absorción de agua y electrolitos, la leche humana, *gold standard* de las fórmulas artificiales, no induzca la formación de butiratos.

Cantidad y tipo de hidratos de carbono. El sistema de incubación de heces *in vitro* fue también aplicado por Mortensen y colegas⁽¹¹⁾ para conocer de qué forma la lactosa, lactulosa y monosacáridos (principales constituyentes de la fibra dietética) influyen en la producción de ácidos grasos de cadena corta, por el colon; estos ácidos grasos se produjeron a partir de todos los monosacáridos y disacáridos estudiados (excepto la L-glucosa): D-glucosa, D-galactosa, D-fructosa, D-manosa, L-rhamnosa, D-sorbitol, D-arabinosa, D-xilosa, D-ribose, D-galacturonato, D-glucuronato, lactosa y lactulosa. Todos los azúcares probados aumentaron la producción de acetato la producción de propionato se aumentó tras incubación después de ingerir rhamnosa, arabinosa, xilosa, ribosa, ácido galaturónico y glucorónico. Fue llamativo el hecho de que la fermentación de sacáridos siempre originaba la formación de acetato, y que la producción de éste además del, propionato y butirato, se relacionaba con la composición de monosacáridos de la fibra dietética metabolizables por la flora colónica. Otros ácidos grasos formados como isobutiratos, valeriatos, isovaleriatos y hexanoatos

podrían más bien ser debidos a la fermentación de polipéptidos y no de carbohidratos.

- Administración previa de antibióticos, sulfamídicos o pro o anticinéticos.
- Condiciones relacionadas con el medio interno del intestino grueso.

Diferentes dietas condicionarán un patrón de gases dis tinto, así como diferentes enfermedades del aparato digestivo e ingesta de medicamentos, sean antibióticos, modificadores del pH gástrico o productos ingeridos más o menos procinéticos.

En realidad la cantidad de fibra de las papillas administradas a los lactantes o niños se deberían basar en la cantidad de ácidos grasos de cadena corta que su ingesta produce en los niños; también se debería conocer el patrón de ácidos grasos de cadena corta producido en el colon de los niños alimentados al pecho y con diferentes dieta normales, en la salud y en condiciones patológicas.

Si comparamos los gases obtenidos tras incubación de las heces en medio anaerobio y los eliminados por el aire espirado, se estima que el hidrógeno eliminado por aire espirado viene a ser entre un 10 a 20% del obtenido en la incubación, mientras que existe escasa correlación en lo concerniente al metano (cifras de hasta 1.646 y 5.494 ppm en condiciones anaeróbicas se obtienen en niños en los que en el aire espirado sólo alcanzan 11 y 29 ppm, respectivamente)

ANÁLISIS DE GASES ESPIRADOS PRODUCIDOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE UN ISÓTOPO ESTABLE

Al sujeto se le administra una sustancia dada en la que el átomo de carbono 12, común de un grupo funcional, ha sido reemplazado por un isótopo estable (^{13}C). Cuando existe la enzima que lo metaboliza y alcanza el lugar donde ésta se encuentra, se libera el grupo funcional y es conducida a través de procesos metabólicos a la producción de CO_2 marcado, el cual, después de mezclarse con el *pool* central de bicarbonato corporal, finalmente es espirado y cuantificado en el aliento. De esta forma la excreción de CO_2 marcado es un reflejo de la cantidad total o de las propiedades cinéticas de la enzima estudiada.

En el pasado estos tests eran generalmente realizados con ^{14}C midiendo la radiactividad mediante una gammacámara. A pesar de que resulta más barato, los potenciales efectos dañinos de la radiación, especialmente en niños y embarazada han hecho que se desarrolle mayor interés en el empleo de sustancias marcadas con el isótopo natural, estable, no radiactivo (^{13}C), y realizando la medida del CO_2 marcado espirado mediante espectrometría de masas. A diferencia del test del hidrógeno, la reacción enzimática a partir de la que se produce la molécula que se mide en el aliento no radica siempre en la flora bacteriana intestinal sino que puede estar limitada por enzimas de diferentes tejidos y estar implicados varios procesos metabólicos, que siempre es preciso conocer previamente para realizar una correcta interpretación de los datos.

Los resultados, además, pueden ser expresados de diferentes formas, pudiendo obtenerse información más dinámica del proceso estudiado:

- Incremento respecto a una basal
- Porcentaje de dosis recuperada/hora. El perfil de la curva refleja el proceso dinámico estudiado, obteniéndose un índice de actividad del paso metabólico.
- Porcentaje de dosis acumulada recuperada. El perfil de la curva da información sobre el proceso global estudiado, obteniéndose un índice de la capacidad global de metabolización.

Acetato ^{13}C

La normalidad y los trastornos del vaciado gástrico han sido muy poco estudiados. No conocemos correctamente el vaciado gástrico en condiciones normales y en dietas con mayor o menor contenido en grasas o proteínas, con diferentes tipos de leche, con espesantes, etc. En parte este desconocimiento se debe a la dificultad del estudio y cuantificación del mismo. La gamagrafía o escintigrafía se ha considerado el procedimiento *gold standard* para el estudio del vaciado gástrico como conlleva un cierto grado de irradiación no es aconsejable en niños, embarazadas o en estudios repetidos. Los estudios con gamacámara usando el ácido dietilamina pentacético, o tecnecio 99, son imposibles en lactantes ya que la superposición de imágenes de partes del estómago sobre el intestino delgado impide una correcta interpretación de la comida test retenida o vaciada.

La ecografía convencional, por otra parte, no distingue entre la comida vaciada y las secreciones. Otros métodos para estudiar el vaciado gástrico son el tránsito intestinal baritado, métodos de dilución, cinéticas de absorción, impedancia, pletismografía, tomografía por potencial aplicado. Como alternativa y complemento, surgió la aplicación de las pruebas de aliento con isótopos estables⁽¹²⁾. Las primeras determinaciones de motilidad gástrica se realizaron estableciendo la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ después de la ingesta de un líquido marcado previamente con ^{13}C bicarbonato o ^{13}C acetato^(13,14). La administración de este isótopo, que empieza a escindirarse cuando pasa al duodeno y deja el estómago, nos permite conocer con detalle, el inicio del vaciado gástrico, cuando tiene lugar el máximo vaciado, y estos datos se pueden obtener con diferentes dietas y distintos contenidos de grasas, proteínas, etc. El fundamento de la prueba radica en:

1. La firme retención del ^{13}C acetato durante su paso por el estómago; ni se absorbe, ni se destruye ni se metaboliza.
2. La rápida desintegración de la fase sólida en el duodeno.
3. La subsiguiente absorción del ^{13}C acetato.
4. La oxidación hepática a $^{13}\text{CO}_2$.
5. La eliminación del $^{13}\text{CO}_2$ por el aire espirado.

Esta técnica ha demostrado ser útil en lactantes. La administración de ^{13}C acetato, junto con la leche de inicio, a una dosis de 2 mg por kg de peso, se continúa con la recogida del aire espirado en bolsas especiales de doble apertura y herméticas. Se numeran las bolsas con el número 0 antes de dar el ^{13}C acetato; después, correlativamente hasta completar 14 bolsas (hasta la número 7, cada 5', y de la 7 a la 14 cada 15' hasta las dos horas y 15). El aire contenido en las bolsas se analiza con un aparato de espectroscopia de infrarojos.

El inicio del vaciado gástrico viene dado entre el tiempo transcurrido desde la administración del biberón de leche de inicio con el ^{13}C acetato (tiempo 0) y la primera aparición de $^{13}\text{CO}_2$ en la bolsa convenientemente marcada.

La velocidad de vaciado gástrico vendrá dada por la dosis máxima metabolizada en 2 h de estudio (“CUM *dose%*”); a mayor paso por unidad de tiempo de ^{13}C acetato, mayor $^{13}\text{CO}_2$ recogido y, por ello, mayor cantidad metabolizada. También nos permitirá conocer el momento de máximo vaciado gástrico, comprobando el momento de mayor aparición de $^{13}\text{CO}_2$ en el aire espirado.

Ghoos y colegas han sido los pioneros en la aplicación del test del aliento con ácido octanoico ^{13}C , inicialmente desarrollado para medir el vaciamiento gástrico de sólidos ya que es un ácido graso de cadena media que se solubiliza fácilmente en el huevo utilizado como comida de prueba. El pH gástrico no altera la concentración del marcador en el estómago, el cual es rápidamente absorbido en el duodeno y transportado al hígado donde se oxida, produciendo CO_2 que se excreta por el aliento. Igualmente, es una prueba que se ha empleado en prematuros y recién nacidos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Estudio de la función pancreática

Un número no determinado de pacientes con fibrosis quística sufren un cierto grado de malnutrición, más o menos marcada, que no pueden corregir ni el reemplazamiento enzimático correcto, ni la administración de inhibidores de la bomba de protones, ni la vigilancia del estatus insulínico ni de la administración de enzimas liposolubles, oligoelementos, minerales ni suplementos calóricos. El desarrollo de técnicas no invasivas que permitan valorar la digestión de grasas, proteínas y almidón resulta de gran ayuda para la administración correcta de enzimas sustitutivas.

El estudio de la digestión del almidón que, en su mayor parte, depende del páncreas, se realiza empleando **almidón de maíz marcado con ^{13}C** como sustrato. Generalmente la cantidad del mismo usada en los tests es de 50 g (naturalmente enriquecido con ^{13}C en la proporción de 787,5 mg de ^{13}C por 100 g de *Corn Flakes*). El maíz y el azúcar tienen un mecanismo fotosintético para la fijación del CO_2 , llamado la vía C4 (*pathway C4*). Estas plantas incorporan en los carbohidratos que producen relativamente más ^{13}C atmosférico que las otras plantas conocidas como “plantas C3”. Tras la ingesta de alimentos producidos por plantas C4, hay un aumento del $^{13}\text{CO}_2$ espirado, que puede ser cuantificado.

La $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ - *ratio* en el CO_2 de las muestras de aire espirado se determina mediante espectroscopia de infra-rojos no dispersiva, y se obtienen los valores *dose over base* (DOB) en 4 puntos, a las 0 h (antes de la ingesta) y a las 1,2 y 3 horas tras la ingesta de los 50 g de *Corn Flakes*; los resultados se expresan como el área integrada por 4 puntos o área bajo la curva.

El **test del aliento con trioleína** es un método indirecto para evaluar la existencia de esteatorrea, cuya especificidad se sitúa entre el 50 y el 90%⁽¹⁸⁾. El paciente ingiere una cantidad determinada del triglicérido ^{13}C trioleína junto con una comida que contiene 60 g de grasa. La hidrólisis intestinal

del mismo origina como producto metabólico el CO_2 marcado, el cual pasa al torrente circulatorio y posteriormente al aire espirado. Se determina la eliminación horaria durante un periodo de 6 horas. En condiciones normales se elimina con la espiración $>3,5\%$ de la dosis administrada por hora. Cifras menores indican esteatorrea.

Es una prueba cualitativa y, en caso de precisar la determinación cuantitativa, es necesario recurrir a la determinación de la grasa fecal en 72 horas (test de Van de Kamer). Discrimina entre pacientes con deficiencia pancreática grave y sujetos sanos pero no discrimina si la esteatorrea es debida a una insuficiencia pancreática exocrina o a malabsorción intestinal primaria. Cubre tanto defectos mucosos como enzimáticos asociados a la malabsorción.

Sus valores, previamente alterados, se normalizan tras iniciar tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, postulándose un papel en la monitorización de la dosificación enzimática en niños con mucoviscidosis, aunque requiere una espiración forzada para obtener una muestra de aliento adecuada, lo cual puede ser un factor limitante en pacientes con función pulmonar muy alterada.

Test del aliento con triglicéridos (MCT). El sustrato marcado es un triglicérido con dos moléculas de ácido esteárico (ácidos grasos de cadena larga) en posiciones 1 y 3, y ácido octanoico (ácido graso de cadena media) en posición 2. Dicho triglicérido, aunque no es representativo de la grasa dietética, tiene como ventaja frente a otros que el factor limitante en su digestión es la actuación de la lipasa pancreática sobre el MCT marcado, posibilitando la hidrólisis de los dos grupos esteáricos en sus posiciones 1 y 3 y, consecuentemente, la absorción y oxidación hepática posterior del ácido octanoico. La absorción intestinal no es un factor limitante y sólo una marcada reducción en la superficie mucosa afecta al resultado. La tasa del trazador en el aire espirado se correlaciona bien con la actividad de la lipasa en el duodeno. Todas estas razones han llevado a considerarlo como un buen índice de la lipólisis intraluminal.

Los resultados se expresan como porcentaje de dosis de ^{13}C recuperado durante 6 horas, considerándose valores normales entre el 20 y 40%.

Puede ser empleado para comparar el nivel de digestión grasa de pacientes con insuficiencia pancreática exocrina y, en consecuencia, la eficacia de los suplementos enzimáticos, indicando la dosis a la que la hidrólisis grasa intraluminal alcanza el rango normal (monitorización de la suplementación enzimática en niños con insuficiencia pancreática).

Como principal inconveniente tenemos la necesaria estandarización. Está validado en adultos y existen valores de referencia en ellos. La metodología del test del aliento en adultos no puede ser aplicada a niños. Existen trabajos que intentan establecer estos parámetros en pediatría para lo que utilizan una fórmula líquida en lactantes y una comida estándar en niños mayores con el 45-50% de aporte energético en forma de grasa.

La sensibilidad y la especificidad son relativamente altas cuando se comparan con la medición de grasa fecal y con la concentración enzimática en el duodeno. Sin embargo

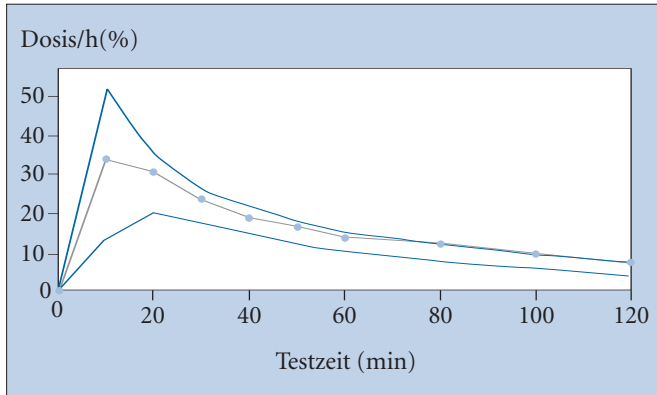


FIGURA 1. Resultado del test de metacetina en un niño sano, mostrando un *peak shift* de 10', lo que indica que no hay ningún retraso en la llegada de la metacetina al citocromo P450.

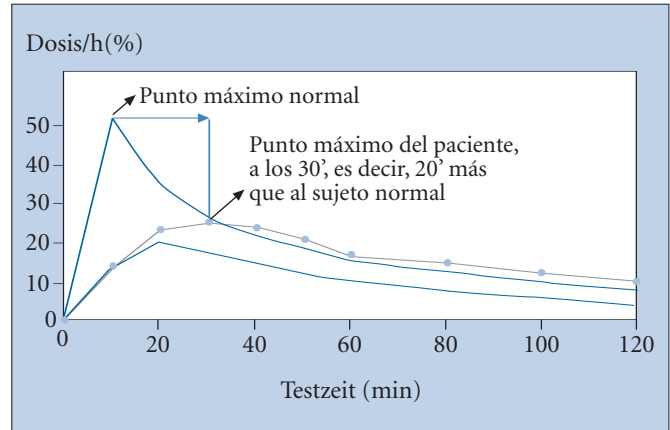


FIGURA 2. A) Punto máximo normal; y B) punto máximo del paciente, a los 30', es decir, 20' más que el sujeto normal. Resultado del test de metacetina en un niño obeso, mostrando un *peak shift* de 20', lo que indica que hay un retraso, por esteatosis, en la llegada de la metacetina al citocromo P450. El *peak shift*, o desviación del pico máximo, es la diferencia en minutos, entre lo normal del máximo de metabolización (10') y el espacio (tiempo en minutos) en que se ha metabolizado el máximo de dosis del paciente, en este caso, 20', que son los minutos que separan los 10' normales de los 30' del enfermo.

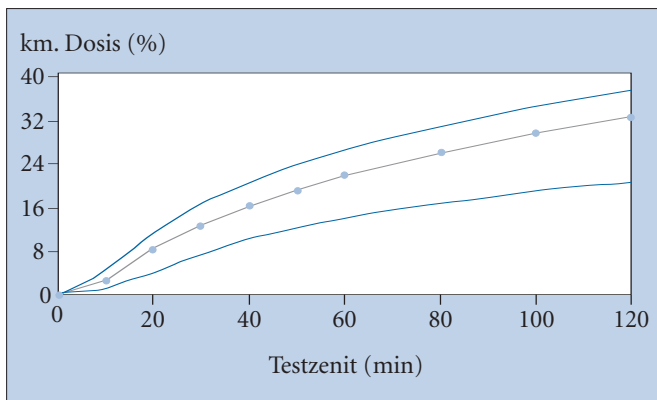


FIGURA 3. A) Normalidad. Cum. dosis%, o dosis metabolizada acumulada en un niño sano, que muestra la capacidad del hígado funcionando, en este caso normal por completo.

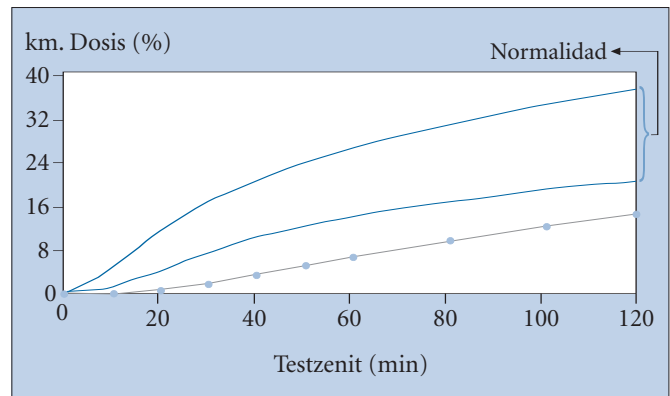


FIGURA 4. Cum. dosis%, o dosis metabolizada acumulada en un niño obeso que muestra una escasa capacidad residual del hígado funcionando. Lo normal sería, como en gráfico nº 3, que la curva blanca punteada del enfermo quedara entre las dos azules claras de los sujetos normales.

debe tenerse en cuenta que son pruebas que miden diferentes pasos en la asimilación grasa (lipólisis intraduodenal frente a balance grasa, y secreción pancreática de enzimas, respectivamente)⁽¹⁹⁾.

Estudio funcional del hepatocito con ¹³C metacetina

Dentro de las pruebas diagnósticas no invasivas del funcionamiento hepático, destaca el test dinámico de la dosificación del ¹³CO₂ en aire espirado, tras administración de ¹³C metacetina, que estudia la función microsomal y la actividad del Citocromo P450 del hepatocito⁽²⁰⁾.

Tras ayuno de 8 horas, se recoge el aire espirado en bolsa hermética de doble salida, y se administra por boca ¹³C metacetina, que sufre desmetilación y descarboxilación por el Citocromo P450 del microsoma; el ¹³CO₂ se elimina por aire espirado. Posteriormente se recogen bolsas cada 10', la primera hora, y cada 20' la segunda hora. El ¹³CO₂ es analizado por un espectrómetro de masas.

Aunque los datos obtenidos no pueden darnos una idea de la extensión ni de la evolución de la lesión hepática, complementan la valoración del paciente en determinadas patologías. Así, por ejemplo, el hígado graso en la edad pediá-

trica, puede abarcar, desde la simple esteatosis, a la esteatohepatitis, la fibrosis avanzada y la cirrosis. El test de ¹³C metacetina nos puede dar datos tales como:

- Tiempo de aparición o retraso en minutos del punto máximo del porcentaje metabolizado *peak shift* (PS): indica acúmulo de grasa en el hepatocito, responsable de la tardía llegada de la metacetina al microsoma (valor normal, en hígado no graso, 10' tras la administración de metacetina)(Figs. 1 y 2).
- Porcentaje metabolizado acumulado (*cum dose*): indica cantidad de parénquima hepático sano (valor normal entre 36 y 20)(Figs. 3 y 4).

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* por la prueba de la urea marcada con ^{13}C

Bien conocida es la explosión de la infección por *Helicobacter pylori*, con múltiples interrogantes sobre su tratamiento, evolución, cepas, capacidad de producir enzimas, clínica, complicaciones a largo tiempo, etc. Nos corresponde hablar tan sólo del método diagnóstico en aire espirado, usando isotopo ^{13}C urea, conocido y aceptado por todos, con más fiabilidad que la determinación del antígeno en heces

El *Helicobacter pylori* (HP) sobrevive en la pared del estómago, entre otros factores por su capacidad para penetrar en la capa mucosa y generar un microclima con un pH mayor que el presente en el estómago, circunstancia que consigue a través de una enzima ureasa. Ésta genera, a partir de la hidrólisis de la urea (presente generalmente en la comida), amonio y monóxido de carbono. El primero neutraliza el ácido alrededor de la cápsula de la bacteria, permitiéndole sobrevivir. El segundo es absorbido y pasa al torrente sanguíneo, siendo expulsado en la respiración. El principio diagnóstico del test se basa en la actividad ureasa presente en el estómago. En presencia de ésta, la urea marcada se hidroliza rápidamente y el dióxido de carbono liberado se exhala con el aliento espirado, donde puede ser medido. La absorción y distribución del $^{13}\text{CO}_2$ son más rápidas que la reacción de la ureasa, por tanto, el paso limitante en todo el proceso es la escisión de la urea por parte de la enzima. Debido a que rara vez se encuentran en la flora gástrica otras bacterias productoras de ureasa, la presencia de actividad ureasa en el estómago es un indicio de la presencia de HP. Un aumento del cociente $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ en el aliento espirado es, pues, criterio diagnóstico para discriminar entre los individuos infectados con HP y los no infectados, con una sensibilidad y especificidad mayor a 97%.

Tras un ayuno de 6 h, generalmente se procede primero a la acidificación mediante ácido cítrico o zumo de naranja para obtener una mayor sensibilidad diagnóstica (el descenso del pH incrementa la actividad ureasa y enlentece el vaciamiento gástrico, con la consiguiente prolongación del tiempo de contacto entre el sustrato y la enzima). Tras esperar unos minutos, se recoge el aire espirado en basal, y se administra la ^{13}C urea en una dosis suficiente como para conseguir alcanzar la saturación enzimática (50 mg de urea en < 50 kg y 75 mg en > 50 kg), haciéndose hacer soplar de nuevo a los 30'. La interpretación de los resultados se efectúa a partir de la diferencia absoluta [Δ ^{13}C -valor (%0)] entre los cocientes $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ medidos antes de la administración de ^{13}C -urea marcada (*pre-dosis*) y 30 minutos después de la administración del sustrato (*post-dosis*). Una DOB (*dose over base*) por encima de 4 se considera positiva delatando la presencia del *Helicobacter pylori* en el estómago, antro pilórico o duodeno.

El resultado de la prueba puede verse afectado (falsos negativos) por cualquier factor que influya sobre el HP y su actividad ureasa, por lo que deben tomarse algunas precauciones para realizarla correctamente:

- No administrar antibióticos ni sulfamídicos, desde tres semanas antes.
- No haber tomado inhibidores de la bomba de protones ni otros medicamentos antiácidos en el mes precedente.

Hasta un 10% de falsos negativos pueden encontrarse a las dos semanas de suspender el tratamiento, disminuyendo este porcentaje a un 6% si se realiza la prueba a las 6 semanas. Se considera que se obtiene el mayor beneficio de la prueba realizándola a las 10 semanas.

- Antes de efectuar la prueba, hacer gargarismos y enjuagues, al menos 4 veces con periodos de 6 h, y de 5' de duración con algún antibiótico, como amoxicilina, claritromicina, etc.
- Es preferible recoger la muestra de aire espirado en bolsas y no en tubos abiertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. Eur J Clin Nutr. 2002; 56(Suppl. 4): S50-5.
2. Fernández Bermejo M. Bases físicas del test de hidrógeno. Gas-trum. 1998;148: 13-16.
3. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006; 290: G1089-95.
4. Tormo R, Bertaccini A, Conde M, Infante D, Cura I. Methane and hydrogen exhalation in normal children and in lactose malabsorption. Early Human Development. 2001; 65suppl: S 165- S 172.
5. Fernandes J, Wolever TM, Rao AV. Increased serum cholesterol in healthy human methane producers. J Nutr. 1998; 128(8): 1349-54.
6. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. Lancet. 1998; 352: 1187-9
7. Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. Lancet. 1997; 350: 1691-5.
8. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrenzeimer J. Probiotics compensation for Lactase Insufficiency. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl): 421S-429S.
9. Keiser M, Alfalah M, Pröpsting MJ, Castelletti D, Naim HY. Altered folding, turnover, and polarized sorting act in concert to define a novel pathomechanism of congenital sucrase-isomaltase deficiency. J Biol Chem. 2006; 281(20): 14393-9.
10. Pattern of gas production in breast and pectin added lactose free formula fed infants. Tormo R, Infante D, Seguro H, Tarés P, Teixidor P. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34: 488.
11. Mortensen PB, Holtug K, Rasmussen HS. Short-chain fatty acid production from mono- and disaccharides in a fecal incubation system: implications for colonic fermentation of dietary fiber in humans. J Nutr. 1988; 118(3): 321-5.
12. S Coll Monegal, E Vidal Gispert, A Juan-Creix, E Alert, X Alegret, E Ros Rahola. Otras pruebas para evaluar el tránsito intestinal. En: Trastornos motores del aparato digestivo. En: Manuel Díaz-Rubio, editor. Madrid: Editorial médica Panamericana SA; 1996. p.215-219.
13. A Álvarez Sánchez, C Taxonera Samsó, E. Rey Díaz-Rubio. Vaciamiento gástrico. En: Trastornos motores del aparato digestivo. Manuel Díaz-Rubio editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996. p.131-135.
14. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B et al. The ^{13}C acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals Gastroenterology. 1995; 108: 1048-55.

15. Ghos Y, Mars BD. Measurements of gastric emptying rate of solids by means of carbón labelled octanoic breath test. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1640-47.
16. Barnett C, Omari T, Davidson GP. Effect of Cisapride on gastric emptying in premature infants with feed intolerance. *J Pediatr Child Health*. 2001; 37: 559-63.
17. Van den Driessche, Peeters K, Marien P. Gastric emptying in formula fed and breast fed infants measured with the ^{13}C – octanoic acid breath test . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29: 46-51.
18. F Fernández-Bañares, MA Gassull Duró. Exploración morfofuncional del intestino. En: *Procedimientos diagnósticos en gastroenterología y hepatología*. En: Humbert Yagüe P y Gassull MA editores. Madrid: Ed Mosby/Doyma;1995. p. 71-79.
19. Van Dijk-van Aalst, K; Van Den Driessche, M; Van der Schoor, S; Schiffelers, S; Van't Westeinde, T; Ghos,Y; Veereman-Wauters, G: ^{13}C mixed trygliceride breath test: a noninvasive meted to assess lipase activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32(5): 579-85
20. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, AndreoliA, De Lorenzo A, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1977-96.

Esofagogastroscoopia y colonoscopia en pediatría

V. Varea Calderón, S. Pinillos Pison

INTRODUCCIÓN

Como regla general, toda endoscopia es útil sólo cuando puede determinar un cambio en el diagnóstico, el tratamiento o el pronóstico y por lo tanto una mejoría en la evolución del paciente.

Las técnicas de fibroendoscopia pueden efectuarse mediante fibroscopios convencionales de fibra de vidrio y cámaras acopladas en su cabezal que reproducen la imagen en un monitor, aunque de forma generalizada, en la actualidad, la práctica más utilizada es la videofibroscopia.

La videofibroendoscopia es una técnica de imagen que utiliza las propiedades de transmisión de luz e imagen de la fibra de vidrio y que, junto a modernos microchips, logra una visualización de alta calidad que reproduce en el monitor, ampliando el campo de visión con una excelente resolución. Los modelos de alta resolución permiten una magnificación de la superficie mucosa que permite apreciar detalles similares a la de algunos microscopios estereoscópicos. No utiliza ningún tipo de radiación o energía contaminante.

Son principalmente dos los tractos digestivos explorados que dan lugar a la endoscopia alta (videogastroscoopia: esófago, estómago y duodeno) y la endoscopia baja (videocolonoscoopia: recto, sigma, colon y ciego) aunque alcanzar la parte distal del ileon es un objetivo de toda videocolonoscoopia total.

La endoscopia digestiva no es una técnica individual ya que sus resultados se deben a la cohesión del equipo formado por endoscopistas, anestesistas y, fundamentalmente, por una enfermería entrenada y conocedora de la instrumentalización y las diferentes técnicas a emplear. Las acciones que son precisas por parte de la enfermería de endoscopias se exponen de forma sintética en la tabla I.

VIDEOGASTROSCOPIA

Es la exploración mediante endoscopios flexibles de fibra de vidrio del tracto digestivo superior. Según se va avanzando en el mismo, la exploración va adquiriendo diversos nombres: fibroesofagoscopia, fibrogastroscoopia, fibroduodenoscopia. Se distinguen dos situaciones diferenciadas: la videogastroscoopia diagnóstica y la terapéutica.

Preparación del paciente

Fundamentalmente es importante el período de ayunas de entre 6-8 horas, ya que la existencia de restos alimenta-

rios en cavidad gástrica, a la par que impedir una visión correcta, podría ocasionar una aspiración si se practica la endoscopia en respiración espontánea.

En pacientes con cardiopatías hay que efectuar profilaxis antibiótica como en cualquier otra exploración o intervención quirúrgica que lo requiera.

Es importante el disponer de unas pruebas de coagulación previas, así como de las determinaciones que el anestesista aconseje en el caso de utilizar este tipo de sedación.

En caso de lesiones sangrantes importantes, el conocer de antemano el hemograma y el tener preparado el material para una transfusión es importante en caso de reactivación del sangrado durante la endoscopia. En estos casos es importante tener la precaución de efectuar la exploración con el paciente intubado y monitorizado.

Técnica

Con el paciente en decubito lateral izquierdo, se introduce en la boca el extremo distal del fibroscopio discretamente incurvado hacia abajo. Deprimiendo la base de la lengua con una mano, ejercemos con la otra una suave presión sobre el fibroscopio al que mantenemos centrado para evitar que se lateralice, dificultando su introducción^(1,2,3).

Una vez introducido y vencido el anillo cricofaríngeo, merece la pena insuflar discretamente antes de proseguir a ciegas, ya que de esa manera podemos provocar erosiones en la superficie mucosa que nos insinúen un diagnóstico erróneo. La introducción sin perder la visión ha de ser una actitud obsesiva durante toda la exploración. Durante la progresión hemos de explorar las cuatro paredes del esófago, reconociendo en su zona media el latido aórtico tan característico, prestando atención tanto a su patrón mucoso como al estructural. El cardias y el tercio inferior del esófago merecen una atención especial por el número de patologías que pueden mostrar. Atravesado el cardias es conveniente el esperar el tiempo necesario para insuflar lo suficiente la cavidad gástrica, lo que permite una perfecta visión de la curvatura mayor y la identificación de la *incisura angularis*, que será nuestra guía para dirigirnos al antro gástrico, con la menor pérdida posible de longitud útil del fibroscopio. El antro se nos ofrecerá a la vista con una forma de embudo en cuyo extremo distal se aprecia el píloro que se abre y cierra de acuerdo a la actividad peristáltica de esa zona. La distancia a la que el píloro se encuentra desde la incisura es importan-

TABLA I. Actividades de la enfermera de endoscopias.**Previas a la exploración**

- Verificar la preparación del paciente: ayunas, pautas de limpieza
- Explicar el procedimiento al paciente antes de la sedación
- Comprobar la existencia de los consentimientos informados
- Verificar la historia y filiación del paciente
- Controlar y preparar el utillaje pensando en la posible aparición de complicaciones
- Comprobar el perfecto funcionamiento de los tubos, la torre de endoscopias, la aspiración e insuflación, así como preparar y numerar los tubos para la posible toma de biopsias
- Conocimiento del procedimiento en todas sus fases
- No avanzar con el equipo al observarse presión o molestias por el paciente

Posteriores a la exploración

- Controlar la recuperación del paciente
- Vigilar las reacciones tras la sedación
- Activar la expulsión de gases del colon en el caso de colonoscopias (aire)
- Vigilar posibles signos de perforación
- Recogida y limpieza de todo el instrumental utilizado
- Numeración e identificación en el informe de las biopsias obtenidas. En algunos centros si se orientan sobre papel de filtro, la orientación se efectúa al finalizar la exploración
- Explicar al paciente y a su familia los cuidados posteriores y las posibles molestias que se pueden presentar después de la exploración que dependerán en gran medida de la técnica empleada

te pues una membrana prepilórica puede simular un falso píloro abierto.

Una vez vencido el píloro es importante explorar las cuatro caras del bulbo duodenal antes de proseguir hacia el resto del duodeno. Las rodillas superior e inferior del marco duodenal exigirán una flexión forzada del extremo distal, en la dirección que nos marca la luz duodenal. La mucosa a este nivel se aprecia algo más blanquecina que la gástrica y con un aspecto aterciopelado que le dan las vellosidades intestinales. En la porción distal del duodeno, de forma tangencial, podremos visualizar la papila.

Una vez explorado el duodeno retiramos el aparato de nuevo hasta el antro gástrico y localizando la inflexión de la curvatura menor dirigimos la punta del fibroscopio hacia el fundus gástrico para realizar la maniobra de la retroversión que nos permitirá la exploración de la cúpula gástrica y la visualización de la adaptación del cardias al fibroscopio. Estas indicaciones son válidas salvo en el caso del estómago operado en el que las referencias morfológicas han podido ser modificadas. En este caso, la progresión con visión es aún más importante.

Indicaciones

Hay que distinguir entre videogastroscopia diagnóstica y terapéutica ya que los fines que persiguen son distin-

TABLA II. Indicaciones de la videogastroscopia diagnóstica.**Indicaciones**

- Disfagia u odinofagia
- Rechazo del alimento
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Sospecha de esofagitis infecciosas
- Vómitos de origen desconocido
- Hematemesis y/o melenas
- Ingesta de cáusticos
- Anemia ferropénica no catalogada
- Epigastralgias de repetición
- Dolor torácico persistente de causa no filiada
- Revisión de lesiones en esófago de Barret
- Revisión úlceras de evolución tórpida
- Previo a tratamiento de varices
- Poliposis familiares
- Imágenes dudosas de radiología
- Trasplante intestinal

tos así como lo es la técnica a emplear⁽⁴⁾. Las indicaciones y contraindicaciones de unas y otras las vemos reflejadas en las tablas II, III y IV.

En el capítulo de endoscopia terapéutica merece la pena destacar algunas de ellas.

Esclerosis de varices esofágicas

Dos son los procedimientos habituales. La inyección de sustancias esclerosantes peri o intravaricosas que provocan una fibrosis e impiden la salida de sangre por el vaso. La inyección ha de efectuarse por debajo del punto sangrante con la dificultad añadida de una escasa visión.

La otra técnica consiste en la ligaduras con bandas elásticas. Ambas técnicas consiguen controlar la hemorragia en más del 80% de los casos⁽⁵⁾.

Gastrostomía endoscópica percutánea

Se trata de colocar una prótesis intragástrica desde la pared abdominal. Es una técnica que habitualmente es combinada con un cirujano o con un segundo gastroenterólogo ya que hay que actuar desde dentro de la cavidad gástrica y desde fuera a través de la pared abdominal.

En los últimos años se ha observado un incremento significativo en la solicitud de esta técnica ya que aumenta significativamente la calidad de vida de los pacientes tributarios de la misma. El ámbito de empleo es todo paciente con incapacidad para deglutir, con tracto intestinal funcionante, en el que la nutrición enteral por sonda nasogástrica se va a prolongar como mínimo durante 4-6 semanas. Las indicaciones para esta técnica las podemos observar en la tabla V.

Extracción de cuerpos extraños

Una circunstancia relativamente frecuente es la ingesta de todo tipo de objetos por inverosímil que parezca el poderlos tragar. Antes de proceder a la intervención endoscópica hay que tener muy en cuenta el riesgo potencial de su extracción, sobre todo en objetos punzantes o con aristas cortan-

TABLA III. Contraindicaciones de la videogastroscofia diagnóstica.**No está indicada**

- Reflujo no complicado
- Abdominalgia funcional
- Estenosis hipertrófica de píloro
- Enfermedades benignas curadas

Contraindicada

- Viscera perforada

TABLA V. Indicaciones para la gastrostomía endoscópica percutánea.**Enfermedades neurológicas**

- Accidente cerebro vascular
- Tumor cerebral
- Miopatías graves
- Traumatismo craneoencefálico grave
- Trastornos graves de la deglución

Disfagias mecánicas

- Lesiones en la cavidad oral
- Lesiones en faringe y/o laringe
- Lesiones en esófago

No cobertura de sus requerimientos nutricionales

- Grandes quemados
- Crohn grave
- Paraplejia
- Infección VIH
- Fibrosis quística de páncreas
- Cáncer

Miscelánea

- Fijación de vólvulo recidivante
- Drenaje intragástrico de una fístula biliar externa

tes, y elegir cuidadosamente el material a emplear para contrarrestar los peligros de su extracción. Otra circunstancia a tener en cuenta es la edad del paciente ya que influye directamente en el tamaño de las angulaciones sobre todo en duodeno. En la tabla VI se ofrecen unas directrices sobre la urgencia en la extracción de diversos objetos⁽⁶⁾.

VIDEOCOLONOSCOPIA

Mediante esta técnica se oferta un gran abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas en el tracto digestivo bajo, correspondiente fundamentalmente al intestino grueso y distal del íleon.

Es la técnica de elección para visualizar lesiones mucosas del intestino grueso, lesiones sangrantes, neoformaciones, así como de algunas alteraciones del patrón estructural normal del referido segmento intestinal (estenosis, divertículos, fístulas, duplicaciones).

TABLA IV. Indicaciones y contraindicaciones de la videogastroscofia terapéutica.**Indicaciones**

- Extracción de pólipos
- Tratamiento de varices esofágicas
- Dilataciones
- Gastrostomías endoscópicas
- Tratamiento de hemorragias persistentes
- Cuerpos extraños

Contraindicaciones

- Viscera perforada
- Tratamiento profiláctico de varices esofágicas.

TABLA VI. Conducta para la extracción de cuerpos extraños ingeridos.

Tipo	Localización	Tiempo de extracción
Moneda	Esófago superior	4-6 horas
Moneda	Esófago medio	12 horas
Moneda	Estómago	3-4 semanas
Comida impactada	Esófago obstruido	Urgente
Comida impactada	Esófago no obstruido	8 horas
Objeto punzante	Esófago	4-6 horas
Objeto punzante	Estómago	4-6 horas
Pila de botón	Esófago	Urgente
Pila de botón	Estómago	Si > 20 mm=48 h

Las técnicas fibroendoscópicas tienen la ventaja sobre otras técnicas de imagen de permitir a través del canal de trabajo la obtención de biopsias de diferentes zonas del segmento explorado. Además podemos ser terapeutas mediante la polipectomía, cauterización de lesiones sangrantes, extracción de cuerpos extraños y un largo etc.

Preparación del enfermo

Una vez que se sienta la indicación de videofibrocolonoscopia, debemos asegurarnos de que no padece ninguna enfermedad de base que pueda comprometer una sedación endovenosa profunda el día de la exploración y una entrevista previa con el anestesiista será necesaria.

Unas pruebas de coagulación nos permitirán la toma de biopsias si son necesarias, o la instrumentalización en caso de endoscopia terapéutica.

En los casos en los que haya alguna enfermedad cardíaca de base se deberá efectuar profilaxis antibiótica previa.

Los dos días anteriores a la prueba se recomienda someter al paciente a una dieta pobre en residuos y fundamentalmente líquida.

Teniendo en cuenta que, previamente, el paciente ha de permanecer durante 6 horas en ayunas, la pauta de limpieza intestinal se iniciará adecuándose al horario de la fibroscopia.

TABLA VII. Indicaciones de la videofibrocolonoscopia.

- Hemorragia activa rectal
- Sangre oculta en heces
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Anemia sin otra causa conocida
- Alteraciones del hábito intestinal
- Poliposis colónica: polipectomía
- Colonoscopia intraoperatoria
- Patología ano-rectal

Excepto en casos de colitis ulcerosa grave o diarrea profusa, se puede iniciar con la toma de un senósido de acción más enérgica en dosis única, seguida de una pauta de lavado intestinal con una solución evacuante con polietilenglycol durante 3-4 horas a dosis desde 45 ml/kg/ hora para pesos <25 kgr, hasta 25 ml/kg/ hora para pesos > a 45 kgr, sin superar el litro /hora en ningún caso.

Se mantiene hasta que el contenido intestinal aparece limpio, permaneciendo a continuación el paciente en ayunas. En casos de pacientes muy pequeños en los que el periodo de ayunas junto con el de limpieza resulta elevado, se puede complementar con una perfusión de mantenimiento que aprovechará posteriormente el anestésista para la inducción anestésica⁽⁷⁾.

Las pautas anestésicas de sedación profunda son diversas según las preferencias del anestésista y de los diferentes hospitales, pudiéndose en muchos casos realizarse en respiración espontánea, aunque la existencia de un carro de anestesia en la sala de endoscopias debería ser una táctica habitual, para su uso en determinados pacientes con patología añadida.

La enfermería es pieza clave en todo el proceso desde antes a después del mismo. Las actividades que deben llevar a cabo se expresan en la tabla I.

Técnica

El uso de la sedación se ha extendido ya que la diferente morfología del sigma puede obligarnos a dolorosos estiramientos del meso, para rectificar los bucles del intestino. Por otra parte, la insuflación aumenta las molestias del paciente. El inconveniente de la sedación consiste en que la ausencia de dolor exige una mayor experiencia por parte del explorador y la prudencia de no avanzar jamás sin imagen, ya que el riesgo de perforación es mayor si no se tienen en cuenta estas premisas. La postura, a gusto del explorador, puede ser en posición ginecológica o en decúbito lateral izquierdo^(8,9).

Tras la inserción del colonoscopio en recto, sujetando el fibroscopio con la mano izquierda o dejándolo en manos del ayudante, imprimiendo giros alrededor de su eje y con la mano derecha dirigiendo la punta desde el cabezal, vamos progresando en sentido caudal, venciendo los diversos ángulos que nos salen al paso.

Una vez vencido el sigma la siguiente dificultad la constituye el ángulo esplénico del colon que nos da paso al colon transversal, distinguible por sus características haustras de forma triangular. El ángulo hepático deja traslucir una colo-

TABLA VIII. Contraindicaciones de la videocolonoscopia.

Absolutas

- Peritonitis
- Perforación intestinal
- Colitis fulminante
- Tromboembolismo pulmonar reciente

Relativas

- Pacientes con ascitis
- Pacientes sometidos a diálisis peritoneal
- Sangrado masivo
- Estado cardiopulmonar inestable
- Cirugía intestinal reciente

ración azulada violácea que corresponde al hígado y sirve para situarnos durante la progresión al ciego donde distinguiremos la válvula ileocecal generalmente en la cresta de un pliegue que permite al vencerla apreciar el íleon terminal⁽¹⁰⁾

La insuflación que vamos realizando desde que el aparato atraviesa el canal anal y las sucesivas rectificaciones del tracto intestinal con retiradas cortas y enérgicas para recuperar longitud útil del fibroscopio, nos han de permitir llegar a completar la exploración en el 90 % de los casos.

Indicaciones

En términos generales podrían agruparse en aquellos procesos nosológicos con repercusión en la mucosa del intestino grueso y en la comprobación de imágenes dudosas obtenidas por otros procedimientos diagnósticos como ecografía, radiología, resonancia magnética, TAC, etc.

Las indicaciones concretas así como las contraindicaciones se expresan en las tablas VII y VIII.

Además de la visión de las posibles lesiones o patologías, la técnica nos permite la obtención de muestras biopsicas para su posterior estudio histológico lo que añade una mayor capacidad diagnóstica a la técnica, al validar los diferentes estadios de la enfermedad.

Por otra parte, hay una serie de técnicas intervencionistas, como la polipectomía, el tratamiento de lesiones sangrantes, uso del laser, etc., que hacen que ésta sea una exploración resolutive en una gran parte de las patologías que afectan al intestino grueso e íleon terminal.

Sin duda la más usada a este nivel es la polipectomía endoscópica.

Polipectomía

Al ser una técnica que combina habilidad en la técnica y el uso de asas de diatermia se necesita una notable experiencia en endoscopia⁽⁴⁾.

Mediante un asa de diatermia introducida a través del canal instrumental del fibroscopio se laza el pedículo de la formación polipoide por su tercio más próximo al pólipo, para evitar perforaciones. Al cerrar el asa se ejerce una presión suficiente sin ser excesiva para no cortarlo con



FIGURA 1.
Membrana
prepilórica.

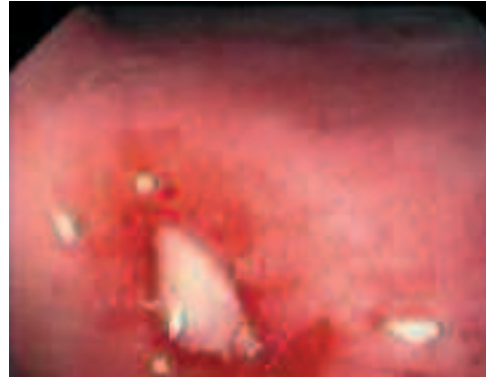


FIGURA 2.
Úlcus antral.



FIGURA 3.
Angioma
gástrico.

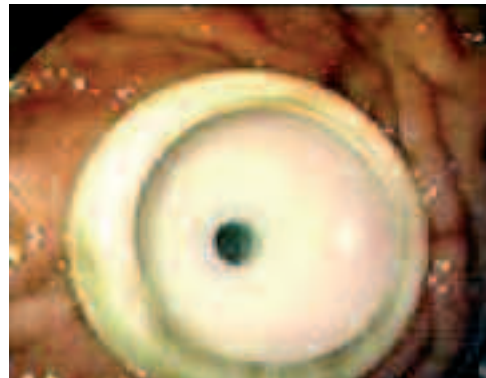


FIGURA 4.
Gastrostomía
endoscópica
percutánea.

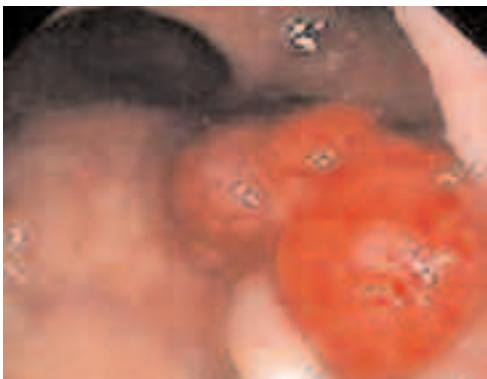


FIGURA 5.
Pólipo rectal.

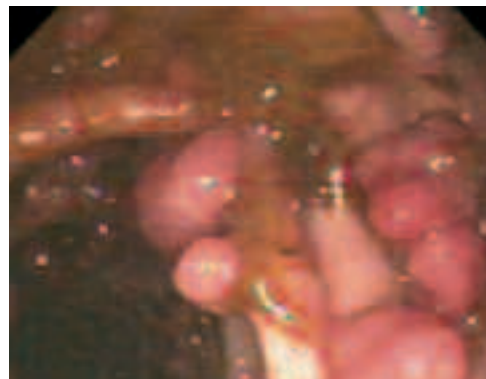


FIGURA 6.
Poliposis cólica
familiar

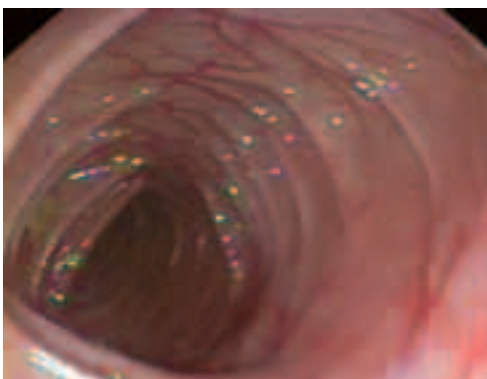


FIGURA 7.
Colon
transverso.

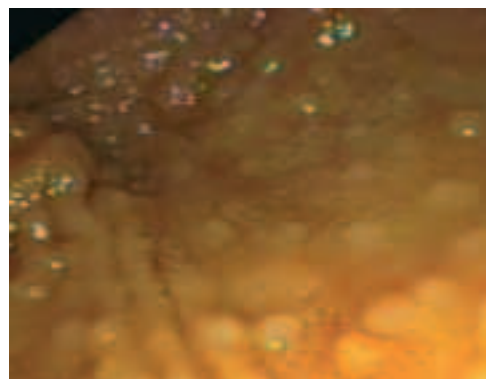


FIGURA 8.
Ileitis folicular.

el fino hilo de acero del asa y se conecta la fuente de coagulación con corrientes de coagulación y corte combinadas que producen un mejor efecto hemostático a la vez que seccionan el pedículo dejando libre el cuerpo del póli-

po para su rescate posterior para enviarlo a estudio histológico.

En las figuras 1 a 10 se muestran algunas imágenes de endoscopias altas y bajas.

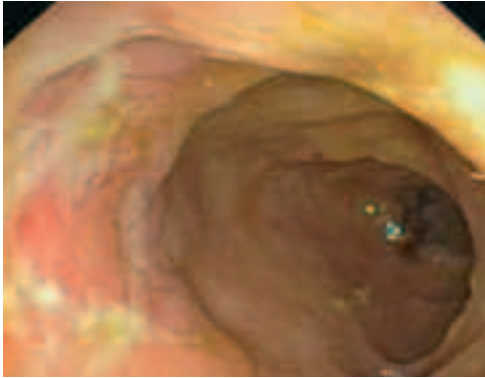


FIGURA 9.
Ileitis terminal
(E de Crohn).

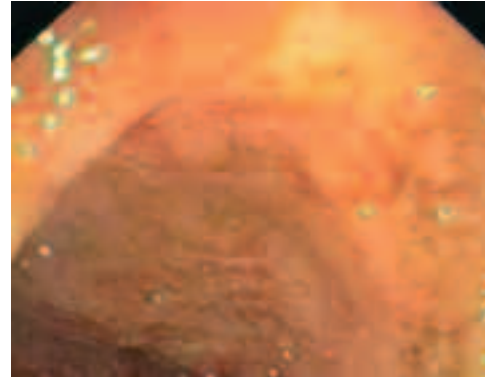


FIGURA 10.
Colitis ulcerosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejedo Grafia V. Técnica fibroendoscópica digestiva del adulto y el niño. Aparatos, fotografía, organización. Deposito legal O.-1985-1980. International Standard Book Number: 84-300-3091-3.
2. Beltrán S, Varea V, Vilar P. La esofagoscopia. En: La fibroendoscopia en Patología Digestiva Infantil. Barcelona: Editorial Jims; 1980. p. 59-119.
3. Pollina JE, Ibarz JA, Martínez-Pardo NG, Bravo MR, Villacampa RE. Pediatric endoscopy: state of the art. *Cir Pediatr.* 2007 Jan; 20(1): 29-32.
4. Cordeiro-Ferreira G, Martín de Carpi J, Alfonso I. Exploraciones Gastroenterológicas. En: Cruz M Tratado de Pediatría 9ª edición. Madrid: Ergon editores; 2006. p.1051-53.
5. Argüelles Martín F, Quero Acosta L, Argüelles Arias F. Hemorragia digestiva alta. En: Urgencias gastrointestinales en el niño. Prous Science, SA; 2000. p.84.
6. Argüelles Martín F, Argüelles Arias F. Cuerpos extraños en el tracto digestivo. En: Urgencias gastrointestinales en el niño. Prous Science, SA; 2000. p. 48.
7. Shaoul R, Haloon L. An assessment of bisacodyl-based bowel preparation for colonoscopy in children. *J gastroenterol.* 2007; 42(1): 26-8.
8. Abreu L. Capítulo 30 Rectosigmoidoscopia flexible y colonoscopia. Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones. En: Aspectos Técnicos. Gastroenterología: Endoscopia diagnóstica y terapéutica. Madrid: Editorial Medica Panamericana, SA; 2007.
9. Rex DK, Chen SC, Overhiser AJ. Colonoscopy technique in consecutive patients referred for prior incomplete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(7): 879-83.
10. Iacomo G, Ravelli A, Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(3): 361-6.

Cápsula endoscópica en pediatría

F. Argüelles Martín, F. Argüelles Arias, A. Caunedo, JM. Herrerías Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

La endoscopia en pediatría ha progresado en los últimos años. La aparición en el mercado de endoscopios de calibre más pequeño ha permitido su uso de forma rutinaria en niños.

Hasta ahora sólo se disponía de dos técnicas endoscópicas para estudiar la mucosa del intestino delgado: la intubación ileal durante la colonoscopia y la realización de una enteroscopia. La intubación ileocecal no es fácil ya que depende de la edad del niño y de la experiencia del endoscopista⁽¹⁾. La enteroscopia por pulsión es una técnica laboriosa utilizada por los endoscopistas en adultos para la visualización de la mucosa intestinal, pero no existen enteroscopios diseñados para la edad pediátrica por lo que la aplicación de esta técnica está muy restringida niños.

El avance en la vídeo-telemetría electrónica ha permitido el desarrollo de la cápsula endoscópica como aplicación novedosa en el campo de la gastroenterología. La finalidad de esta nueva técnica es la visualización de las áreas del tubo digestivo no accesibles a los procedimientos endoscópicos habituales: panendoscopia oral y colonoscopia de cómo es el intestino delgado. **La capsuloendoscopia no es una técnica competitiva con la endoscopia tradicional, sino complementaria.** Por ello la cápsula endoscópica (CE) tiene gran utilidad para el estudio de las enfermedades de este tramo del tracto digestivo y ha supuesto un avance importante en la gastroenterología⁽²⁾. No es una técnica invasiva, requiere poca preparación y es poco molesta lo que le añade ventajas y además es posible utilizarla en niños, incluso menores de 10 años⁽³⁾. Como sucede con la endoscopia convencional, las indicaciones y la técnica de esta exploración son algo diferentes en niños⁽⁴⁾. En adultos la indicación principal es la hemorragia intestinal oculta u oscura⁽⁵⁾ y, aunque esto es frecuente en niños, quizás no es la indicación más habitual.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La cápsula (M2A, Given Imaging, Ltd Yoknean, Israel) es un dispositivo que lleva en su interior una microcámara a color, una fuente de luz blanca, constituida por cuatro LEDs, lentes de distancia focal corta, una antena y un transmisor de radiofrecuencia (Fig. 1). El sistema completo consta además de un videograbador que recibe la señal de la cápsula y que el paciente^o porta en forma de cinturón (Fig. 2) duran-

te la exploración. Es necesario también un ordenador externo con el *software* correspondiente para procesar la información obtenida y visualizarla para su interpretación y elaboración del informe. Actualmente existe la posibilidad de seguir en tiempo real el recorrido de la cápsula y la visualización de las imágenes que va obteniendo.

Existen varios tipos de cápsula:

Pillcan SB, previamente denominada M2A, cuyas dimensiones son 26,4 mm de longitud y 11 mm de diámetro cm, y pesa 3,7 gramos. Recoge 2 imágenes por segundo. Está fabricada con material biocompatible y resistente a los jugos digestivos.

- **Patency.** No recoge imágenes, pero tiene el mismo tamaño y forma que la cápsula estándar y se utiliza si existe la sospecha de una estenosis en el tracto gastrointestinal que pudiera dificultar el paso de la cápsula de exploración. Si esta cápsula, Patency, queda retenida se degrada en el interior del intestino y se elimina incompleta lo que permite confirmar la sospecha de obstáculo para el tránsito.
- **Pillcan ESO.** Es específica para explorar el esófago. Lleva una microcámara en cada extremo y toma 14 imágenes por segundo. En la actualidad se dispone de otro mode-



FIGURA 1.
Cápsula.



FIGURA 2.
Cinturón donde se aloja el dispositivo de memoria.

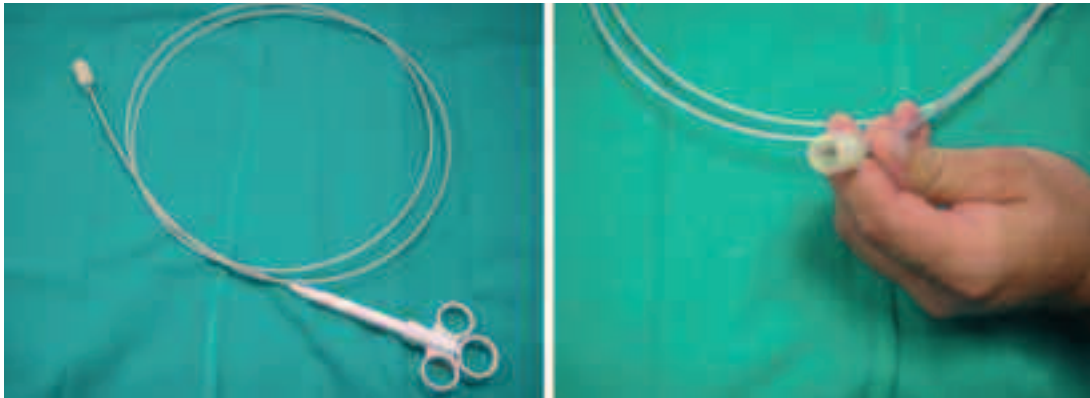


FIGURA 3. Dispositivo para introducir la cápsula en duodeno.

lo para explorar el colon (PillCam COLON, y está en fase muy avanzada de desarrollo una especialmente diseñada para explorar la cavidad gástrica.

No hay cápsulas especialmente preparadas para niños pero sí se dispone de accesorios, como cinturón y electrodos, con tamaño adecuado a la edad pediátrica.

Olympus Corporation ha creado una cápsula similar (*Endo-Capsule system*) que incorpora 6 fuentes de luz blanca.

La cápsula se da al paciente para deglutirla con un poco de agua y en niños pequeños que no colaboran se utiliza un endoscopio y un dispositivo que lleva en su extremo distal una cazoleta para alojar la cápsula. Es introducida por el canal de trabajo del endoscopio y, una vez pasado el píloro, se suelta en el duodeno la cápsula (Fig. 3).

El problema principal en esta edad es la deglución de la cápsula. Los niños mayores de 10 años no tienen dificultad para su ingestión. No obstante, hemos encontrado problemas en niños más pequeños de esta edad. En estos casos damos un caramelo al niño con un tamaño similar a la cápsula. Si el niño puede tragarlo damos la cápsula⁽⁶⁾. En caso de que no sea capaz de deglutir la cápsula debe ser administrada mediante endoscopia y bajo anestesia general. Antiguamente se utilizaban distintos instrumentos para introducirla, como asas de polipectomía o cestas de Dormia. Recientemente utilizamos el dispositivo mostrado en la figura 3.

El paciente no requiere más preparación que ayuno de 6-7 horas. Después de ingerir la cápsula puede tomar líquidos a las 4 horas de iniciar la exploración y, a partir de las 6 horas, dieta blanda. A las 8 horas debe entregar el dispositivo de memoria colocado en el cinturón para que la información recogida pueda ser visualizada y valorada. La cápsula, una vez eliminada por las heces, no es reutilizable.

Indicaciones de la CE en niños⁽⁴⁾

No hay muchos estudios que valoren el uso y la eficacia de la CE, en niños. Tampoco existe un consenso para concluir cuáles son las indicaciones en la edad pediátrica. De acuerdo con nuestra experiencia y tras revisar la literatura consideramos que la indicación más habitual en niños es la sospecha de enfermedad de Crohn del intestino delgado, seguida de la hemorragia gastrointestinal de origen no aclarado. Las otras menos frecuentes son: poliposis intestinales, la enfermedad celíaca o el dolor abdominal (Tabla I).

TABLA I. Indicaciones de la cápsula en niños.

Enfermedad de Crohn del intestino delgado: diagnóstico inicial y estudio de extensión

Hemorragia intestinal oculta u oscura

- Malabsorción
 - Enfermedad celíaca
 - Enteropatías alérgicas/eosinofílicas
- Linfagiectasia intestinal

Pólipos de intestino delgado

- Síndromes de poliposis familiares y otros

Tumores del intestino delgado

- Linfomas, leiomiomas, tumores carcinoides y otros tumores

Enteropatía inducida por fármacos

Púrpura de Schönlein-Henoch

Dolor abdominal crónico

Enfermedad de Crohn de intestino delgado

La prevalencia de la enfermedad de Crohn es considerable en niños, no sólo con afectación colónica sino con afectación intestinal. En muchos casos, no obstante, es difícil realizar un diagnóstico de la misma mediante los métodos tradicionales, bien porque se trata de una enfermedad leve, al inicio con poca semiología digestiva, o porque la afectación es únicamente de intestino delgado⁽⁷⁾. Pacientes con yeyunoileítis suelen tener más complicaciones, incluyendo fistulización y estenosis intestinal⁽⁸⁾.

Nuestro grupo realizó un estudio para valorar el uso de la cápsula en niños con sospecha de EC⁽⁹⁾. La cápsula fue usada en 12 pacientes (cuatro niñas, ocho niños; edad, 12-16; peso, 43-87 kg). Todos los pacientes tenían gastroscopia, colonoscopia y tránsito intestinal que resultaron normales. Ileoscopia fue posible en el 50 % de los pacientes, y la mucosa ileal y las biopsias fueron normales en todos los casos. La cápsula identificó lesiones sugestivas de enfermedad de Crohn en siete de 12 (58,3 %), localizándose la mayoría de estas lesiones a nivel del íleon. Este estudio demuestra que la cápsula es una herramienta diagnóstica segura y valiosa en pacientes con sospecha de la enfermedad de Crohn, no confirmada por las técnicas habituales y tam-

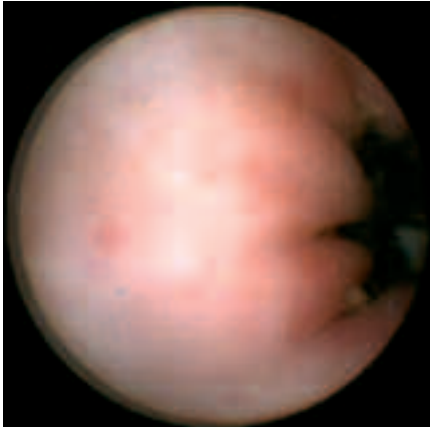


FIGURA 4. Mucosa gástrica normal.

bién pueden ser útiles para valorar la extensión en un paciente con EC conocida.

Hemorragia gastrointestinal oculta u oscura

La cápsula es considerada como una herramienta diagnóstica de elección, en pacientes con hemorragia digestiva oculta. En niños, la cápsula usada en esta indicación es tan útil como en adultos^(10,11). La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis que afecta a niños principalmente, y produce hemorragia gastrointestinal en aproximadamente un 50% de casos. Los síntomas característicos incluyen púrpura de las extremidades inferiores, dolor abdominal, hematuria y artralgias. Se ha publicado un caso de evolución anormal de este tipo de púrpura con sangrado digestivo en el que la cápsula mostraba lesiones a nivel intestinal, aportando el diagnóstico de la hemorragia⁽¹²⁾.

Dos casos de niños muy pequeños han sido publicados, usando la cápsula para demostrar la causa de su anemia. El niño más pequeño en el que se ha utilizado la cápsula es una niña de 2 años y medio en la que se observó un hemangioma intestinal⁽¹³⁾. En un niño de 3 años que había sido enviado al hospital debido a anemia grave la cápsula mostró un pólipo pequeño en el intestino delgado⁽¹⁴⁾.

Nuestro grupo ha estudiado a un paciente que presentaba sangrado intestinal con lesiones vasculares múltiples en piel y anemia grave, en el que la endoscopia oral y la colonoscopia no aportaron ninguna información útil. La cápsula puso de manifiesto lesiones tipo nevus a nivel intestinal, por lo que el diagnóstico emitido fue el de síndrome del nevus

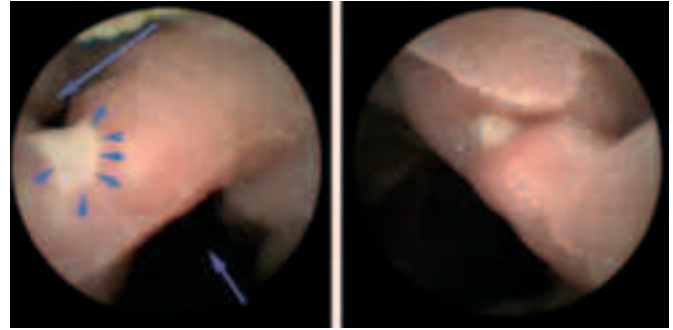


FIGURA 5. Visión de un divertículo de Meckel.

azul (Fig. 4). En otro paciente que presentaba una hemorragia digestiva baja y anemia grave se halló un divertículo de Meckel que fue extirpado con lo que se solucionó el problema (Figs. 5 y 6).

Síndromes de poliposis

El síndrome de Peutz Jeghers se caracteriza por pólipos gastrointestinales, pigmentación mucocutánea y riesgo alto de neoplasia en múltiples órganos. En la edad pediátrica, el riesgo de neoplasia no es tan alto como en los adultos aunque el impacto clínico está más relacionado con las complicaciones asociadas a los propios pólipos intestinales. La vigilancia clínica se recomienda ya en niños mayores de 10 años, sin embargo, lesiones relevantes podrían ocurrir antes de esa edad. 5 casos de poliposis en niños menores de 10 años han sido publicados, enfatizando la necesidad de pautas específicas en niños pequeños⁽¹⁵⁾.

Dolor abdominal crónico

El dolor abdominal de larga evolución es uno de los motivos de consulta más frecuente en niños, ocurriendo en un 9 a 15 % de pacientes en edad pediátrica⁽¹⁶⁾. La etiología de esta entidad no está clara. Aunque en la mayoría de los casos ninguna causa orgánica es encontrada, con las técnicas que usamos en la actualidad no es extraño que en algunos pacientes sea detectado un proceso orgánico. El temor a que pueda quedar sin diagnosticar la causa hace que se prodiguen las pruebas complementarias y actualmente se pueden hallar en la bibliografía estudios relacionados con la utilización de la cápsula en el diagnóstico de esta patología

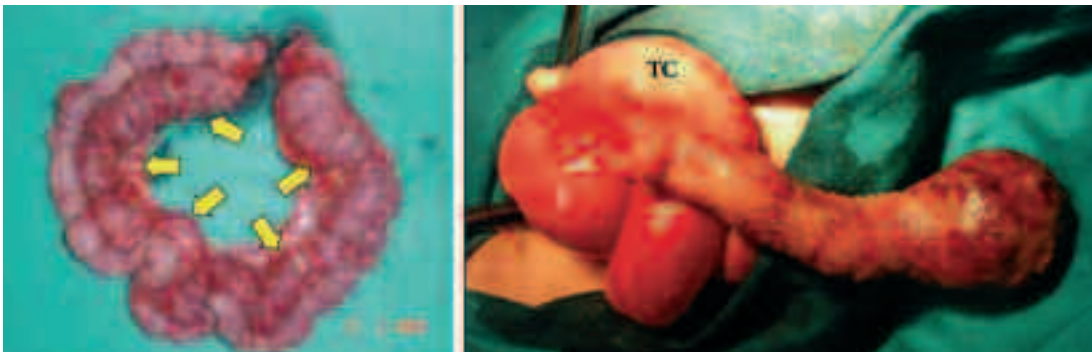
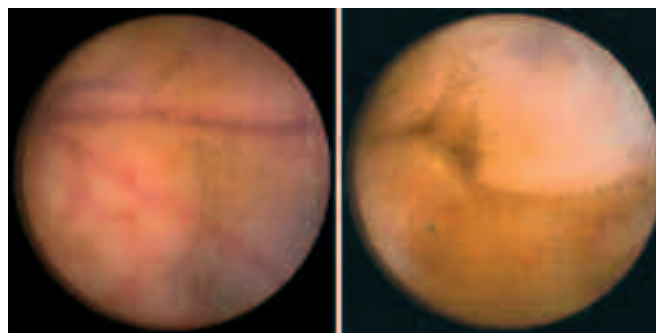


FIGURA 6. Divertículo de Meckel extirpado.



FIGURA 7.
Mucosa yeyunal sin alteraciones.



FIGURAS 8 y 9. Mucosa ileal sin lesiones.

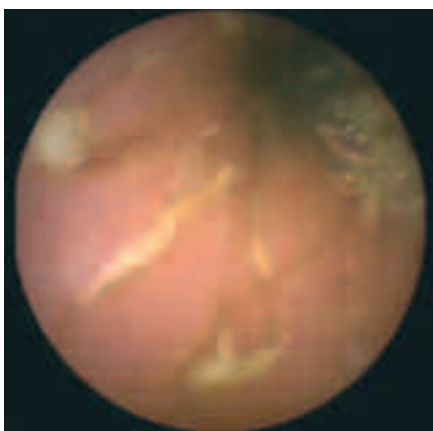
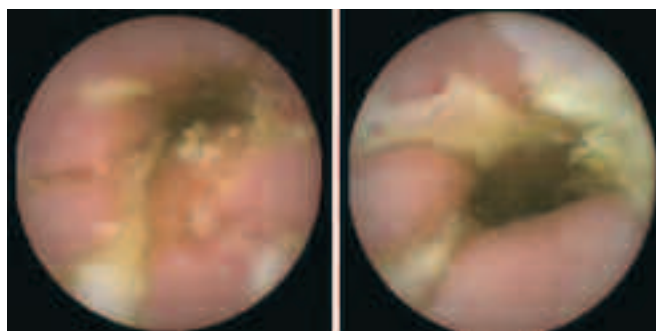


FIGURA 10.
Ulceras superficiales múltiples recubiertas de fibrina en íleon compatibles con enfermedad de Crohn.



FIGURAS 11 y 12. Múltiples ulceraciones profundas en yeyuno e íleon compatibles con enfermedad de Crohn.

Algunos trabajos han estudiado la utilidad de la cápsula en pacientes adultos con dolor abdominal recurrente y llegan a conclusiones diferentes. Bardan et al.⁽¹⁷⁾ no encontraron beneficio en este tipo de pacientes mientras Fleischer et al.⁽¹⁸⁾ encontraron lesiones que podían explicar el dolor, aunque podían ser alcanzadas con un gastroscopio en casi el 65 % de los casos.

Nuestra experiencia en estudio de niños con dolor abdominal⁽¹⁹⁾ es la siguiente:

- Hemos utilizado la cápsula en 15 pacientes (9 niños y 6 niñas), con edades comprendidas entre 5 y 16 años, y dolor abdominal de más de 12 meses de evolución. Todos tenían hemograma, bioquímica y sedimento de orina normales. La serología de enfermedad celíaca fue negativa en todos los casos. La ecografía abdominal no detectó anomalías en ningún paciente. La infección por *Helicobacter pylori* fue descartada en todos los casos, usando pruebas de aliento o serología. La colonoscopia y la gastroscopia fueron normales en todos los pacientes. El tránsito intestinal fue informado como normal en todos los casos. En el 46,6 % de los pacientes estudiados (7/15) la cápsula observaba imágenes de hiperplasia folicular linfóide, principalmente localizadas en íleon. En una niña se observaron oxiuros. En nuestro estudio las imágenes más apreciadas en estos niños fueron los nódulos suges-

tivos de hiperplasia folicular linfóide en el íleon y en un caso imágenes de invaginación ileo-íleal de significado no bien aclarado.

Otras indicaciones

La enfermedad celíaca es otra enfermedad de intestino delgado que afecta a niños típicamente. Sin embargo algunos estudios han sido publicados pero en la edad adulta⁽²⁰⁾. La indicación es el estudio de pacientes con la enfermedad celíaca que no tienen respuesta a la dieta.

Otras alteraciones del tracto digestivo que pueden beneficiarse del estudio mediante cápsula endoscópica son la afectación gastrointestinal por fármacos como antiinflamatorios no esteroides, tumores gastrointestinales, enteropatía pierde-proteínas, sospecha de divertículo de Meckel y se ha comunicado la detección de anomalías en intestino delgado mediante cápsula endoscópica en pacientes con pouchitis refractaria⁽¹⁰⁾.

En las figuras 7 a 15 se reproducen imágenes obtenidas con la cápsula endoscópica.

Conclusiones

La cápsula endoscópica en niños permite el diagnóstico de lesiones a nivel del intestino delgado, convirtiéndose en un método seguro y muy eficaz para este tipo de patologías.

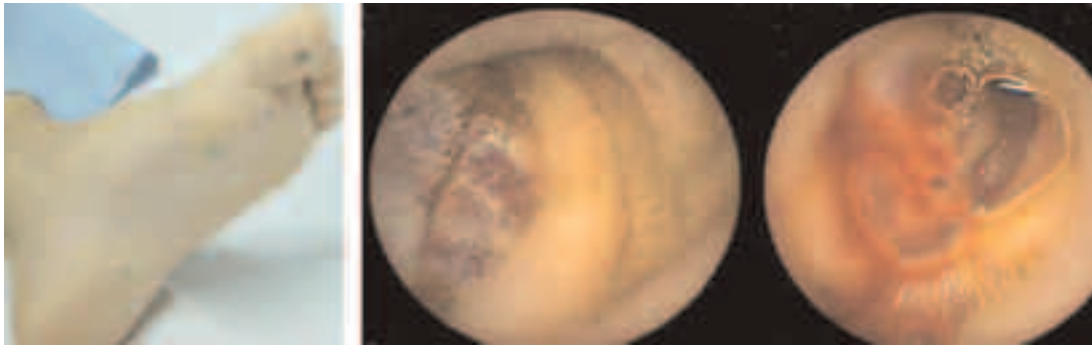
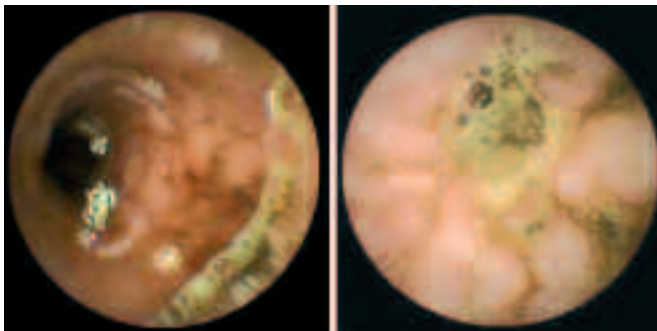


FIGURA 13. Lesiones intestinales vasculares tipo de nevus compatibles con síndrome de nevus azul.



FIGURAS 14 y 15. Mucosa granular en ileon compatible con hiperplasia linfoide ileal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomson M. Colonoscopy and enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11(4): 603-39.
2. Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, García-Montes JM, Gómez-Rodríguez BJ, Guerrero J, Herrerías JM Jr, Pellicer F, Herrerías JM. Usefulness of capsule endoscopy in patients with suspected small bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(1): 10-21.
3. Kavin H, Berman J, Martín TL, Feldman A, Forsey-Koukol K. Successful wireless capsule endoscopy for a 2.5-year-old child: obscure gastrointestinal bleeding from mixed, juvenile, capillary hemangioma-angiomas of the jejunum. *Pediatrics.* 2006; 117(2): 539-43.
4. Argüelles-Arias F, Argüelles-Martin F. Capsule endoscopy in Pediatrics. En: Herrerías JM, Mascarenhas-Saraiva M (ed). *Atlas of Capsule Endoscopy.* Sevilla: Sunlime; 2007. p.167-177.
5. Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(3): 264-70.
6. Barth BA, Donovan K, Fox VL. Endoscopic placement of the capsule endoscopy.
7. Argüelles Arias F, Argüelles Martín F, Caunedo Álvarez A, Rodríguez-Téllez M, Herrerías Gutiérrez JM. Utilidad de la cápsula endoscópica en gastroenterología pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59(6): 586-9.
8. Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A, Sena L, Baldassano R. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(7): 696-704.
9. Argüelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, Sánchez A, Rodríguez-Téllez M, Pellicer FJ, Argüelles-Martín F, Herrerías JM. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy.* 2004; 10: 869-73.
10. Matary WE. Wireless capsule endoscopy: indications, limitations and future changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 4-12
11. Elliott EJ, Cameron D, Davidson G. Capsule endoscopy: a new technology for investigating obscure gastrointestinal bleeding. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42(5): 244-7.
12. Preud'homme DL, Michail S, Hodges C, Milliken T, Mezoff AG. Use of Wireless Capsule Endoscopy in the Management of Severe Henoch-Schonlein Purpura. *Pediatrics.* 2006; 118: 904-06.
13. Kavin H, Berman J, Martín TL, Feldman A, Forsey-Koukol K. Successful wireless capsule endoscopy for a 2.5-year-old child: obscure gastrointestinal bleeding from mixed, juvenile, capillary hemangioma-angiomas of the jejunum. *Pediatrics.* 2006; 117(2): 539-43.
14. Aabakken L, Scholz T, Ostensen AB, Emblem R, Jermstad T. Capsule endoscopy is feasible in small children. *Endoscopy.* 2003; 35(9): 798.
15. Lopes AI, Goncalves J, Palha AM, Furtado F, Marqués A. Peutz-Jeghers syndrome: variability of gastrointestinal expression at pediatric age. *Acta Med Port.* 2004; 17(6): 445-50.
16. Croffie JM, Fitzgerald JF, Chong SK. Recurrent abdominal pain in children—a retrospective study of outcome in a group referred to a paediatric gastroenterology practice. *Clin Pediatr (Phila).* 2000; 39: 267.
17. Bardan E, Nadler M, Chowders Y, Fidler H, Bar-Meir. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy.* 2003; 35(8): 688-9.
18. Fleischer DE, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI. Video capsule endoscopy (VCE) is useful in the evaluation of unexplained abdominal pain (AP). *Gastroenterology.* 2003; 124: A 245.
19. Argüelles-Arias F, Argüelles Martín F, Caunedo Álvarez A, Sánchez Yagüe A, Romero Vázquez J, García Montes MJ, et al. ¿Es útil la cápsula endoscópica en niños con dolor abdominal crónico? *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(4): 385-9.
20. Green PH, Rubin M. Capsule endoscopy in celiac disease: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006; 16(2): 307-16.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

B. Espín Jaime, F. Argüelles Arias, F. Argüelles Martín

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica mixta endoscópica-radiológica. Descrita por primera vez en 1968 por médicos alemanes y japoneses⁽¹⁾, se ha convertido con el tiempo en una herramienta esencial en la evaluación de los sistemas pancreático y biliar. En el campo de la pediatría, la primera vez que se efectúa es en 1976, en el estudio de un niño de 3 meses y medio con colestasis⁽²⁾.

Su objetivo inicial era obtener datos diagnósticos de la patología biliar y la pancreática mediante el relleno de sus conductos con un material de contraste inyectado retrógradamente desde la papila de Vater. Actualmente la CPRE ofrece un abanico más amplio de posibilidades diagnósticas que incluye la toma de muestras para biopsia y citología de lesiones mucosas, el aspirado de bilis para estudios bioquímico y bacteriológico, el aspirado de jugos pancreático, basal y tras estímulo, y la realización de una manometría del esfínter de Oddi.

Ante el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas radiológicas menos invasivas tales como la ecografía, la tomografía axial computarizada y, especialmente, la colangio-resonancia magnética; la importancia de la CPRE diagnóstica ha disminuido de forma considerable, quedando relegada a un segundo plano (casos de difícil diagnóstico o bien cuando es necesario obtener muestras o fluidos). Todo lo contrario ha sucedido con las técnicas terapéuticas efectuadas mediante CPRE. La menor morbimortalidad de las mismas frente a la cirugía ha permitido su desarrollo de manera considerable y, de hecho, en la actualidad, la CPRE se ha convertido en una herramienta que posibilita la realización de tratamientos paliativos y curativos de diversas patologías tanto biliares como pancreáticas⁽³⁾.

Aunque existe gran experiencia en adultos, sólo en la última década se reconoce como una técnica útil en pediatría⁽⁴⁾. Su empleo en niños se ha visto limitado por varias razones:

- Baja incidencia, en comparación con la edad adulta, de enfermedades pancreáticas y biliares en la edad pediátrica.
- Falta de experiencia entre los gastroenterólogos endoscopistas pediátricos y recelo por parte de los endoscopistas de adultos para estudiar a niños pequeños.

- La impresión de que la CPRE es técnicamente más difícil de realizar en el niño y la existencia de un limitado arsenal instrumental adecuado a la edad.
- Falta de datos acerca de indicaciones, seguridad, complicaciones y guías de la CPRE en niños.

Ha sido en la última década cuando el desarrollo de la endoscopia pediátrica (tanto en el terreno de formación de especialistas, como en el perfeccionamiento de duodenoscopios de pequeño diámetro) ha permitido que la CPRE pediátrica haya experimentado un notable avance.

INDICACIONES

Sus indicaciones han ido variando con los años. Inicialmente realizada con propósitos diagnósticos fundamentalmente, en la actualidad se estima que sólo en un tercio de las exploraciones no se efectúan maniobras terapéuticas^(5,6).

La indicación para una CPRE puramente diagnóstica debe ser meditada con mucho cuidado, considerando las posibles complicaciones que puede originar (especialmente el riesgo de pancreatitis que presenta) y la rentabilidad diagnóstica de las técnicas radiológicas no invasivas.

En pediatría, las indicaciones son, la mayoría, semejantes a las establecidas para la población adulta, con una mayor incidencia de las causas congénitas y traumáticas frente a las neoplásicas. La mayoría de las maniobras terapéuticas endoscópicas usadas en adultos se han realizado en niños, aunque la experiencia sigue siendo escasa e insuficiente para sacar conclusiones.

Indicaciones biliares de la CPRE (Tabla I)

La indicación más frecuente es la patología biliar, especialmente en niños mayores de 1 año, es el estudio de una ictericia con datos de obstrucción, acompañándose habitualmente la CPRE de alguna maniobra terapéutica encaminada a la resolución de la causa que provoca la misma (extracción de los cálculos, inserción de tubos de pequeña longitud, *stent* o prótesis a través de lesiones obstructivas, colocación de un drenaje biliar)⁽⁷⁾ (Figs. 1 y 2).

Mención especial merece su aplicación en el estudio de la colestasis neonatal donde continúa siendo una técnica muy discutida. Su potencial valor radica en la determinación de las causas estructurales tales como la atresia de vías biliares,

TABLA I. Indicaciones biliares de la CPRE.**Indicaciones biliares de la CPRE**

- Pacientes con ictericia obstructiva.
- Estudio de la colestasis neonatal.
- Atresia biliar.
- Quiste del colédoco.
- Coledocolitiasis.
- Obstrucción biliar secundaria a infección por parásitos.
- Quiste hidatídico abierto a vía biliar.
- Dilatación de los conductos biliares intrahepáticos.
- Estenosis de la vía biliar.
- Colangitis esclerosantes primaria y secundaria.
- Complicaciones de la vía biliar (obstrucción, fugas) tras el trasplante hepático y cirugía biliar.
- Evaluación pre y postoperatoria en colecistectomía.
- Seguimiento de pacientes ya tratados previamente por endoscopia: esfinterotomías por coledocolitiasis, prótesis...
- Pacientes sin ictericia pero con síntomas y signos que sugieran una enfermedad de los conductos biliares, o del esfínter de Oddi.
- Manometría del esfínter de Oddi.

Indicaciones biliares de la CPRE terapéutica

- Esfínterotomía.
- Dilatación con balón.
- Extracción de cálculos.
- Colocación de prótesis y stent.
- Drenaje nasobiliar en colangitis.

los quistes de colédoco, la colangitis esclerosante neonatal y la estenosis congénita del conducto biliar⁽⁸⁾.

En el diagnóstico de la atresia de vías biliares no se considera como una técnica a emplear de forma sistemática y sólo en aquellos casos en los que persistan dudas tras la realización de gammagrafía, resonancia y biopsia hepática podrían indicarse su realización, describiéndose una tasa de error en el diagnóstico de sólo un 1,3%⁽⁹⁻¹¹⁾. Se consideran hallazgos endoscópicos sugestivos de atresia biliar la ausencia de bilis en el duodeno, la ausencia completa de contraste en el conducto biliar con relleno del pancreático y el relleno parcial del conducto biliar⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de los quistes de colédoco suele efectuarse mediante ecografía, y el tratamiento de elección sigue siendo el quirúrgico. La CPRE en ocasiones puede ayu-

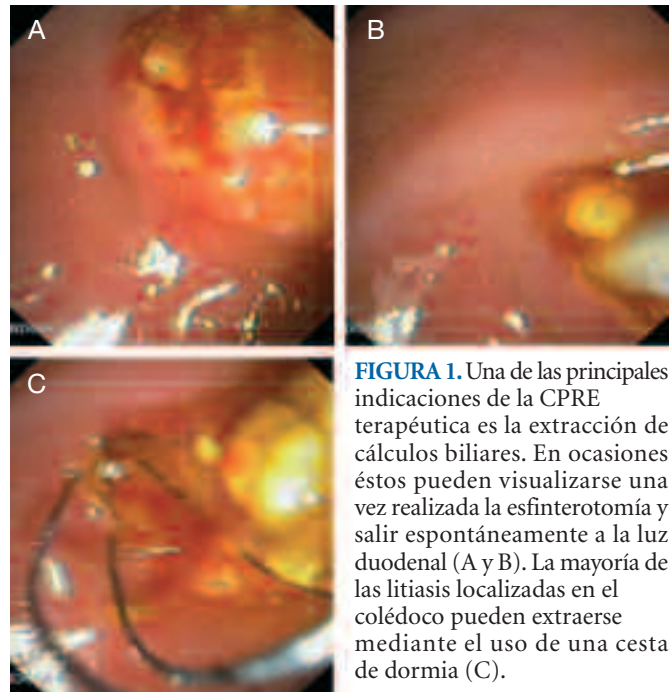


FIGURA 1. Una de las principales indicaciones de la CPRE terapéutica es la extracción de cálculos biliares. En ocasiones éstos pueden visualizarse una vez realizada la esfínterotomía y salir espontáneamente a la luz duodenal (A y B). La mayoría de las litiasis localizadas en el colédoco pueden extraerse mediante el uso de una cesta de dormia (C).

dar a la planificación de dicho tratamiento y facilitar el abordaje, consiguiendo una descompresión previa del árbol biliar mediante dilataciones con balón y la colocación de *stent*⁽¹²⁾.

La manometría del esfínter de Oddi es un método de estudio complementario dependiente de la CPRE y el único que permite estudiar directamente, de forma cuantitativa, la actividad motora del mismo. Se consideran valores normales los establecidos en adultos al no haber controles de niños sanos, estableciéndose como alterada una presión basal mayor de 35 mmHg. Existen pocos datos publicados sobre esta técnica en pediatría, por lo que no hay recomendaciones sobre su aplicación clínica o rentabilidad en niños^(8,13).

Las complicaciones del tracto biliar son comunes tras el trasplante hepático, apareciendo en el 13-38% de los casos según las distintas series. Incluyen fugas biliares, estenosis en las anastomosis, litiasis, bilomas y colangitis. Especialmente las estenosis se benefician de un tratamiento endoscópico con dilataciones mediante balón y prótesis no vasculares que con su fuerza expansiva aseguran la apertura de la zona estenótica⁽¹⁴⁾.



FIGURA 2. Diferentes momentos de la extracción de cálculos localizados en colédoco (A) mediante el uso de una cesta de dormia (B y C).

Indicaciones pancreáticas de la CPRE (Tabla II)

En líneas generales, dentro del campo de la patología pancreática en el niño, la CPRE puede ser útil para:

- *Identificar causas de pancreatitis recurrentes* o recidivantes, ya sean extrínsecas (por ejemplo, cálculos biliares) o intrínsecas (generalmente, por anomalías congénitas). De estas últimas, la que se identifica con mayor frecuencia es el páncreas *divisum* (presente en el 5-10% de la población), apreciándose mejoría en el 75% de los pacientes mediante la esfinterotomía de la papila *minor*, tanto en niños como en adultos^(13,15).
- Las pancreatitis recurrentes secundarias a la disfunción del esfínter también pueden aparecer en niños, aunque con menor frecuencia que en el adulto y, al contrario que en él, no suelen responder tan bien al tratamiento endoscópico (esfinterotomía), sobre todo debido a que la tasa de complicaciones tiende a ser mayor⁽¹³⁾.
- *Evaluar complicaciones de las pancreatitis*. En pacientes con pseudoquistes resulta de gran valor para definir la morfología del sistema ductal y establecer si el quiste es o no comunicante, lo que sucede en un 70% de los casos, y planificar su tratamiento. El drenaje endoscópico de los mismos se estima que va acompañado de una morbilidad del 20%, una mortalidad del 1-5% y un índice de recurrencia del 15%, por lo que se considera como uno de los tratamientos endoscópicos más peligrosos y en los que la experiencia en pediatría sigue siendo limitada^(8,10,13).
- *Tratamiento de obstrucciones del árbol pancreático*. La CPRE juega un papel importante en la evaluación y tratamiento de la pancreatitis crónica. Permite identificar hasta en un 40% de los casos lesiones que, mediante otras técnicas, pasan desapercibidas y nos ofrece un mapa completo de los conductos pancreáticos, con información sobre el calibre de los mismos, zonas estenóticas, presencia de cálculos.

Al igual que en la patología biliar, es posible la realización de una esfinterotomía, normalmente como paso preliminar antes de efectuar procedimientos terapéuticos tales como la extracción de cálculos localizados en la cabeza o cuerpo del páncreas y la colocación temporal de *stent*. En niños se desconocen las consecuencias que puede tener a largo plazo por lo que, siempre que sea posible, la dilatación con balón del esfínter de Oddi parece ser una técnica atractiva ya que se sabe que el esfínter recupera su función tras la misma, lo cual supone una ventaja⁽¹³⁾.

CONTRAINDICACIONES

En la actualidad permanecen como contraindicaciones absolutas de la CPRE:

- Inestabilidad hemodinámica y pulmonar.
 - Sospecha o certeza de perforación visceral.
 - Obstrucción del tubo digestivo y anomalías anatómicas que no permiten el paso del duodenoscopio.
- Se consideran contraindicaciones relativas:
- Coagulopatías: deben corregirse antes de efectuar la CPRE siempre que sea posible, especialmente si se piensa realizar una maniobra terapéutica. La medicación que pueda

TABLA II. Indicaciones pancreáticas de la CPRE.

Indicaciones pancreáticas de la CPRE

- Evaluación de pacientes con sospecha de pancreatitis crónica.
- Pancreatitis recidivante:
 - Anomalías congénitas en la unión pancreatobiliar
 - Anomalías pancreáticas congénitas: páncreas *divisum*, páncreas anular, pancreatocele.
 - Anomalías duodenales congénitas: duplicaciones y divertículos.
 - Fibrosis quística.
 - Hiperlipidemia. Hipercalcemia.
 - Infecciones por parásitos (*Ascaris*).
 - Disfunción del esfínter de Oddi.
 - Traumatismo.
 - Medicación.
- Pancreatitis agudas de causa biliar.
- Planificación de la cirugía pancreática.
- Sospecha clínica de neoplasia de páncreas o ampuloma, con negatividad de otros procedimientos diagnósticos.

Indicaciones pancreáticas de la CPRE terapéutica

- Esfinterotomía pancreática.
- Dilataciones de estenosis.
- Extracción de cálculos.
- Colocación de *stent*.
- Drenaje de pseudoquistes.
- Drenaje nasopancreático.

interferir con la función plaquetaria (antiinflamatorios no esteroides, aspirina) debe evitarse antes y después del procedimiento.

- No se han descrito reacciones graves al yodo inyectado en los conductos de pacientes con alergia a los contrastes yodados. Aunque en teoría no hay un paso del mismo al torrente circulatorio, cuando se sabe que el paciente es alérgico al yodo se deben tomar precauciones y realizar una protección con esteroides y antihistamínicos antes y después de la CPRE así como inyectar la mínima cantidad posible de contraste.

TÉCNICA

Prerrequisitos e instrumental

Se precisa cierto grado de experiencia en la práctica de la endoscopia oral y no debe efectuarse sin un entrenamiento previo, tutelado, necesario para la obtención de competencia en la técnica. Dicha curva de aprendizaje requiere la realización de al menos 200 procedimientos con una canulación correcta en el 80% de los mismos, siendo recomendable mantener posteriormente una continuidad para no perder la práctica⁽¹⁶⁾.

Es necesario llevarla a cabo en una sala con mesa móvil y equipo radiológico con amplificador de imagen, y es aconsejable contar con la colaboración de un especialista en radiología.

Los fundamentos endoscópicos de la CPRE son similares a los de la endoscopia digestiva alta de rutina, excepto que

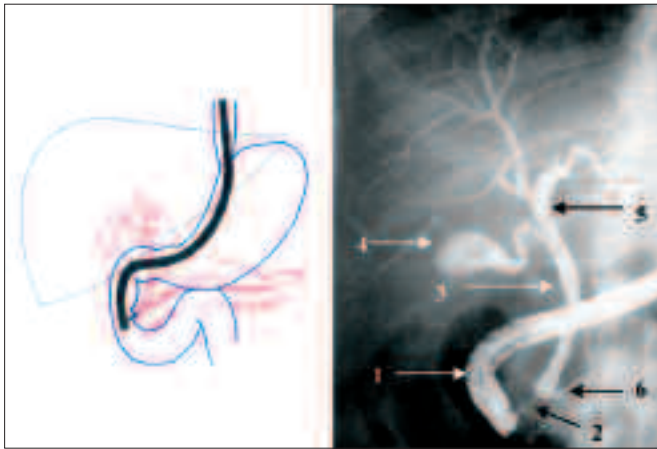


FIGURA 3. Localización del duodenoscopio y estructuras anatómicas visibles durante la CPRE: 1) Duodenoscopio; 2) Catéter de canalización; 3) Colédoco; 4) Vesícula biliar y conducto cístico; 5) Conducto hepático común; y 6) Conducto pancreático.

el procedimiento es más largo y se utiliza un duodenoscopio de visión lateral, el cual permite obtener imágenes de la pared medial del duodeno donde se localiza la ampolla de Vater (Figs. 3, 4 y 5).

En menores de 2 años se emplean tubos de 7,5 mm de diámetro (canal de trabajo de 2 mm que admite accesorios de hasta 5 Fr). En niños mayores pueden emplearse tubos de mayor diámetro (11-12 mm) con un canal de trabajo de 3,2 mm que admite accesorios de hasta 7 Fr.

Además de tener una visión lateral, los endoscopios empleados tienen la capacidad de controlar la dirección de los catéteres cuando van saliendo del canal instrumental. La existencia de una rampa móvil accionada por una uña elevadora que el endoscopista controla desde los mandos ayuda a dirigir el catéter hacia el orificio papilar.

Medicación

En adultos se utiliza generalmente sedación consciente salvo en los pacientes con riesgo vital. Existen importantes diferencias fisiológicas entre pacientes pediátricos y adultos a tener en cuenta y que pueden incrementar el riesgo de hipoventilación secundaria a la sedación:

- Los niños menores de 5 meses presentan una respiración nasal.
- La existencia de una hipertrofia adenoide sobre todo en menores de 5 años, que puede incrementar la posibilidad de oclusión de la vía aérea.
- El relativo gran tamaño de los duodenoscopios puede causar compresión en la tráquea del niño y la posición en prono utilizada a veces durante la CPRE puede comprometer también la expansión del tórax y los pulmones con el consiguiente aumento en el riesgo de hipoxia.

Es por estas razones por lo que generalmente se tiende a efectuar esta técnica, especialmente en niños pequeños, bajo anestesia general e intubación traqueal, lo que permite una mayor confianza por parte del médico, y un mejor

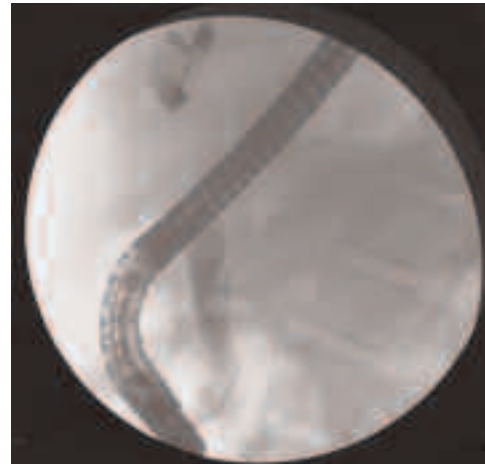


FIGURA 4. Imagen radiológica de una litiasis en el colédoco (flecha).

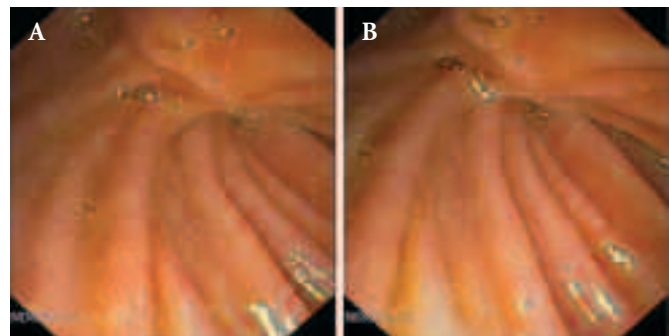


FIGURA 5. Visión endoscópica de la papila de Vater antes de la canalización (A). Es posible observar la dinámica del orificio papilar con la apertura del mismo y la salida de bilis a la luz duodenal (B).

control cardiorrespiratorio. En el caso de optar por una sedación, además del endoscopista es necesaria la presencia de una persona con conocimientos en soporte vital avanzado que sea la que supervise tanto las constantes vitales como el nivel de sedación durante el procedimiento^(17,18).

El riesgo de bacteriemia en la CPRE es similar al de la endoscopia digestiva alta y baja. Es por ello que no se recomienda el uso profiláctico de antibióticos de forma sistemática. En casos de riesgo de endocarditis y en pacientes con estasis biliar o pseudoquistes pancreáticos sí se aconseja su uso según recomendaciones de guías de adultos, ya que no existen en la actualidad datos específicos referentes a la población pediátrica⁽¹⁹⁾.

Preparación del paciente

El paciente debe estar en ayunas desde 8 horas antes de la exploración. En niños menores de 5 meses es suficiente con 4 horas de ayunas para conseguir un vaciamiento gástrico completo, y 6 horas en niños entre 6 y 36 meses⁽²⁰⁾.

Se obtendrá una vía periférica para administración de medicación y se efectuará monitorización hemodinámica y de pulsioximetría. La posición del paciente en la mesa de rayos es la de decúbito lateral izquierdo con algo de pronación (Fig. 6).



FIGURA 6.
Posición del
paciente para
realizar la
CPRE.

Inserción del duodenoscopio

El endoscopio se introduce de modo manual y táctil sin control visual. Se progresa por el esófago con una visión parcial de éste y, una vez pasado el cardias, se continúa por la curvatura mayor gástrica, obteniéndose la visión de la curvatura menor y la incisura angularis, hasta situar el extremo del endoscopio en la zona antral prepilórica. Al progresar, el orificio pilórico se pierde en el borde inferior (a modo de sol poniente) y se atraviesa a ciegas, notándose como un escalón. Una vez pasado el píloro y ubicado el endoscopio en el duodeno, se progresa hasta la segunda porción duodenal. Debe tenerse un especial cuidado en el paso a través del cardias, píloro y bulbo, ya que la visión se pierde en estas zonas.

Una vez llegados a la segunda porción duodenal, debemos realizar la maniobra de rectificación del aparato, lo que facilitará nuestro trabajo al evitar vueltas y dobleces innecesarias. Sobre pasada la zona papilar, se angulan al máximo los mandos de la rueda hacia la derecha y arriba y se retira el endoscopio mientras se rota en el sentido de las agujas del reloj. Con esta maniobra, la mayoría de las veces la papila se sitúa en el campo de la visión, habitualmente algo lateralizada y con pequeños movimientos de ascenso y descenso del endoscopio se verá en la posición que se considera ideal, un poco arriba y a la izquierda.

Canulación

La canulación de la papila requerirá habilidad, experiencia y paciencia. Es muy importante haberse situado correctamente enfrente de ella. No hay que olvidar tener frenados los mandos del endoscopio para evitar el “baile” del extremo distal. La distancia del extremo óptico con la papila debe ser la menor posible y así tampoco bailará la sonda de canulación (Fig. 7). Aproximadamente en el 60-80% de los casos existe un conducto común variable en donde desembocan los conductos biliar y pancreático. Una vez que el catéter

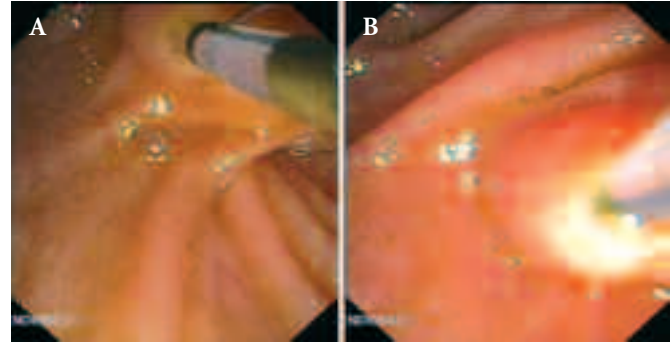


FIGURA 7. La correcta canalización de la papila precisa de una adecuada colocación del duodenoscopio de tal forma que quede enfrentado a la misma (A). Para efectuarla puede emplearse un catéter o un esfinterótomo como en la imagen(B).

ha penetrado en el orificio papilar, si lo hace en profundidad y un poco a la derecha, teniendo el endoscopio con la punta horizontalizada, se accede en general al Wirsung. Cuando la punta del endoscopio está un poco levantada, elevando el catéter algo más con la uña elevadora, se suele acceder a la vía biliar. Debe resaltarse que es una técnica endoscópica compleja y que, aun en manos expertas, tiene una tasa de fracasos del 5% por dificultades en el acceso.

Cuando hay problemas en la canulación pueden emplearse maniobras especiales como la realización de una fistula coledocoduodenal, el empleo de guías, la canulación ayudada por un esfinterótomo o técnica de precorte. Estas maniobras conllevan mayor riesgo de complicaciones y, para llevarlas a cabo, debe tenerse previamente una experiencia importante en la técnica de CPRE.

Es importante que el endoscopista no persista demasiado tiempo intentando la canulación con el objetivo de evitar trauma en la papila. Éste, no sólo causa edema (haciendo más difícil intentos posteriores), sino que incrementa el riesgo de pancreatitis.

Las sondas de canulación son catéteres de plástico entre 4 y 6 Fr. Tienen unas marcas en la porción distal para conocer la profundidad de penetración y deben ser purgadas previamente con el material de contraste para que no entren burbujas en el sistema y en los conductos. Hay cánulas de punta roma, punta afilada, metálicas o en forma de balón. Las metálicas pueden traumatizar más la papila pero pueden ser visualizadas mediante fluoroscopia y son más duraderas.

Contraste

Una vez conseguida la canulación, las primeras radiografías han de obtenerse aún con el endoscopio introducido porque algunas lesiones sólo se observan cuando se inicia el relleno de los conductos. A través del catéter se puede inyectar material de contraste, mientras controlamos mediante fluoroscopia cómo se rellenan las vías biliares y el conducto pancreático (Fig. 3). Tras la retirada del material se tomarán placas al menos en decúbito prono (es la posición en que se rellenan mejor los conductos hepáticos izquierdos y la zona cefá-

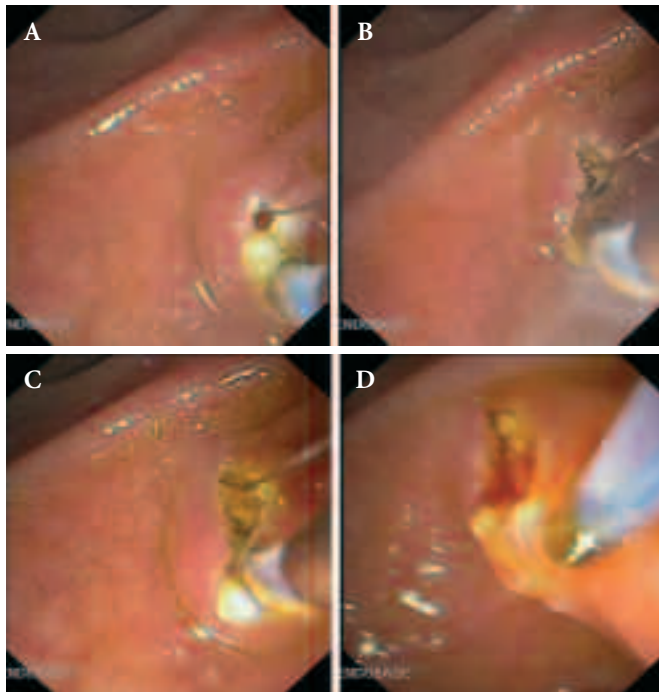


FIGURA 8. Diferentes momentos de precorte con esfinterótomo.

lica del páncreas) y en decúbito supino (se visualizan mejor los hepáticos derechos, colédoco inferior y porción distal de páncreas).

Recogida de muestras

Comparado con las técnicas no invasivas, la CPRE tiene la ventaja de permitir la obtención de muestras tisulares. En el adulto es de especial importancia para distinguir las estenosis benignas y las malignas. Estas muestras de biopsia pueden complementarse con el cepillado, aguja de aspiración y citometría de flujo.

Esfinterotomía

Existen varios esfinterótomos que permiten cortes de diferente longitud. La mayoría consisten en un catéter de teflón recubriendo un hilo metálico diatérmico que puede ser manejado desde el exterior con un mando. Existen diferentes modelos: los de tracción (el hilo de corte se tensa con una tracción desde el mando), los de impulsión (el hilo de corte se impulsa hacia fuera con un movimiento del mando) y el esfinterótomo puntiforme (abierto también por impulsión del mando, que en realidad es como una pequeña aguja diatérmica).

El mismo equipo que se usa para polipectomía endoscópica sirve para la esfinterotomía. Se usa generalmente corriente pura de corte, aunque algunos endoscopistas utilizan mezcla de corte y coagulación para prevenir el sangrado posterior. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la coagulación suele ocasionar edema en el tejido adyacente e incrementar el riesgo de pancreatitis.

Cuando se decide efectuar una esfinterotomía, el esfinterótomo debe introducirse claramente en el interior del colédoco y hacer un control radiológico que confirme esta posi-

TABLA III. Complicaciones de la CPRE.

Relacionadas con la premedicación

- Depresión respiratoria
- Reacciones alérgicas

Genéricas de la endoscopia oral

- Hemorragia digestiva
- Perforación
- Neumonías por aspiración

Específicas de la CPRE

Inherentes a la cateterización papilar:

- Inyección submucosa
- Hemorragia papilar
- Perforación

Inherentes a la inyección de contraste:

- Pancreatitis aguda
- Colangitis
- Absceso pancreático

ción. Si no se tiene esta precaución, se puede cometer el error de seccionar el conducto pancreático. Una vez comprobado el correcto posicionamiento, se va retirando el esfinterótomo hasta colocar el hilo de corte en la posición ideal para la sección del esfínter, la cual es aquella en la que dicho hilo está introducido entre 4-8 mm, lo que se reconoce por las marcas que presentan las sondas de todos los esfinterótomos. Con el esfinterótomo tensado y en posición, se procederá a aplicar la diatermia a pequeños impulsos de 1-2 segundos, con una potencia habitual entre 30-40 w. La sección se completa lentamente hasta el pliegue transversal (Fig. 8).

COMPLICACIONES

En contraste con la mayoría de los procedimientos endoscópicos, CPRE tiene una significativa tasa de complicaciones. En las series largas de seguimiento se constatan unas complicaciones de entre el 2 y el 10%, con una mortalidad del 0,0001-0,8%. En niños las complicaciones son las mismas que las que aparecen en el adulto aunque no hay datos de grandes series que nos indiquen el riesgo de aparición de cada una de ellas. (Tabla III)

La tasa de complicaciones está relacionada con la frecuencia y el número de procedimientos hechos por el endoscopista. Así mismo, es mayor en la CPRE terapéutica.

Las complicaciones genéricas de la endoscopia oral son compartidas por la CPRE. Su tasa incluso es algo mayor debido a las diferencias en el tipo de pacientes y diferente endoscopio. La necesidad de utilizar un endoscopio con visión lateral hace que una parte de la exploración, como son el descenso esofágico y el paso por la primera porción duodenal, se desarrolle "a ciegas", con lo que las posibilidades de perforación son, en teoría, mayores. La neumonía por aspiración, la hemorragia digestiva y las perforaciones son las complicaciones principales en este apartado. Corresponden al 0,1% de las CPRE.

Las complicaciones específicas de la CPRE se derivan de la canalización de la papila y de la inyección de contraste yodado en los conductos biliares y pancreáticos. Las más frecuentes son:

- *Traumatismo papilar*. Es más probable si se utilizan catéteres de punta afilada, rígidos o metálicos. Puede provocar pequeñas hemorragias, depósito de contraste submucoso o incluso la aparición de contraste en el retroperitoneo. Todas estas complicaciones suelen carecer de significación clínica.
- Hemorragia y perforación con tasas similares a los adultos, que se cifran en 0,7-2% y 0,3-0,6%, respectivamente.
- Colangitis. La complicación más temida es la infección de los conductos biliares y/o pancreáticos. Se manifiesta de forma algo tardía, a los 2-3 días de la CPRE, comenzando por dolor brusco, fiebre y leucocitosis, evolucionando de forma rápida hacia una sepsis grave. Casi siempre aparece en pacientes con obstrucciones biliares o con problemas de drenaje pancreático, por lo que en ambas situaciones se debe extremar la limpieza y desinfección del instrumental, emplearse antibioterapia sistémica, evitar los rellenos excesivos de contraste por encima de la obstrucción y sobretodo proceder a un drenaje lo más inmediato posible.
- Pancreatitis aguda. Después de una CPRE puede producirse la elevación transitoria de enzimas pancreáticas en suero, pero no suelen tener repercusión clínica. Sin embargo, en ocasiones se desarrolla una auténtica pancreatitis que exige hospitalización. Es la complicación más frecuente de la CPRE, variando su incidencia desde el 2% al 11% en la mayoría de las series prospectivas y hasta el 7% en los casos de efectuar maniobras terapéuticas^(13,15).

Se han implicado muchos mecanismos en su aparición. La teoría más aceptada es la del trauma mecánico a la papila o al esfínter pancreático, lo cual crea una obstrucción transitoria en el flujo de salida del jugo pancreático. De hecho, la colocación de un tubo pancreático, como profilaxis en pacientes de alto riesgo, reduce la incidencia de esta complicación de forma significativa. Otras teorías implicadas son lesiones secundarias a un incremento en la presión hidrostática en el conducto pancreático por la inyección de contraste o solución salina y la infección por bacterias intestinales⁽²¹⁾.

El papel potencial de varios factores en el desarrollo de la pancreatitis post CPRE ha sido ampliamente estudiado, delimitándose los grupos de riesgo según la edad, patología y problemas derivados de la técnica. (Tabla IV)

De forma paralela a la determinación de los factores de riesgo de desarrollo de pancreatitis, numerosos estudios han tratado de diseñar y valorar diferentes medidas encaminadas a prevenir su aparición, especialmente en los pacientes de alto riesgo (en los que coexisten varios de los factores reseñados en la tabla anterior). De ellas destacan:

- Técnicas endoscópicas: el uso de una guía para acceder al conducto biliar antes de inyectar el contraste, con el objetivo de reducir el trauma papilar y especialmente la colocación de *stent* pancreáticos tras la prueba parecen

TABLA IV. Factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis post-CPRE.

Dependientes del paciente

- Sexo: mujeres
- Edad: jóvenes (<60 años)
- Historia previa de pancreatitis recurrente o pancreatitis post-CPRE
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Quiste de colédoco

Dependientes de la técnica

- Canulación de la papila dificultosa
- Inyección de contraste en los conductos pancreáticos
- Esfínterotomía pancreática
- Esfínterotomía precorte
- Esfínterotomía (pancreática o biliar) por disfunción del esfínter de Oddi.
- Varios intentos fallidos en la colocación de un *stent* pancreático.

reducir el riesgo aunque no se recomienda su uso sistemático⁽²¹⁾.

- Tratamiento médico: se han empleado inhibidores enzimáticos (gabexato), antibióticos, inhibidores de la generación de radicales libres (alopurinol, N acetil cisteína), inhibidores de la fosfolipasa A2 (diclofenaco), inhibidores de la secreción acinar (somatostatina, octeótrido), corticoides... aunque no hay datos que avalen hoy en día el uso de ninguno de ellos de forma sistemática⁽²¹⁻²⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCune WS. ERCP-The first twenty years. *Gastrointest Endosc.* 1988; 34: 277-8.
2. Waye JD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the infant. *J Am Gastroenterol.* 1976; 65: 461-3.
3. Brugge WR, Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Eng J Med.* 1999; 341(24): 1808-6.
4. Liguory C, Mougnot JF, Andrade de Paulo G. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Pediatric Gastrointestinal Disease Fourth edition.* En: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR editors. Ontario: BC Decker Inc. Hamilton; 2004. p.1731-1748.
5. Ponchon T. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 2000; 32(3): 200-208.
6. Neuhaus H. Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* 2000; 32(3): 217-25.
7. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, Van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 411-7.
8. Fox VL, Werlin SL, Heyman MB. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastrointest Nutr.* 2000; 30: 335-42.
9. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(Suppl 1): S11-S16.

10. Guelrud M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 585-601.
11. Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, Plaz J, Torres P. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 522-6.
12. Savader SJ, Benenati JF, Venbrux AC, Mitchell SE, Widlus DM, Cameron JL, Osterman FA. Choledochal cysts: classification and cholangiographic appearance. *Am J Roentgenol.* 1991; 156: 327-31.
13. Hsu RK, Draganov P, Leung JW, Tarnasky PR, Yu AS, Hawes RH, Cunningham JT, Cotton PB. Therapeutic ERCP in the management of pancreatitis in children. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51(4): 396-400.
14. Garzón G, Acitores I, Ibañez F. Radiología intervencionista en el tratamiento de las complicaciones del trasplante hepático. En: Jara P, Editor. *Trasplante hepático en niños.* Ergon SA. Madrid. 2006: 401-413.
15. Brown CW, Werlin SL, Greenen JE, Schmalz M. The diagnostic and therapeutic role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17: 19-23.
16. Watkins JL, Etkorn KP, Wiley TE, De Guzmán L, Harig JM. Assessment of technical competence during ERCP training. *Gastrointest Endosc.* 1996; 44: 411-5.
17. Etkorn KP, Diab F, Brown RD, Geetha D, Edelstein B, Bedford R, Venu RP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography under general anesthesia: indications and results. *Gastrointest Endosc.* 1998; 47: 363-367.
18. Finkel Y. Sedation and anesthesia in pediatric endoscopy: one size does not fit all. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr* 2007; 44(3): 295-7.
19. Zinder JD, Bratton B. Antimicrobial prophylaxis for gastrointestinal procedures: current practices in North America academic pediatric programs *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 564-9.
20. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52(6 Pt1): 838-842.
21. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2007; 36: 259-76.
22. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M et al. Does prophylactic administration of corticosteroids reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 23-9.
23. Raty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5: 339-45.
24. Arvanitidis D, Anagnostopoulos GK, Giannopoulos D, Pantes A, Agaritsi R et al. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 278-82.
25. Li ZS, Pan X, Zhang W, Gong B, Zhi FC, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 46-51.
26. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endosc.* 2000; 51: 1-7.

Técnicas de laboratorio para el estudio de la malabsorción y la insuficiencia pancreática

R. Muñoz, R. Codoceo

INTRODUCCIÓN

La malabsorción puede ser global o parcial (aislada). La malabsorción global se produce en enfermedades asociadas a daño en la mucosa o reducción de la superficie absorbente (ej., enfermedad celíaca y síndrome de intestino corto).

Las manifestaciones clásicas de la malabsorción global son la diarrea con heces pálidas, grasosas, voluminosas y malolientes y la pérdida de peso a pesar de la ingesta adecuada. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes los síntomas son leves y a veces son asintomáticos, en otros predomina la deficiencia de un micronutriente (hierro, calcio, vitaminas liposolubles, etc.).

En la malabsorción parcial o aislada la enfermedad interfiere en la absorción de un nutriente específico, por ej., defecto en la absorción de cobalamina (B_{12} sérica baja), en la anemia perniciosa o en la enfermedad de Crohn.

Son numerosos los test invasivos y no invasivos que orientan o establecen las causas de malabsorción, especialmente los relacionados con la función gástrica, la absorción de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas o los que determinan el aumento de la excreción de iones. Son de gran utilidad los datos que aporta la fórmula sanguínea, metabolismo fosfo-cálcico, lipoproteico, DRAS y coprocultivo.

FUNCIÓN GÁSTRICA⁽¹⁾

El estudio de la función gástrica va dirigido al análisis del jugo gástrico y de los valores séricos de gastrina, pepsinógeno I y II.

Quimismo gástrico

Si el exceso de acidez supera el umbral de los mecanismos de neutralización a nivel del intestino proximal causa malabsorción de los nutrientes como sucede en los raros síndromes hipersecretorios (síndrome de Zollinger-Ellison). Los valores normales de acidez en condiciones basales (BAO) es de 1,2-2,4 mEq/h y, después de la estimulación con pentagastrina (6 μ g/Kg) la expresión máxima de acidez a la hora (MAO) es de 12,3-23,1 mEq/h mEq/h.

Gastrina

Es la hormona más importante en la regulación de la secreción de ácido clorhídrico. Es secretada en respuesta al alimento por las células G del antro. Se determina en suero

por radioinmunoanálisis, quimioluminiscencia o enzimo-inmunoanálisis (ELISA). Valor normal en niños fluctúa entre 15-95 pg/ml. Se eleva por el hipertiroidismo, hipercalcemia, tumores hipofisarios, suprarrenales, ováricos y del tiroides. Está aumentada también en los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* y en la anemia perniciosa. En los gastrinomas se eleva hasta alcanzar cifras superiores a 1.000 pg/ml.

Pepsinógenos

Procursores de la pepsina que inician la digestión de las proteínas a nivel gástrico. En la mucosa humana electroforéticamente se diferencian 7 tipos de pepsinógeno, que se agrupan del 1-5 como pepsinógeno I y del 6-7 como el pepsinógeno II. La fracción 5 tiene carácter hereditario y aumento de la susceptibilidad al úlcus duodenal. Su presencia es propia del fenotipo del grupo sanguíneo A y su ausencia, del B. El pepsinógeno I se produce en el cuerpo del estómago y el pepsinógeno II en el cuerpo, píloro y duodeno.

Se determinan en suero por ELISA. En la orina sólo se elimina el pepsinógeno I como uropepsina. Valor normal en niños <80 pg/ml. Está elevado en los pacientes HP positivos. En la atrofia gástrica se encuentra disminuido. Cociente PI/PII normal =2-6. Un cociente inferior a 2 indica atrofia de la mucosa gástrica.

MALADIGESTIÓN Y MALABSORCIÓN INTESTINALES

Introducción

Pueden estar alterados en la malabsorción la capacidad absorbente del intestino delgado, lo cual repercute en: el aspecto macro y microscópico de las heces así como en la absorción de los hidratos de carbono, excreción de los lípidos fecales, absorción de ácidos biliares, eliminación de proteínas e iones fecales (Na, K, Cl).

Test D- xilosa^(2,3)

Mide la capacidad absorbente del intestino delgado proximal. La xilosa es un monosacárido (pentosa) que puede ser absorbido tanto por transporte activo sodio dependiente o difusión pasiva. La dosis administrada en el test se absorbe por difusión pasiva por lo que mide más la permeabilidad que un defecto específico de absorción de xilosa. Después de 8 horas de ayuno el niño ingiere 14,8 g/m² de superficie de D-xilosa. A la hora se extrae una muestra de sangre

venosa. Valor normal en suero >30 mg % dL. Se asocian con falsos positivos el vaciamiento gástrico dañado, ascitis o fermentación de la xilosa por bacterias intestinales y algunas drogas (aspirina, neomicina, indometacina, etc.). Actualmente su utilidad es controvertida.

Macro-microscópico de heces o digestión de principios inmediatos.

El examen de las heces es enfocado a veces con repugnancia, sin embargo la simple observación de las mismas conduce a importantes indicios diagnósticos:

- **Tránsito acelerado:** diarrea verde. Microscópicamente se observa grasa, fibras musculares y almidón sin digerir.
- **Insuficiencia gástrica:** heces pastosas o líquidas. Microscópicamente tejido conjuntivo abundante, manojo de fibras musculares, acúmulo de almidón y células amiláceas.
- **Insuficiencia biliar:** heces acólicas arcillosas. Blanco-grisáceas en la obstrucción total.
- **Insuficiencia pancreática:** deposiciones voluminosas y malolientes y de color amarillo brillante. Microscópicamente se observa creatorrea, esteatorrea y amiloreea
- **Dispepsia de fermentación:** heces pastosas, amarillentas, espumosas, olor ácido. Microscópicamente abundante almidón y flora yodófila.
- **Enteropatía alérgica:** abundante moco transparente. Cristales de Charcot-Leyden.
- **Enteropatía inflamatoria:** moco opaco con sangre o pus, abundantes células epiteliales y gérmenes. La consistencia de las heces varía a lo largo del día en el colon irritable, las primeras del día son de consistencia normal y al final del día acaba con despeno diarreico.

ALTERACIÓN EN LA ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Introducción

En la malabsorción de hidratos de carbono éstos se digieren parcialmente y absorben de manera incompleta. Como consecuencia de ello se produce diarrea acuosa, distensión abdominal y flatulencia. El estado nutricional global del lactante puede resultar profundamente afectado. El efecto osmótico del azúcar no hidrolizado o absorbido puede conducir a una dilución de ácidos biliares por debajo de la concentración crítica micelar, afectando a la digestión de las grasas. Por otra parte, la presencia de hidratos de carbono en la luz del intestino delgado puede facilitar la colonización y proliferación de bacterias entéricas. Por último, puede producirse una neumatosis intestinal secundaria a la distensión intestinal por gas hidrógeno, con isquemia y necrosis de la mucosa.

La malabsorción se puede deber a un exceso de ingesta, daño de la mucosa, intestino corto, alteraciones genéticas del transporte o deficiencias enzimáticas. En general puede decirse que existe intolerancia a los hidratos de carbono, cuando el mecanismo fisiopatológico que se ha desencadenado rebasa las posibilidades de compensación del organismo a nivel del colon, que es el que realiza en cierto modo un papel homeostático del trastorno^(3,4). En adición, las bac-

terias ileocolónicas fermentan los azúcares de la dieta no absorbidos transformándolos en monosacáridos, ácidos grasos de cadena corta y gases como metano, CO_2 e H_2 . Estos productos de la fermentación se utilizan en el laboratorio para detectar la malabsorción. Se produce malabsorción de estos hidratos de carbono en: la insuficiencia pancreática, en las deficiencias congénitas de oligosacaridasas (sacarasa, lactasa, trealasa, etc.), en las alteraciones de la función y continuidad del borde en cepillo del enterocito (esprue), y en pérdida de superficie de la mucosa intestinal (síndrome intestino corto).

Pruebas para la detección de malabsorción de azúcares

Los test más utilizados en el diagnóstico son: cribado de azúcar, test de absorción oral o intraduodenal, test del hidrógeno espirado, determinación de la actividad enzimática y respuesta clínica al tratamiento. La historia detallada y examen físico orientan el diagnóstico.

Cribado de azúcares se compone de: pH fecal, cuerpos reductores, glucosa y sacarosa en heces

pH
Los responsables del pH ácido de las heces son los productos de fermentación bacteriana de los azúcares no absorbidos (ácidos acético, propiónico y butírico). Tienen efecto irritante sobre la pared intestinal. Se absorben en el colon, por difusión pasiva probablemente en su forma no ionizada. El propionato y acetato son transportados al hígado donde pueden ser oxidados y utilizados en la gluconeogénesis. El acetato es transportado y utilizado en tejido periférico (músculo). Los butiratos son muy importantes para las células epiteliales. Su fuente principal son los almidones resistentes. La capacidad para fermentar almidones complejos en el niño no aparece hasta los 7 a 9 meses con valores similares a los del adulto. Valores de referencia: pH= 6-8 es normal. Un pH de 5,5 se considera dudoso. Un pH < 5 sugiere la existencia de malabsorción de azúcares.

Cuerpos reductores

Su determinación se basa en la reacción de los grupos funcionales de los azúcares (aldehído o cetona) con el reactivo de Benedict (tabletas de Clinitest) y los resultados se expresan según la nomenclatura de Kerry y Anderson⁽⁴⁾.

Glucosa fecal

La determinación de glucosa se hace con tiras reactivas, utilizadas normalmente para la cuantificación de glucosa en sangre. La tira rígida está impregnada de glucosa-oxidasa, peroxidasa y un indicador cromógeno. Llevan impresa en la etiqueta una escala de color con concentraciones de glucosa. En condiciones normales no hay ni glucosa, ni sacarosa en las heces y en los cuerpos reductores se observan indicios (3/4%).

La **sacarosa** es un disacárido con sus grupos reductores bloqueados, tras una hidrólisis ácida; la fructosa resultante reacciona específicamente con el reactivo de Selivanoff (resorcinol).

Descripción de la metodología

Se homogenizan 1 g de heces con 2 g de agua desionizada. Se miden el pH y la glucosa.

El test para los cuerpos reductores consiste en que: a 20 gotas del homogeneizado se añade una pastilla de Clinitest. Se deja reaccionar, luego se compara con una escala calorimétrica del test.

Para la sacarosa se mezclan 50 gotas del homogeneizado y 1 ml de ácido clorhídrico 4N (cuatro normal). La mezcla se calienta a 100° C durante 10 min al *baño María*. Se deja enfriar. A 20 gotas de la mezcla se le añade una pastilla de Clinitest y se compara con la escala colorimétrica. Si el resultado es > de 2 cruces se realiza la reacción de Selivanoff.

Reacción de Selivanoff. Se toman 10 gotas del hidrolizado y se mezclan con 5 ml de reactivo de Selivanoff en tubos de cristal (16 x 16). Se calientan al baño María durante 10 minutos. Si la reacción es positiva aparecerá un color rojo cereza.

Reactivos

pH. Se usan tiras de papel pH-Box-Merck cuyos intervalos de lectura son: (0,5-5,0), (5,5-9,0), (9,5-13,0). Cuerpos reductores, tabletas reactivas "Clinitest" (Biotécnica 2000).

- Glucosa, tiras reactivas para glucosa en sangre. Sacarosa, ácido clorhídrico 1N (uno normal) para la hidrólisis.
- Reactivo de Selivanoff: 50 mg de resorcinol se disuelven en 33 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). Completar con agua desionizada hasta 100 ml.

Test de tolerancia (absorción) y test de malabsorción (hidrógeno en aire espirado)

Los azúcares (glucosa, fructosa o de disacáridos como lactosa y sacarosa) se administran por vía oral y se determinan los niveles de glucemia en sangre. Simultáneamente se miden los niveles de hidrógeno (H₂) en el aliento. La dosis es de 1 g/kg de peso, en solución acuosa al 10% para los niños, máximo 50 g si sólo se valora tolerancia y máximo 25 g si sólo se realiza el test del H₂. Se determina la glucemia en sangre capilar (pinchazo en el dedo), cada 30 minutos hasta un total de 2 horas. Se considera respuesta normal cuando el incremento de la glucemia con respecto al basal es superior a 25 mg, dudosa entre 20-24 mg y patológica < 19 mg.

Test del hidrogeno en aire espirado

Es simple, no invasivo, de bajo coste, es el test elegido para orientación diagnóstica de malabsorción de azúcares y de screening para el seguimiento de la terapia. El hidrógeno en el organismo proviene exclusivamente de una digestión y absorción alterada de los carbohidratos.

Interpretación de resultados. Un resultado falso positivo se observa en la proliferación bacteriana, la excreción de H₂ se eleva entre 5-45 minutos después de la sobrecarga⁽⁵⁾. La lactulosa se utiliza para descartar sobredesarrollo bacteriano la dosis es 0,2 g/kg (solución al 10%) en el niño, máximo 10 g. Duración del test, 3 a 4 horas. Una elevación sobre la línea base de 20 ppm (partes por millón) o más es un cri-

terio para una respuesta positiva. Una elevación del valor basal > 40 ppm puede indicar estasis gastrointestinal o sobredesarrollo bacteriano.

Limitaciones del test

Falsos negativos: bacterias colónicas no productoras de H₂. Bacterias colónicas consumidoras de H₂ para convertirlo en metano o H₂S. Variaciones marcadas de pH y antibióticos o el uso de salicilatos⁽⁶⁾. La diarrea acelera el tránsito, reduciendo el tiempo de fermentación bacteriana. El llanto del niño puede diluir la tasa de H₂. Falsos positivos se producen en el sueño que concentra la tasa de H₂.

El sobredesarrollo bacteriano se asocia a la dismotilidad e insuficiencia pancreática (pancreatitis crónica), en esta última se ha encontrado en el 40 % de los pacientes. La biopsia sólo identifica la inflamación asociada al sobredesarrollo bacteriano⁽⁷⁾.

El aspirado yeyunal es la técnica *gold estándar*. Es positivo si el conteo de bacterias sobrepasa 10⁵ microorganismos/ml. Limitaciones de este test: muy pocas bacterias pueden ser identificadas, existen entre 400-500 especies en el intestino delgado. El cultivo de anaeróbicos es complejo. La muestra se puede contaminar con flora orofaríngea. El sobredesarrollo bacteriano puede ser parcheado o localizado en sitios inaccesibles. La sensibilidad y especificidad del test se ven afectadas por la malabsorción.

En los pacientes con el síndrome de intestino corto la proliferación bacteriana tiene efecto beneficioso porque la degradación de los carbohidratos por las bacterias es fuente de energía⁽⁸⁾.

Otros test que se basan en la producción ¹³CO₂, son útiles en el diagnóstico de formas específicas de carbohidratos (ej., lactosa, fructosa, sacarosa, etc.). Combinados con determinaciones seriadas de xilosa, estos test pueden servir para monitorizar los tratamientos⁽⁹⁾. La combinación H₂/¹³CO₂ en aire espirado puede ser mas sensible, así como, la medida del metano puede mejorar la precisión del test de H₂.

Alteración de la actividad de oligosacaridasas

Introducción

La determinación de la actividad de las disacaridasas en la biopsia intestinal constituye el diagnóstico definitivo de la intolerancia congénita a los disacáridos. Se produce en la alteración congénita de la síntesis enzimática (deficiencia primaria), de la función y continuidad del borde en cepillo del enterocito (atrofia de las micrivillos), alteración de los transportadores y en pérdida de superficie de la mucosa intestinal (deficiencia secundaria).

Descripción breve del método

La determinación de la actividad de las disacaridasas consta de dos partes: primero la reacción entre la enzima y el sustrato a un pH adecuado y luego la valoración de la glucosa hidrolizada (método de la hexoquinasa, Roche Diagnóstica). Las proteínas del homogeneizado se determinan por el método de Lowry⁽³⁾.

Deficiencia de lactasa

Los síntomas no son específicos: dolor abdominal, diarrea y flatulencia después de la ingestión de leche. La restricción dietética influye en la absorción del calcio, vitaminas y aporte de energía. Las causas de malabsorción primaria de lactosa son: la racial o étnica, probablemente por una alteración en la biosíntesis, es decir, una disociación entre el mRNA-lactasa y su actividad, la prematuridad (28-32 semanas) y la deficiencia congénita, que es un desorden autosómico recesivo. La malabsorción secundaria puede ser inducida por una variedad de desórdenes (sobredesarrollo bacteriano, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, etc.).

Descripción. La determinación de la actividad lactásica en biopsia del intestino delgado por el método enzimático de la hexoquinasa da el diagnóstico. Valor normal = $42,0 \pm 10,4$ U/g de proteína y minuto.

El test genético para la variante C/C-13910 muestra una buena correlación con la actividad lactásica baja en los niños entre 8-12 años. Tiene una sensibilidad y especificidad del 93 y 100% respectivamente, las cuales son comparables a la precisión de los test de tolerancia a la lactosa e H₂ en el aliento⁽¹⁰⁾. Se define como deficiencia de lactasa una actividad <10 U/g de proteína/minuto.

Métodos indirectos para valorar la deficiencia de lactasa

Test galactopiranosil-xilosa. La lactasa hidroliza este sustrato liberando xilosa, que se puede cuantificar en sangre u orina. Aún no está comercializado.

Test del aliento con ¹³C carbono

Se utiliza lactosa marcada con ¹³C. Los monosacáridos galactosa y glucosa ¹³C se absorben y oxidan en el hígado. El ¹³CO₂ liberado se elimina por el pulmón en el aire espirado y se determina por espectrometría de masa o infrarrojo la excreción acumulada en 4 horas (cPDR). Las muestras se toman cada 30 minutos. La dosis es de 2g/kg peso, máximo 50 g solución al 20% de lactosa-¹³C, se usan jeringas de 20 cc con llave triple hermética. Test negativo: ¹³CO₂ en niños sanos = > 21,5 % cPDR. Test positivo <11,9% cPDR a las 4 horas.

Déficit de sacarasa-isomaltasa

Es autosómico recesivo. Se manifiesta con la introducción de la sacarosa en la dieta, y la gravedad de los síntomas depende de la cantidad de sacarosa ingerida. La diarrea es acuosa y explosiva. En el adulto los síntomas son menos graves, toleran pequeñas cantidades de azúcar. Junto con la deficiencia de sacarasa-isomaltasa, hay una depresión de la actividad de la maltasa. La mucosa intestinal es morfológicamente normal. Se confirma mediante la determinación de la actividad enzimática en la biopsia intestinal. Valor normal: $118,0 \pm 14,7$ U/g de proteína/minutos y de la maltasa $267,1 \pm 39,2$. U/g de proteína/minutos^(3,9).

MÉTODOS BIOQUÍMICOS DE CUANTIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS FECALES

Determinación de grasas

La base diagnóstica de la malabsorción ha sido por muchos años la esteatorrea, por lo que se ha incrementado

la importancia clínica de la determinación cuantitativa del contenido de lípidos en heces. La absorción de las grasas es un proceso complejo, requiere enzimas pancreáticas, ácidos biliares y una mucosa normal, por lo tanto, la cuantificación de las grasas fecales es el mejor test para evidenciar una maldigestión o malabsorción. El contenido normal de grasas de las heces está formado principalmente por ácidos grasos, sales de ácidos grasos (jabones), ésteres de colesterol, mono, di y triglicéridos, con alcoholes mayores, parafinas, esteroides y carotenoides vegetales. Representan el 80% del total de los lípidos fecales. La excreción diaria no supera los 6 g en el adulto y 3,0 g en el niño.

Causas de esteatorrea o exceso de grasas en las heces:

1. Alteración de la lipólisis, por disminución de lipasa (congénita o adquirida), por inactivación de la misma (pH ácido) o estímulo insuficiente (vagotomía).
2. Disminución de la concentración micelar de las sales biliares.
3. Alteración de la absorción por atrofia vellositaria o por defecto en el transporte. En el síndrome de malabsorción, macroscópicamente las heces son voluminosas, olor rancio y peso aumentado. En la insuficiencia pancreática la malabsorción de grasas sólo se produce cuando la actividad de la lipasa y colipasa está entre el 1 al 2% de la concentración normal.

En heces diarreicas niveles de grasas fecales >14 g/24 horas sugieren maldigestión y malabsorción y si la concentración es >8%, insuficiencia pancreática.

Descripción de los métodos

La mayoría de los existentes son largos, poco adecuados para el análisis seriado, e involucran numerosas manipulaciones con solventes orgánicos tóxicos, para extraer las grasas de las heces. Luego es necesario saponificar y cuantificar los lípidos extraídos. Para ello existen diversos métodos de valoración, tanto cualitativos como cuantitativos.

Los métodos cualitativos

Continúan utilizándose en la práctica clínica por su sencillez y rapidez, pero ninguno ha reemplazado a la cuantificación de las grasas en heces de 72 horas. Los más utilizados son: tinción de Sudán y esteatócrito.

La tinción de Sudán III⁽¹¹⁾ puede detectar más del 90% de los pacientes con esteatorrea. Algunos investigadores sugieren que contar las gotas y medir el tamaño del glóbulo de grasa mejora la precisión del test. Se considera que la muestra es esteatorreica si hay más de 60 gotas de grasa por campo (x400).

Esteatócrito

Es un micrométodo semicuantitativo, simple y rápido. La muestra se diluye a 1/3 con agua destilada y se introduce en un capilar heparinizado que se centrifuga a 13.000 rpm durante 15 minutos. Se mide la fase sólida y grasa con exactitud de 0,05 mm. Se considera *normal* < de un 4%. El esteatócrito ácido, propuesto por Amann y col.⁽¹²⁾, tiene una sensibilidad de un 100% y la especificidad de un 95% con un

VPP del 90% comparado con el de Van de Kamer. El contenido de grasa en las heces se expresa como porcentaje de la longitud total de la columna sólida en el capilar (la capa grasa + capa sólida = $\text{grasa/grasa} + \text{sólido} \times 100$).

Métodos cuantitativos

Para la cuantificación de los lípidos fecales se han usado métodos gravimétricos (Folch, Sobel), titrimétricos (Van de Kamer), turbidimétrico, espectrofotométrico, cromatográficos (cromatografía en papel, capa fina y gaseosa).

Métodos gravimétricos

Las grasas fecales son extraídas de las heces con solventes lipófilos y, después de separar y evaporar el solvente, se pesa directamente el extracto lipídico. Estos métodos estiman los lípidos totales incluyendo la fracción insaponificable y dependen de la eficacia del solvente utilizado en la extracción.

Método de Van de Kamer

La técnica de Van de Kamer es el método clásico y de oro como estándar para la valoración de grasas fecales. Se basa en la escisión de los ácidos grasos por medio del calor y en presencia de un exceso de iones cloro. Estos ácidos grasos y las grasas neutras se extraen del medio con éter de petróleo. Previa evaporación del éter se cuantifican los ácidos grasos libres por titrimetría, se saponifican las grasas neutras con potasa alcohólica y se valoran por una volumetría en exceso. La popularidad de este método se debe a su reproducibilidad y porque es apropiado para una amplia variedad de pesos moleculares de ácidos grasos⁽³⁾.

La recuperación de los triglicéridos de cadena media es de alrededor del 25% con el método clásico y es completa cuando se destila el alcohol ($92 \pm 2\%$). Se determina en heces de 72 horas. La correlación entre Sobel y Van de Kamer es de $r = 0,9$ con una significación de $p < 0,001$.

Valores normales: en niños las grasas totales < 3 g/24 h y en los adultos < 6 g/24 h. La relación ácidos grasos/grasas neutras = 3:1. En caso de recogida parcial o defectuosa, el valor normal es hasta un 7% de grasas totales y hasta un 5% de ácidos grasos. Los resultados son falsos negativos si se suprime la grasa de la dieta.

Si se expresa como porcentaje de heces secas o húmedas no es necesaria una recolección por largo tiempo. Si se expresan como g/24 h la recolección debe ser como mínimo de tres días y, si se expresa como coeficiente de absorción o excreción, la ingesta de grasa en la dieta debe ser conocida.

Valores de referencia: los niveles de grasas totales observadas en nuestro laboratorio en celiaca $4,2 \pm 0,6$ g/24 h. En fibrosis quística $20,3 \pm 3,8$ g/24 h y en cirrosis $12,2 \pm 7$ g/24 h.

Determinación cuantitativa de las grasas en las heces por infrarrojo cercano. NIRA (Near Infrared Reflectance Analysis)

Es simple de realizar, no necesita homogenización de la muestra si se repite el análisis en diferentes zonas de la placa. No utiliza solventes orgánicos. En un minuto tenemos la concentración de grasa, nitrógeno, agua, almidón y azúca-

res^(14,15). Se basa en el análisis de la luz en el rango infrarrojo cercano reflejada por la muestra fecal. Actúa en una longitud de onda comprendida entre 750-2.600 nanómetros. Su elevada selectividad hace posible la cuantificación de una sustancia en una mezcla compleja. Su utilidad, no sólo se limita al estudio de la esteatorrea, sino que además evalúa la pérdida de otros nutrientes, como nitrógeno proteico, azúcares, almidones o fibras.

Descripción del método

Se recogen muestra de heces de 72 horas, se homogenizan y colocan en placas de Petri transparentes al infrarrojo cercano, procurando que el fondo de la placa quede cubierto en su totalidad por la muestra, ya que el barrido con el haz de luz a distintas longitudes de onda se realizan en el fondo de la placa. La energía reflejada por la muestra es registrada y analizada mediante un microprocesador, con referencia a su reflexión total sobre una lámina de oro. La concentración de grasas se calcula mediante un análisis de regresión multilínea. Para ello se utilizan datos de muestras con valores estándares, realizadas por el método de Van de Kamer, por lo tanto no tienen mayor exactitud pero sí mayor precisión.

Inconvenientes: las muestras con más de un 90% de agua, pueden presentar problemas de matriz sobre la cual inciden los rayos infrarrojos. La falta de controles adecuados para controlar la calibración y evitar así tener que recurrir a los métodos químicos. La recolección de las heces durante 3 a 5 días es necesaria para reducir errores y variabilidad que se producen cuando el período de recolección es corto. Los adolescentes deben consumir entre 70 a 100 g de grasa/día para aumentar la precisión de la determinación. Esta dieta debe empezar un día antes de comenzar la recolección y continuar durante la misma. Así el promedio del consumo de grasas diario puede ser fácilmente determinado y nos permite calcular el porcentaje de grasa absorbida (normal $> 94\%$). El consumo de grasas no absorbibles como olestra produce un resultado falso positivo⁽¹⁶⁾.

Test del aliento para valorar la digestión y absorción de las grasas: isótopos estables

Éstos son sencillos, fáciles de realizar, no invasivos y se pueden repetir en el mismo sujeto. Se basan en la administración de sustratos marcados con ^{13}C (isótopo estable) como trioleína- ^{13}C junto con una comida estándar. Éstos son digeridos por las enzimas pancreáticas (lipasa y colipasa), absorbidos y metabolizados a nivel hepático con la liberación de $^{13}\text{CO}_2$, que se puede cuantificar en el aire espirado mediante espectrometría de masa o infrarrojos. El porcentaje del $^{13}\text{CO}_2$ se asume como el índice de función pancreática y/o absorción de la mucosa, dependiendo del sustrato administrado. Se han realizados estudios comparativos con el método Van de Kamer, encontrándose una correlación $r = 0,8$ ($p < 0,0001$), una sensibilidad de 92,3% y una especificidad del 94,1%, para un punto de corte de $^{13}\text{CO}_2$ de un 45%. Se está evaluando este test para determinar la eficacia de la absorción de las grasas y que en un futuro pueda reemplazar la determinación de la grasa fecal⁽¹³⁾.

Interpretación del coeficiente de absorción de grasas

Cálculo del coeficiente de absorción = $(100 - (100 \times 0,95) \times 2)$ si la excreción es de 2 g/24 h. Para la interpretación del coeficiente de absorción es necesario tener en cuenta los siguientes factores: a) cantidad y calidad de la grasa ingerida; b) si la grasa está incorporada en la dieta; c) si la cantidad ingerida es fija; d) el ritmo de defecación; e) duración del test; y f) influencias psíquicas. Un coeficiente >95 % es normal en adultos, adolescentes y niños mayores de 18 meses. En el lactante sano el coeficiente varía entre 80 y 90% y en prematuro es mucho más bajo. Estos valores sirven sólo si la dieta contiene suficiente cantidad de grasa absorbible (mantequilla, aceite vegetal o grasa con un punto de fusión bajo). La grasa de origen animal (oveja, vaca, cerdo, etc.), se absorbe con mayor dificultad, el coeficiente de absorción en sujetos sanos baja a un 90-95%⁽²⁾.

Marcadores de excreción fecal

El carbón activado y el rojo carmín han sido los más utilizados, aunque ambos, administrados con 12 horas de diferencia, aparecen en las heces en orden inverso. El polietilenglicol es fácil de determinar por métodos turbidimétricos, no tiene efectos tóxicos pero *in vitro* se ha observado que inhibe la lipasa pancreática.

MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Introducción

Son los principales componentes de la bilis. Son los responsables de la emulsificación de las grasas en el duodeno. Son sintetizados por el hígado a partir del colesterol, conjugados y secretados a la vesícula y a través de la bilis al duodeno. Se reabsorben en el íleon distal por un proceso activo y son aclarados por el hígado. Este circuito se conoce como circulación enterohepática. El *pool* es de 3 g que recirculan por lo que 25 g son secretados al intestino cada día. La interrupción del ciclo enterohepático reduce la concentración de ácidos biliares en el intestino y produce malabsorción de lípidos. En los desórdenes obstructivos del sistema hepatobiliar y en las enfermedades graves hepáticas se produce hiposecreción. En condiciones normales a través de las heces se pierden 0,5 g cada día.

Descripción del método

El método de extracción de los ácidos biliares en las heces se basa en el principio de Weber et al.^(16,17). La determinación de los ácidos biliares fecales y séricos se realiza por técnicas espectrofotométricas (Enzabile y Bile test).

Valores normales

Ácidos biliares totales: 124-290 mg/24 h. Trihidroxilados/Dihidroxilados = $0,34 \pm 0,4$ % ácido litocólico = $37,25 \pm 10,4$.

ALTERACIÓN EN LA ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS

La malabsorción proteica es común en los estados de malabsorción. Los trastornos de la absorción de las proteínas se presentan, en la insuficiencia pancreática avanzada, sobre todo en las enfermedades difusas de la mucosa del intes-

tino delgado con atrofia de las vellosidades, así como en el tránsito muy acelerado. Los péptidos liberados en el lumen intestinal por la proteína pancreática pueden atravesar la barrera intestinal y absorberse como tales por un sistema propio del enterocito, o ser completamente hidrolizados por las peptidasas solubles. Así, los péptidos disponen de dos rutas de absorción; lo cual explicaría por qué no se ha descubierto aún un déficit de peptidasas de membrana o citoplasmáticas, en cambio una anomalía congénita de transferencia apical de aminoácidos sí puede tener consecuencias digestivas.

Nitrógeno fecal

Un adulto excreta de 1 a 2 gramos de nitrógeno fecal por día y un niño entre 0,5 a 1,5 gramos equivalentes a 6-12 g de proteínas en el adulto y de 3-9 g en el niño. Entre el 8-15% corresponden a células descamativas y filtraciones de proteínas séricas a través de los espacios intercelulares. En muchos desórdenes gastrointestinales, la disminución de las proteínas séricas se debe a la pérdida de ellas por esta vía, siendo las más afectadas la albúmina y la proteína IgG por su rápido recambio. El nitrógeno excretado se puede cuantificar por los métodos NIRA, de Lowry y Kjeldalh. El método de NIRA ya ha sido previamente descrito.

Método de micro-Kjeldalh⁽²⁾

Hasta ahora la estimación de la cantidad total de nitrógeno fecal se ha realizado por el procedimiento de Kjeldalh que determina el nitrógeno total^(3,14,15); la complejidad de la técnica impide su uso rutinario. Este método es complejo. La muestra se somete a diversos procesos químicos tales como: digestión, carbonización y mineralización. Actualmente esta automatizados (industria).

Método de Lowry-Sutherland⁽³⁾

Es una técnica colorimétrica, basada en la reacción de los restos fenólicos de proteínas, con el reactivo de Folin previo tratamiento con solución cuproalcalina.

Descripción

Heces de 72 h homogeneizadas. Se pesa una alícuota y prepara una solución al 1% en agua desionizada (estable 6 h. a 4° C.). De esta solución se utiliza 0,01 ml para la determinación del nitrógeno fecal por este método.

Alfa -I-antitripsina⁽¹⁸⁾

Su concentración fecal esta elevada en la enfermedad inflamatoria por alteración de la permeabilidad del intestino. Difunde a la luz intestinal en muy escasa cantidad, es resistente a la proteólisis intestinal, por lo que su presencia en heces indica una pérdida general de proteínas por el intestino. Como marcador endógeno elimina la necesidad de administrar un radioisótopo, y hace posible este procedimiento diagnóstico a un amplio espectro de pacientes. Es una glicoproteína sintetizada por el hígado con un 12% de carbohidratos en su molécula. Es la alfa-1-globulina predominante en el suero y es el inhibidor enzimático de mayor concentra-

ción. Los estudios electroforéticos del suero y heces indican que la alfa-1-antitripsina (α -1-AT) es una proteasa compleja. El cociente monómero/complejo varía de especie a especie y ambos están presentes tanto en controles como pacientes.

Descripción

Los métodos inmunonefelométrico ($S = 70\%$, $E = 86\%$) o turbidimétrico son los más difundidos.

La α -1-AT se destruye a $\text{pH} < 3$. Lo cual indica que el test no es útil en las gastropatías exudativas.

Preparación de la muestra: se pesan 2 alícuotas del homogeneizado de heces de 0,5 g cada una. Una alícuota de 0,5 g se pone a secar a 37°C y la otra se homogeniza con 5 ml de cloruro de sodio al 0,9%. Centrifugar durante 20 minutos a 15.000 g si la muestra se va a determinar por nefelometría.

Valores normales

- Niños: hasta 0,72 mg/g de heces secas.
- Adultos: hasta 0,98 mg/g de heces secas.

Aclaramiento de α -1-antitripsina

Consiste en la determinación simultánea en sangre y heces de la α -1-antitripsina. $C = \frac{S \times V \text{ (ml/día)}}{P}$

$C = \text{ml de plasma filtrado/día}$. $S = \text{mg de } \alpha\text{-1-antitripsina por gramo de heces húmedas}$. $V = \text{volumen (gramo) de heces de 24 horas}$. $P = \text{concentración de } \alpha\text{-1-antitripsina en suero (mg/dL)}$.

Utilidad

El amplio rango de valores encontrado en el aclaramiento de α -1-antitripsina en la enfermedad inflamatoria, igual que en la "enteropatía pierde proteínas", podría deberse a una incompleta recogida de heces o a error de muestreo por las variaciones de excreción diarias.

Otros indicadores de pérdidas proteicas

Sustancias radiactivas

La pérdida de proteínas gastrointestinales puede detectarse por una variedad de macromoléculas marcadas, de las cuales ^{51}Cr -albúmina es la más utilizada. En la tabla I se compara este método con el aclaramiento de la α -1-antitripsina. Valores normales en heces recogidas durante 6 días son inferiores al 1,5 % de la dosis aplicada o en 4 días menos del 0,7% si se administra ^{51}Cr -albúmina o bien menos del 1% si se administra $^{51}\text{CrCl}_3$. En las enfermedades que cursan con exudación proteica se pueden alcanzar valores de hasta el 40%.

Falsos positivos. Contaminación de las heces con orina (por éstas se eliminan gran cantidad de isótopos). Hemorragias del tracto intestinal con pérdidas $> 1\%$ de la sangre corporal. Tienen la desventaja de que son métodos caros y que el paciente no puede estar expuesto a la radiactividad por lo tanto no son de uso rutinario como test de *screening* o para monitorizar el curso de la enfermedad.

Se han propuesto dos aminoácidos que nos pueden orientar sobre la capacidad absorbente del intestino delgado. Se

TABLA I. Comparación entre el aclaramiento de alfa-1-antitripsina y ^{51}Cr -albumina.

	Aclaramiento	^{51}Cr - Al
Valor normal	13 ± 3	40 ± 3 (ml/día)
Sensibilidad	93,3	100%
Especificidad	90	100%
Valor predict (+)	97,7	100%
Valor predict (-)	75,0	
Límite de confianza	$42,11 \pm 11,18$	100 (ml/día)

ha observado que los niveles plasmáticos de citrulina y arginina se correlacionan con la longitud del intestino y nos permiten determinar la función absorbente en base a la longitud⁽²⁰⁾.

ALTERACIÓN EN LA ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE IONES FECALES

Introducción

Bajo circunstancias normales el intestino delgado absorbe gran cantidad de sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y bicarbonato ($-\text{HCO}_3^-$). Secreta ion hidrógeno principalmente y menos anión Cl^- y anión $-\text{HCO}_3^-$. El H_2O se absorbe pasivamente con los electrolitos⁽²¹⁾.

El sodio es el ion más importante y se absorbe por tres procesos diferentes: 1) apareados a sustancias orgánicas, es decir, por proceso activo acoplado a la absorción de glucosa, sales biliares y aminoácidos; 2) sólo como Na^+ , a favor de un gradiente electroquímico; y 3) asociado al ion Cl^- , por vía electrogénica por un transportador común a Cl^- y Na^+ en la vía paracelular. La absorción de cloruro de sodio se realiza predominantemente en el intestino delgado, especialmente el íleon. El Cl^- y $-\text{HCO}_3^-$ se secretan en las criptas, el mecanismo es electrogénico. Como resultado de la difusión pasiva de un catión (normalmente, el Na) se absorbe agua. El VIP (vasopéptido intestinal activo) es un estimulador de la secreción. La hipocloremia y alcalosis metabólica se producen cuando el Cl^- se pierde por las heces y el anión bicarbonato se retiene en el líquido o fluido extracelular.

En el intestino grueso se absorben electrolitos y líquidos. Recibe entre 0,5 a 2 L/día de líquidos procedentes del íleon. Sólo excreta aproximadamente 100 ml en las heces. La absorción del Na^+ genera un potencial eléctrico que arrastra Cl^- contra un gradiente de concentración mayor que la existente en el intestino delgado. El gradiente osmótico que genera hace que se absorba agua entre 5 a 7 L/día. Cuando esta capacidad de absorción es superada por la procedente de la válvula ileocecal o su pared se produce la diarrea.

Descripción del método

Se pesa 1 g de heces. Se homogenizan con ácido clorhídrico 1 N (uno normal), en un volumen final 5 ml. Se deja en reposo durante 24 horas. Después se centrifuga a 3.000 rpm durante 30 minutos. En el sobrenadante se determinan el Na^+ y el K^+ por absorción atómica o electrodo selectivo. Soluciones patrones: $\text{Na}^+ = 20 \text{ mEq/L}$, $\text{K}^+ = 20 \text{ mEq/L}$. Para

determinar Cl⁻ las heces se homogenizan en hidróxido de sodio 1N. El resto del procedimiento es igual que el descrito arriba. Si las heces son líquidas se centrifugan y determinan los iones en el sobrenadante.

Cálculo

$\text{mEq}/24 \text{ h} = \text{mEq}/\text{L} \times \text{peso de heces de 24 h (g)} / 200$. (Un litro contiene 200g de heces.) Si son líquidas no se necesita el peso de las heces se expresan como mEq/L. Cálculo del Gap osmótico: $290 - 2([\text{Na}^+] + [\text{K}])$.

Otro método alternativo es determinar los iones en la materia fecal mineralizada, es decir, someter las heces a 600° C para obtener las cenizas y el residuo se resuspende en un volumen de agua destilada previa acificación con ácido clorhídrico 1N.

La diarrea secretora

Los principales iones osmóticos son el sodio, potasio, cloro y bicarbonato, por lo tanto la osmolaridad de las heces será similar a la calculada ($2x[\text{Na} + \text{K}]$ miliOsmol/L). Suele ser abundante, más de un litro/día a pesar del ayuno (con la excepción de la diarrea inducida por ácidos grasos), y el pH es neutro, próximo a 7. Existe tendencia a la hiponatremia y a la acidosis (Tabla II).

La diarrea congénita de sodio

Es un nuevo tipo de diarrea, es causada por un defecto congénito en el intercambio de Na⁺/protón, aumenta el sodio en las heces, y el pH es alcalino.

La diarrea osmótica

Las principales partículas osmóticas son no-electrolitos (pueden ser iones orgánicos u otras iones) y así la diferencia entre la osmolaridad calculada y la medida (GAP osmolal) será mayor de 125 mOsmol/kg (Tabla II).

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Introducción

La alteración de la hidrólisis de los nutrientes en el lumen intestinal es común en la insuficiencia pancreática debido a: pancreatitis crónica, resección pancreática, cáncer de páncreas, o fibrosis quística. Lo mismo sucede en la hipersecreción gástrica (S. de Zollinger-Ellison), que inactiva a las enzimas pancreáticas, o por un defecto en la síntesis o activación de la enteroquinasa y tripsinógeno en el duodeno. El contenido pancreático que se secreta al lumen duodenal contiene enzimas que son responsables del 50% de la digestión de los alimentos. Los profermentos almacenados en los gránulos secretores del acino pancreático se liberan por el estímulo de la colecistoquinina (CCK) o alimento y en el lumen intestinal son transformados en fermentos activos. Este paso protege al páncreas de la autodigestión⁽²²⁾. La CCK y la secretina son secretadas por células endocrinas en el intestino delgado proximal, pasan a la circulación sanguínea y se determinan en plasma (EDTA y apoproteínas) por radioinmunoanálisis o enzimoimmunoanálisis. La CCK puede actuar directamente o a través de las células vagales aferentes sobre las

TABLA II. Diagnóstico diferencial entre diarrea osmótica y secretora.

Heces	Diarrea osmótica	Diarrea secretora
Electrolitos	Na < 70 mEq/L	Na > 70 mEq/L
Osmolaridad	> (Na+K)x2	= (Na+K)x2
pH	< 5	> 6
Cuerpos reductores	positivos	negativos
Volumen	< 200 ml/día	> 200 ml/día

células acinares. Además promueve el flujo de sales biliares al contraer la vesícula y relajar el esfínter de Oddi. Su elevación produce saciedad. La secretina es liberada al lumen intestinal en respuesta al ácido presente en el duodeno. Estimula la liberación de -HCO₃ y agua desde las células ductales pancreáticas. La exploración de la función pancreática se puede realizar por métodos directos e indirectos.

Los test directos

Son altamente sensibles y específicos, pero precisan intuición y aspiración del contenido duodenal bajo la supervisión de rayos X. El personal debe ser entrenado, el costo es alto, tiene riesgo e inconveniencias para el enfermo, por lo que es realizado en pocos centros. Para estimular el páncreas se utilizan hormonas o alimentos. Los de mayor uso son.

Test de estimulación hormonal

Se realiza con preparados hormonales muy puros. La dosis de estimulación de secretina o colecistoquinina (CCK) es de 0,5-5 cu/kg (bolo por hora en caso de infusión continua). La ceruleína se puede utilizar en lugar de CCK a 75 ng/kg ó por hora. La muestra se extrae con sonda de doble luz. El volumen y la concentración de bicarbonato y la actividad enzimática se determinan por método colorimétrico en las doce fracciones obtenidas antes y después de la estimulación. La prueba dura 2 horas. Tanto el aumento como la disminución de la secreción puede ser consecuencia de la enfermedad. La secreción de bicarbonato es la primera que se altera en la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina.

Test de Lundh

La estimulación del páncreas se realiza mediante una comida de prueba líquida (300 ml que contienen 15% de proteínas, 6% de grasa y un 15% de carbohidratos). El único parámetro que se mide es la tripsina. La muestra se extrae cada 15 minutos durante 2 horas con una sonda cuyos orificios deben alcanzar la zona duodeno-yeyunal. El test depende de la liberación endógena de CCK y secretina. Alteraciones histológicas o enfermedades de la mucosa lo alteran.

Métodos indirectos

En niños la evaluación de la función pancreática se basa en métodos indirectos que miden la capacidad digestiva (esteatorrea) y la reserva funcional mediante la quimotripsina fecal y la elastasa-1 fecal, ya que la invasividad de las prue-

bas directas hacen inviable su aplicación sistemática. En la cuantificación de la esteatorrea (Van de Kamer o NIRA) hay que tener en cuenta que los lactantes alimentados con leche materna presentan esteatorrea fisiológica hasta los 45 días, que la mala recogida de heces en niños que aún no controlan esfínteres se corrige expresando las grasas fecales como porcentaje (%) y que se requiere la cuantificación de la ingesta para valorar el cociente de absorción de grasas.

Grasas fecales

En la insuficiencia pancreática esta aumentada la excreción de grasas >10 g/día en los lactantes y > de 30 g/día en los niños de 5 a 10 años. Con malabsorción de grasas el coeficiente de absorción varía entre el 40-70%. La excreción de nitrógeno es masiva, 1-4 g/día (normal < 0,5 g/día). Los ácidos grasos volátiles > 30 mmol/día (normal < 10 mmol/día) pueden contener pequeñas cantidades de ácido láctico⁽²⁾. La tinción de Sudán para las grasas ayuda al diagnóstico, pero para controlar la terapia enzimática es necesaria la cuantificación⁽²³⁾.

Quimotripsina fecal

Se puede determinar en heces de 24 horas o en muestras aisladas, requiere la suspensión del tratamiento con enzimas pancreáticas desde 5 días antes de la recogida, con el consiguiente desequilibrio nutricional y el rechazo por emitir heces muy malolientes y aceitosas⁽²⁴⁾.

Es un método indirecto, fácil y rápido, es útil en las fases avanzadas de la insuficiencia pancreática por sus elevadas sensibilidad (85%) y especificidad (90%). Pero no discrimina entre insuficiencia moderada o grave. Identifica el origen de la esteatorrea (pancreático, biliar o intestinal).

Descripción del método

Monotest (Biotécnica 2000). Utiliza como sustrato un tetrapéptido (ala-ala-pro-fe-p-nitroanilida), unido a un cromógeno (p-nitroanilida) que es liberado por la quimotripsina. Se mide fotométricamente.

La actividad se expresa como U/g de heces húmedas. Si se utilizan muestras al azar el valor normal fluctúa entre 3-30 U/g y entre 23-48 U/g en heces de 24 h. En la insuficiencia pancreática grave se han encontrado niveles < 8 U/g. Entre 10-15% de las personas sanas pueden tener resultados patológicos.

Fuentes de error

Falsos positivos están relacionados con la malabsorción, cirrosis hepática, gastrectomía, tránsito prolongado, alteración de la flora, diarrea (el aumento de volumen disminuye su concentración) y caquexia.

Elastasa 1 fecal

Es una endopeptidasa que ataca a los péptidos adyacentes a los aminoácidos alifáticos neutros. Es específica de la raza humana, no se degrada en el tracto gastrointestinal. A temperatura ambiente es estable 7 u 8 días. Se sintetiza como proelastasa por las células acinares. Tiene un peso molecu-

lar de 28 kDa, es sintetizada como un zimógeno y rompe las proteínas preferentemente por el C-terminal a alanina, valina y leucina. Su concentración en el contenido duodenal es de 0,17- 0,32 mg/ml. Tiene una alta estabilidad intestinal y resiste la degradación por proteasa y proteólisis por la flora intestinal. Actualmente es la más específica y sensible. La sensibilidad y especificidad son de 77 y 100% en la insuficiencia moderada y de 93 y 100%, respectivamente en la insuficiencia grave.

Ventajas

Es eficaz en los controles evolutivos, ya que su determinación no interfiere con el tratamiento enzimático. Estable a temperatura ambiente en 7 días. Aumenta sólo en los 3 primeros meses de vida⁽²⁵⁾.

Descripción del método

Se determina por enzimoanálisis utilizando 2 anticuerpos monoclonales que son específicos para elastasa -1 pancreática humana y que se unen a 2 epítopes distintos de esta enzima (test Schebo-Tech-Wettenberg, Alemania). La concentración de elastasa fecal se expresa como microgramos / gramo (µg/g) de heces húmedas.

Los valores normales son > 200 µg/g. En la insuficiencia pancreática moderada fluctúan entre 100-200 µg/g. En la insuficiencia pancreática grave son < 100 µg/g de heces.

Fuentes de error

Falsos positivos se observan en el síndrome de intestino corto y sobredesarrollo bacteriano, posiblemente estos pacientes tienen una insuficiencia pancreática secundaria al daño de la mucosa que reduce la liberación de secretagogos (CCK, secretina). Esto explica los niveles bajos observados en el 56,2 % de los celíacos y el 55,5% de los pacientes con síndrome de malabsorción. La dieta vegetariana en controles sanos disminuye la actividad de esta enzima.

Otros tests utilizados en la evaluación de la función pancreática

Son: la tripsina inmunorreactiva, el polipéptido pancreático, el test del PABA, pancreolauril o test de la fluoresceína dilaurato⁽²⁶⁾.

Tripsina inmunorreactiva

Se determina en suero por radioinmunoanálisis o por enzimoanálisis valor normal en niños: 10-57 ng/ml. Aumenta en pancreatitis aguda, coledocolitiasis, etapas tempranas de la fibrosis quística (cribaje neonatal de fibrosis quística) y disminuye en pancreatitis crónica con insuficiencia exocrina.

Test del PABA

No está disponible comercialmente.

El test del pancreolauril

Se realiza en dos días, el primer día se ingiere, junto con un desayuno estándar, fluoresceína dilaurato, que es hidro-

lizada por las enzima pancreática colesterol estearasa y el segundo día sólo fluoresceína. La fluoresceína se absorbe y excreta por orina. Se cuantifica tanto en plasma como en orina de 10 o 24 horas⁽²⁷⁾. Valor normal: en orina > 38% como índice de excreción y en plasma > 4 mg / dL.

Test del aliento para determinar la actividad de la lipasa pancreática

Utilizan sustratos marcados con ¹³C y que se hidrolizan en el lumen intestinal en proporción a la actividad de lipasa, estos productos de la hidrólisis se absorben y metabolizan liberando ¹³CO₂ que se elimina por los pulmones⁽²³⁾.

La sensibilidad de los métodos descritos para el estudio de la función pancreática es decreciente: secretina > elasta-sa fecal > QT fecal > test orales > PL > PABA.

FIBROSIS QUÍSTICA

La insuficiencia pancreática se manifiesta casi en el 99% de estos pacientes.

Diagnóstico y seguimiento

El diagnóstico de FQ se realiza por determinación de cloruros en sudor, despistaje genético y/o diferencia de potencial nasal. La insuficiencia pancreática se valora por la elasta-sa fecal⁽²⁸⁾. La suficiencia pancreática se valora por la lipasa sérica. El tratamiento enzimático se controla con la grasa fecal y quimotripsina fecal.

BIBLIOGRAFÍA

- Germaná B, Di Mario F, Cavallaro L, Moussa A, Lecis P, Liatoupolou S, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and pepsinogens II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Digestive and Liver Disease*. 2005; 37: 501-508.
- Peled Y, Doron H, Laufer H. D-xilose absorption test: Urine or blood? *Dig Dis Sci*. 1991; 36: 188-95.
- Codoceo R. *Gastroenterología. Pruebas básicas de diagnóstico*. Madrid: Ed ELP; 1991. p.7-22.
- Kerry KR, Anderson CM. A word test for sugar in faeces. *Lancet*. 1964; 1: 981-3.
- Stotser PO, Kilander AF. Comparison of the 1 gram (14) C-D-xylose breath test and 50 gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2000; 61: 165-72.
- Stronchii A, Furne J, Ellis, C, Levitt MD. Methanogens outcompete sulphate reducing bacteria for H₂ in human colon. *Gut*. 1994; 35: 1098-103.
- Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth presentation, diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004; 7: 19-22.
- Riordan SM, Mciver CJ, Wakafeld D. Small intestinal mucosa immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: S 52.
- Choi YK, Johlin, FC, Summers RW. Fructose intolerante: an under recognized problem. *Am.J Gastroenterol*. 2003; 98: 1348-51.
- Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS. Mutations in the translated region of the lactate gene(LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2006; 78: 339-45.
- Fine KD, Ogunji F. A new method of quantitative faecal fat microscopy and its correlation with chemically measured faecal fat output. *Am J Clin Pathol*. 2000; 113(4): 528-34.
- Amann ST, Josephson SA, Toskes PP. Acid steatorrhea: A simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 2280-84.
- Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vlariño-Insúa M, Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to asses oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 484-94.
- Benini L, Caliarì S, Guidi GC, Vaona B, Talami G, Vantini I y col. Near infrared spectrometry for fecal fat measurement: comparison with conventional gravimetric and titrimetric methods. *Gut*. 1989; 30: 1344-47.
- Codoceo R, Muñoz R, Lama R, Garcia P, Rebollo F. Screening of malabsorption by Near Infrared Reflectance Analysis (NIRA). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 24: 470.
- Balasekarn R, Porter JL, Santa Ana CA, Fordtran JS. Positive results on tests for steatorrhea in persons consuming olestra potato chips. *Ann Intern Med*. 2000; 113: 528.
- Codoceo R, Hernanz A. Determinación de ácidos y sales biliares por cromatografía en capa fina. *Revista de Diagnóstico Biológico* 1980; 29: 345-52.
- Weber A, Chartrand L, Doyon G, Gordon S, Roy C. The quantitative determination of faecal bile acids in children by the enzymatic method. *Clin Chim Acta*. 1972; 39: 524: 531.
- Rychis J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Sem. Torca. Cardio. Vasc. Durg. Pediatr. Card Surg Annu*. 2002; 5: 3-11.
- Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestine failure in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1496.
- EC Ebert. Maldigestion and malabsorption. *Disease-A-month*. 2001; 47: 1-14.
- Schili S, Corey M, Gaskin KJ. Towards the ideal quantitative pancreatic function test; analysis of test variables that influence validity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 90-101.
- Iglesias-García J. Test del aliento ¿Adiós definitivo a la manipulación de las heces? Limpiando la imagen de la esteatorrea. E Domínguez J. Iglesias (eds). *Enfermedades del pancreas. Pancreatitis crónica*. 2001. p.123-30.
- De Pedro C, Codoceo R, Vázquez P, Hernanz A. Fecal Chymotrypsin levels in children with pancreatic insufficiency. *Clinical Biochemistry*. 1986; 19: 338-340.
- Butragueño M, Rebollo F, Prieto G, Codoceo R. Elastasa fecal. Una nueva prueba no invasiva de función pancreática exocrina. *An Esp Pediatr*. 1997; sup95: 60.
- Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 27: 230-41.
- Domínguez-Muñoz JE, Malfertheiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem*. 1998; 44: 869-75.
- Cade A, Waltens MP, McGinley N. Evaluation of fecal pancreatic elastase 1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 172-6.

Guía para la exploración radiológica del tracto gastrointestinal en pediatría

R. Jiménez-Castellanos Ballesteros, M. Carrasco Rangel

INTRODUCCIÓN

Los trastornos gastrointestinales se incluyen entre los problemas más frecuentemente encontrados en pediatría, y comprenden un amplio espectro de trastornos de diferentes etiología y gravedad. La diferenciación exacta entre aquellos procesos que únicamente requieren tratamiento médico, de los que requieren intervención quirúrgica urgente, es un reto en el cual el radiólogo puede jugar un papel diagnóstico decisivo. En su evaluación diagnóstica, el radiólogo debe estar informado de los problemas específicos que afectan al tracto gastrointestinal del niño.

INDICACIONES PARA LA EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Una evaluación radiológica eficaz y un diagnóstico de certeza sólo son posibles cuando el radiólogo tiene conocimiento de los hallazgos clínicos. Las principales manifestaciones clínicas para el examen gastrointestinal en niños son vómitos, distensión abdominal y estreñimiento, dolor abdominal, sangrado rectal y una historia o sospecha de traumatismo abdominal. Cada uno de estos signos y síntomas, aislados o en combinación, pueden sugerir enfoques diferentes al examen radiológico, dependiendo de la edad del niño y de la presentación clínica. En conjunción con el pediatra, el radiólogo debe adquirir un papel activo ayudando a formular un diagnóstico de presunción y determinando las pruebas complementarias más indicadas. Únicamente una cuidadosa correlación de los hallazgos clínicos y radiológicos puede asegurar un diagnóstico de certeza y un correcto tratamiento⁽¹⁾.

Radiografía simple de abdomen⁽¹⁾

La evaluación radiológica de la mayoría de los problemas agudos gastrointestinales en pediatría empieza, y a menudo termina, con una radiografía simple de abdomen. Las series de radiografías abdominales normalmente incluyen una radiografía en decúbito supino y una proyección adicional con rayo horizontal. La elección de una radiografía en bipedestación, un decúbito, o un prono dependen de la edad y la clínica del paciente. Las bases pulmonares y la pleura se deben visualizar en las radiografías simples en todos los casos, y debemos incluir la radiografía de tórax dependiendo de la

presentación clínica. La necesidad de radiografías ulteriores la determina el diagnóstico de presunción basado en los hallazgos iniciales.

Hay que tener presente que existen algunas diferencias entre la radiografía de un adulto y la de un niño. En primer lugar, el hígado ocupa un espacio relativamente mayor en el niño, mientras que el bazo puede no ser visible y no desplaza la cámara gástrica. En segundo lugar, las líneas grasas retroperitoneales frecuentemente no se ven en el niño, debido a la escasez de grasa en dicho espacio en el lactante y niño pequeño. Por el contrario, las líneas grasas properitoneales son visibles desde la infancia.

En el recién nacido debe haber gas en el estómago desde el nacimiento. A las 6 horas, el estómago y la mayor parte del intestino delgado deben llenarse de aire y, a las 24 horas de vida, el gas debe aparecer en el recto.

Fluoroscopia y examen gastrointestinal con contraste⁽²⁾

La fluoroscopia y el examen gastrointestinal con contraste siguen siendo un paso importante en la evaluación de la mayoría de los problemas gastrointestinales de los niños. Es esencial usar una técnica meticulosa para llegar a un diagnóstico de certeza. El bario es seguro, proporciona unos detalles diagnósticos excelentes y es el medio de contraste de elección en los exámenes gastrointestinales en pediatría. En el pasado, los medios de contraste hiperosmolares hidrosolubles (gastrografin) se usaban en pacientes con riesgo de perforación. Sin embargo, la hipertonicidad de estos medios y una potencial asociación con complicaciones pulmonares, intestinales y sistémicas limitan su utilización, especialmente en niños pequeños. Los medios de contraste hiposmolares hidrosolubles (iopamidol, iohexol, y metrizamida) se pueden utilizar para el examen del tracto gastrointestinal superior y del inferior y proporcionan una excelente alternativa cuando el bario está contraindicado.

Únicamente hay dos contraindicaciones relativas al uso del bario como medio de contraste: la sospecha de perforación del intestino o una predisposición para la aspiración pulmonar del bario. Sin embargo, ninguna supone una contraindicación absoluta. El bario en el retroperitoneo, mediastino o en cavidad peritoneal, que es rápidamente elimina-



FIGURA 1. Estudio del esófago distal, que muestra unos pliegues de aspecto normal.



FIGURA 2. Examen gastroduodenal. Pliegues gástricos de aspecto normal.



FIGURA 3. Examen gastroduodenal. Estudio del bulbo duodenal con el paciente en posición de decúbito supino.

do de estos espacios, supone un riesgo mínimo de secuelas. Igualmente, el bario aspirado provoca el reflejo de la tos.

Los medios iónicos y no iónicos se pueden diluir hasta hacerse casi isotónicos, mientras mantienen la suficiente concentración de yodo para proporcionar una opacificación del intestino, así como unos excelentes detalles de la mucosa. Los medios de contraste hidrosolubles hiposmolares no tienen una toxicidad significativa pulmonar o gastrointestinal, y no son absorbidos en los tejidos, lo que permite una visualización más prolongada del intestino delgado y del grueso. El principal inconveniente de estos medios es su elevado coste. Por ello, su utilización se limita al estudio del sistema gastrointestinal de los recién nacidos y niños pequeños, así como en aquellos pacientes con riesgo de aspiración traqueobronquial, perforación e infiltración del peritoneo o estasis intestinal con absorción del medio de contraste.

Aunque los medios de contraste hidrosolubles hiposmolares aún no están formalmente aprobados como tales en gastroenterología pediátrica, están ganando en popularidad y su uso está aumentando actualmente.

Otro medio de contraste ampliamente empleado en la exploración del tracto gastrointestinal es el aire. Tiene su principal aplicación en la reducción de las invaginaciones. La reticencia a su uso se ha atribuido a su mayor dificultad de manejo, que lógicamente dependerá de la experiencia del radiólogo. Además, la presión de aire que debe insuflarse debe ser regulada y la dosis de radiación absorbida es un poco

más alta. Más importante, sin embargo, es la proporción de perforación con aire, que tiene una tasa del 2,5% en comparación con el 0,5% que existe con bario.

El aire también es útil como contraste en la sospecha de atresia de esófago. Sólo se necesita un poco de aire, administrado a través de una sonda nasogástrica, para perfilar el muñón atrésico, sin el riesgo de aspiración que estaría presente si se usase un medio de contraste positivo.

TÉCNICAS DE EXAMEN

Para el estudio del tracto gastrointestinal superior, se administra el contraste por vía oral, empleando un biberón en niños pequeños.

Esófago⁽³⁾

La exploración habitual del esófago se realiza bajo control fluoroscópico, observándose el paso del bario desde la orofaringe hasta su entrada en el estómago y obteniéndose radiografías en diversas proyecciones.

Para explorar la mucosa esofágica se utiliza una suspensión de bario espeso, que permite ver los pliegues longitudinales del esófago cuando está colapsado (Fig. 1). Esta técnica es idónea para investigar varices, pequeñas úlceras o tumores que alteran el patrón mucoso. El doble contraste permite el estudio de la mucosa con el esófago distendido, después de administrar una sustancia efervescente, seguida de un vaso con pastilla de bario de alta densidad. Constitu-



FIGURA 4. Examen gastroduodenal. Estudio del bulbo duodenal con el paciente en posición de decúbito lateral derecho.



FIGURA 5. Examen gastroduodenal. Estudio del antro gástrico y bulbo duodenal con el paciente en posición oblicua anterior izquierda.



FIGURA 6. Examen gastroduodenal. Proyección realizada con el paciente en bipedestación.



FIGURA 7. Examen esófago-gastroduodenal. Importante reflujo gastroesofágico, con el paciente en posición de decúbito supino.

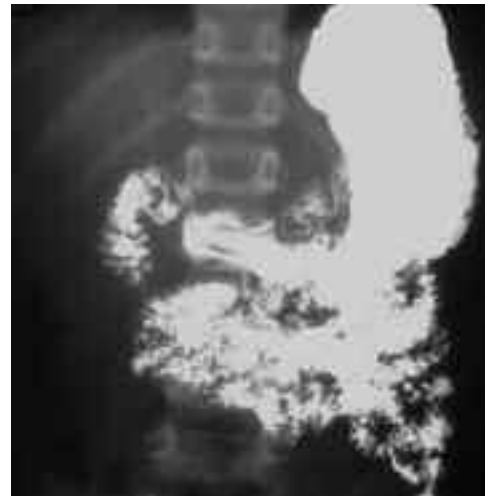


FIGURA 8. Tránsito intestinal. Estudio realizado a los 20' en el que se observan rellenas por material de contraste la cámara gástrica, marco duodenal y asas de yeyuno proximal.

ye el estudio de elección para examen de pequeñas úlceras, erosiones, estenosis, esofagitis y tumores precoces.

El uso de aire como medio de contraste ya ha sido comentado con anterioridad.

Estómago y duodeno⁽⁴⁾

Para el estudio del estómago y del duodeno, en la actualidad se considera el examen bifásico como el método de elección. Esta técnica consiste en el empleo de contraste doble y

único: una proyección con aire-contraste para visualizar y estudiar la superficie mucosa del esófago, estómago y duodeno, y una segunda fase con contraste único para estudiar la motilidad esofágica, la unión gastrointestinal, la distensión por efecto del contraste y el contorno de la pared intestinal. No obstante, las imágenes de aire y bario del estómago y duodeno son adecuadas para la evaluación de la mucosa, pero no son de realización obligatoria como en la población adulta (Fig. 2).

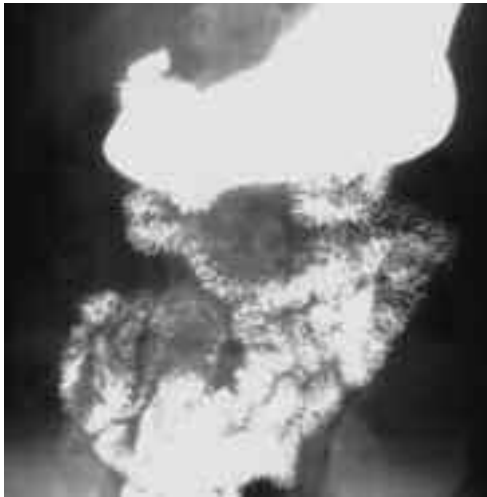


FIGURA 9. Tránsito intestinal. Estudio realizado a los 30' en el que se observan rellenas por material de contraste la cámara gástrica, marco duodenal y asas de yeyunos proximal y distal.

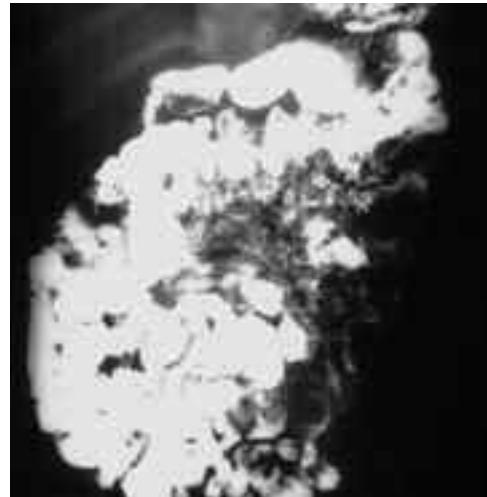


FIGURA 10. Tránsito intestinal. Estudio realizado a las 2 h en el que se aprecia material de contraste relleno todo el intestino delgado y parte del marco cólico. Existe una menor cantidad de bario en cámara gástrica.

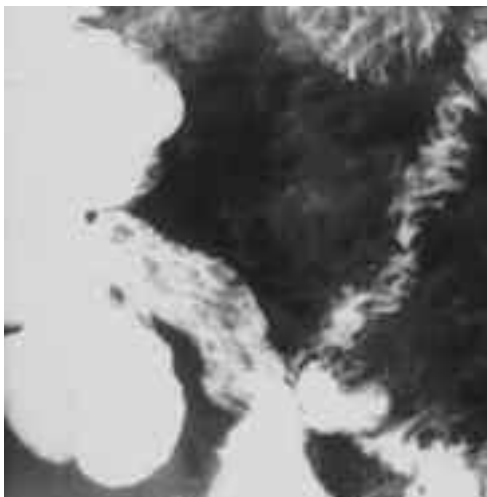


FIGURA 11. Estudio selectivo del íleon distal, con compresión extrínseca, que muestra unos pliegues mucosos de aspecto normal.



FIGURA 12. Enema opaco. Plenificación del colon con el material de contraste. Se observan numerosos defectos de repleción secundarios a la existencia de material fecal en un caso de estreñimiento psicógeno.



FIGURA 13. Enema opaco. Estudio con doble contraste. Hallazgos radiológicos tempranos en la colitis ulcerosa. Mucosa de aspecto granular.



FIGURA 14. Enema opaco. Estudio con doble contraste de la flexura hepática. Fase polipoide de la colitis ulcerosa.



FIGURA 15.
Enema opaco.
Estudio
selectivo del
recto-sigma,
con el paciente
en posición
lateral.



FIGURA 16.
Enema opaco.
Estudio
selectivo de la
flexura
hepática, con el
paciente en
posición
oblicua
anterior
derecha.



FIGURA 17.
Enema opaco.
Estudio
selectivo de la
flexura
esplénica, con
el paciente en
posición
oblicua
anterior
izquierda.



FIGURA 18.
Enema opaco.
Estudio
selectivo del
sigmoides con
el paciente en
posición
oblicua
anterior
derecha.

Generalmente se obtiene una radiografía en supino del estómago, una vez conseguido el recubrimiento adecuado de la mucosa con bario (Fig. 3). El paciente se gira hacia la derecha en posición oblicua posterior marcada o lateral derecha, con lo que se obtienen proyecciones del cardias y del fundus con contenido aire-contraste (Fig.4). El paciente vuelve a ponerse en posición de supino y ligeramente inclinado a la izquierda para permitir que el bario se deposite en el antro gástrico y duodeno.

Volvemos a colocar al paciente en posición oblicua anterior derecha y se le administra bario de baja densidad. Con una cantidad suficiente de bario en el estómago, el antro y el bulbo duodenal, se obtienen proyecciones en esta posición.

Para una mejor visualización del bulbo duodenal y canal pilórico, colocamos al paciente en posición oblicua anterior izquierda (Fig. 5).

En los estudios de imagen del tracto gastrointestinal superior en el grupo de edad pediátrica, se evalúan el mecanis-

mo de la deglución, la presencia o ausencia de reflujo nasofaríngeo, los contornos y patrón de motilidad del esófago y unión gastroesofágica y también la integridad anatómica y funcional del estómago, duodeno y yeyuno proximal.

La localización del ligamento de Treitz es de capital importancia para establecer la normal rotación y posición del tracto gastrointestinal. Normalmente se localiza a la izquierda de la columna, por detrás del estómago, a la altura del bulbo duodenal (Fig. 6).

La evaluación radiográfica del reflujo gastroesofágico es polémica. Algunos evalúan la presencia o ausencia de reflujo con 5 minutos de fluoroscopia intermitente, mientras que otros confían en la combinación de la observación casual del reflujo gastroesofágico durante el estudio del tracto gastrointestinal superior. Por debajo de 9 a 12 meses de edad, todos los lactantes tienen reflujo ocasionalmente. En cualquier caso, el tratamiento para los síntomas causados por el reflujo gas-



FIGURA 19. Enema opaco. Estudio realizado tras la evacuación del material de contraste. Permite apreciar unos pliegues mucosos de aspecto normal.



FIGURA 20. Enema opaco. Invaginación intestinal. La cabeza de la invaginación se encuentra a nivel del ciego, impidiendo que el bario pase al intestino delgado.



FIGURA 21. Enema opaco. Resolución de la invaginación, con un relleno total del marco cólico y de asas de íleon distal.

troesofágico debe ser guiado por los hallazgos clínicos (por ejemplo, aspiración o fallo de medrar), más que por los radiológicos (Fig. 7).

Intestino delgado⁽⁴⁾

Los estudios con contraste del intestino delgado de un niño difieren significativamente de los de un adulto en las circunstancias clínicas, de manera que condicionan el tipo y modo de estudio que se van a realizar. Las anomalías congénitas del intestino, como la malrotación, ocurren más frecuentemente en niños, mientras que la enfermedad inflamatoria intestinal raramente ocurre en niños de menos de 10 años de edad. Es, por tanto, fundamental, que el radiólogo conozca los potenciales riesgos y los posibles efectos que el estudio va a tener en los protocolos de tratamiento subsiguiente.

El estudio del intestino delgado se extiende desde el ligamento de Treitz hasta la válvula ileocecal. Las radiografías simples son con frecuencia el primer examen radiológico utilizado. Éstas pueden demostrar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal, la dilatación anómala de asas intestinales y la existencia de luminogramas patológicos.

El tránsito del intestino delgado consiste en la administración de bario por vía oral y la obtención de radiografías seriadas del intestino, hasta que el contraste llega al ciego (Figs. 8, 9 y 10). El estudio especializado del intestino delgado debe incluir fluoroscopia intermitente y radiografías focales de las áreas sospechosas, junto con radiografías generales estándar.

La compresión cuidadosamente graduada bajo fluoroscopia es imperativa para desplegar y separar las asas superpuestas del intestino delgado (Fig. 11).

Enema de contraste

El estudio con enema de contraste en niños se realiza principalmente en tres casos⁽⁵⁾:

- Para la evaluación anatómica de sospecha de obstrucciones “bajas”, síndrome del colon izquierdo pequeño en neonatos, atresia ileal o tapones de meconio.
- Para la determinación de la presencia o ausencia de una zona de transición en la sospecha de enfermedad de Hirschprung.
- Raramente, para la evaluación de la hemorragia gastrointestinal baja.

Un enema de contraste con un medio hiperosmolar (gastrografin) es diagnóstico en los casos de íleo meconial. Éste se produce cuando se espesa el meconio y obstruye el íleon distal, prácticamente siempre en pacientes con fibrosis quí-

tica. En el 30 a 50% de los casos de íleo meconial, el contraste hidrosoluble hiperosmolar es útil como tratamiento. Siempre está presente un microcolon.

En los niños, no suele ser necesaria una preparación del colon tan rigurosa como se hace en los adultos, ya que las lesiones intraluminales infantiles (carcinoma, pólipos) son menos comunes. Particularmente en la evaluación de la enfermedad de Hirschprung no se debe hacer ninguna preparación del colon, porque esto puede impedir la determinación de una zona de transición, especialmente en el recto. Por esta razón, se utiliza un catéter recto sin punta bulbosa que minimice la perturbación de la anatomía anorrectal (Fig. 12).

Por otro lado, para evaluar la mucosa del colon en pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal o pólipos, la preparación adecuada es obligatoria. El uso de un enema con punta de balón está contraindicado en prácticamente todas las exploraciones del tracto gastrointestinal inferior en niños. La colocación adecuada de una punta del enema suave, maleable y bulbosa, es suficiente y prácticamente atraumática.

La técnica más empleada es la del doble contraste, que consiste en la administración intracolónica de bario de alta densidad seguida de la insuflación de aire, para poner de manifiesto la totalidad de la mucosa del recto y del colon (Figs. 13 y 14).

La realización de radioscopia con el paciente en posición de prono o de supino es una cuestión de preferencias personales. Sin embargo, a la salida del estudio, el paciente debe estar en posición lateral izquierda, para que el espacio recto-sacro sea evaluado adecuadamente (Fig. 15). Además, se realizan placas focales de las flexuras hepática (Fig. 16) y esplénica (Fig. 17) y del colon sigmoide (Fig. 18) para valorar estas áreas apropiadamente.

Es obligatoria una radiografía de postevacuación (Fig. 19), sobre todo tras la reducción de la invaginación, para verificar que no hay recidiva y, tras toda exploración de enema de contraste, para la evaluación en detalle de la mucosa intestinal (Figs. 20 y 21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Halpert RD, Feczko PJ. Gastrointestinal radiology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999.
2. Blickman H. Pediatric radiology: the requisites. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.75-125.
3. Swischuk LE. Imaging of the newborn, infant and young child. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
4. Merten DF. Practical approaches to pediatric gastrointestinal radiology. Radiol Clin North Am. 1993; 31: 6.
5. Summer TE, Auringer ST. Pediatric gastrointestinal. Radiology. Radiol Clin North Am. 1996; 34: 4.

Ecografías hepatobiliar y gastrointestinal en pediatría

A. Rivera Domínguez

HÍGADO Y VÍAS BILIARES

Técnica de estudio

El hígado se estudia casi en su totalidad por vía subcostal, aunque a veces es necesario completar el estudio con cortes realizados por vía intercostal.

Se realizan cortes transversales y longitudinales con el paciente en decúbito supino y si es necesario en decúbito lateral izquierdo y/o derecho con el fin de valorar todas las porciones del parénquima hepático. También debe valorarse el sistema venoso hepático y el portal, arteria hepática, vías biliares y vesícula biliar.

Generalmente en niños utilizamos un transductor de 6 Mhz pero, en caso de pacientes obesos o niños mayores, es necesaria la utilización de transductores de 3,5 Mhz.

Para un estudio adecuado de la vesícula biliar y las vías biliares debe realizarse un ayuno de 4-6 horas⁽¹⁾.

ANATOMÍA

La anatomía lobar y la segmentaria

La fisura interlobar conteniendo a la vena hepática media superiormente y la fosa vesicular posteroinferiormente separa el lóbulo derecho y el izquierdo hepáticos.

El lóbulo derecho generalmente es mayor que el izquierdo y se extiende inferiormente hasta el nivel de la fosa renal, aunque ocasionalmente, como variante anatómica, puede observarse una extensión más caudal, que incluso puede llegar hasta la cresta ilíaca se denomina lóbulo de Riedel y es más frecuente en mujeres.

El lóbulo derecho se divide en segmentos anterior y posterior por la vena hepática derecha y la vena hepática izquierda divide el lóbulo izquierdo en sus segmentos lateral y medial (Fig. 1).

La ramificación de la vena porta en sus ramas derecha e izquierda divide los dos lóbulos hepáticos en un segmento craneal y un segmento caudal.

La división producida por las venas hepáticas y la vena porta fundamenta la anatomía segmentaria del hígado (Esquema 1). De esta manera se originan 8 segmentos:

- Segmento I: lóbulo caudado.
- Segmento II: lateral-superior izquierdo.
- Segmento III: lateral- inferior izquierdo.
- Segmento IV: paramedial izquierdo; a) superior, b) inferior.
- Segmento V: antero-inferior derecho.

- Segmento VI: postero-inferior derecho.
- Segmento VII: postero-superior derecho.
- Segmento VIII: antero-superior derecho.

El lóbulo caudado se sitúa anteriormente y a la izquierda de la vena cava inferior⁽²⁾.

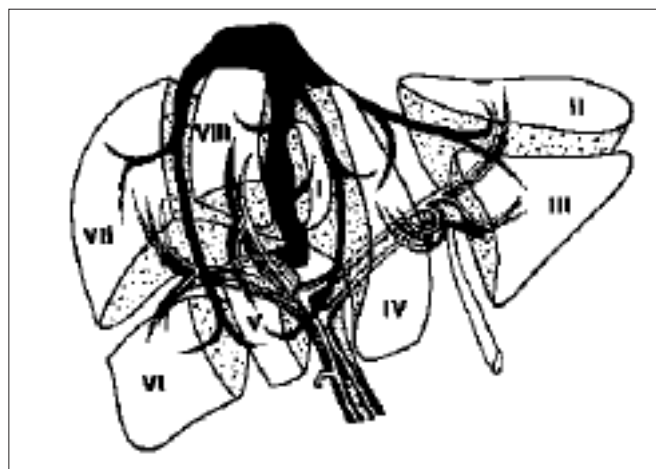
Anatomía venosa

Ecográficamente es fácil distinguir entre venas porta y venas hepáticas.

Las venas porta están rodeadas por tejido fibrograso junto con la arteria hepática y el conducto biliar, constituyendo la tríada portal, por lo que sus paredes son ecogénicas y bien definidas. Se ramifican horizontalmente respecto al hilio hepático y su calibre aumenta hacia el hilio (Fig. 2).

El diámetro de la vena porta a nivel del hilio hepático es de aproximadamente $8,5 \pm 2,7$ mm en paciente hasta los 10 años y de 10 ± 2 mm en pacientes entre 10 y 20 años⁽¹⁾.

Las venas hepáticas conducen la sangre desde el parénquima hepático a la circulación sistémica, drenando en la vena cava inferior (VCI), por lo que su calibre aumenta en su curso hacia el diafragma y la VCI. Sus paredes están rodeadas por parénquima hepático, presentando unos márgenes imperceptibles.



ESQUEMA 1. División segmentaria del hígado. División funcional del hígado y los segmentos de acuerdo a la nomenclatura de Couinaud. (Reproducción de Bismuth H. *Surgical Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver*. Word J. Surg. 1982; 6: 6).



FIGURA 1.
Venas hepáticas
desembocando
en la vena cava
inferior.



FIGURA 2.
Ramificación
de la vena
porta.

Anatomías arterial y biliar

Las arterias y conductos biliares junto con las ramas de las venas porta constituyen la tríada portal. Sólo la porción extrahepática de la arteria hepática y la vía biliar son vistas en ecografía, ya que el tamaño normal de estas estructuras intrahepáticas no permiten su reconocimiento por ecografía.

En el hilio hepático la arteria hepática se localiza anterior y ligeramente medial a la porta y el conducto hepático común se localiza anterior y lateral a la porta.

El tamaño del colédoco es menor de 2 mm. en niños hasta un año, 4 mm en niños mayores y 7 mm en adolescentes y adultos⁽¹⁾.

Patrón de flujo normal con Doppler

La vena porta tiene un flujo casi continuo, monofásico, con pocas variaciones con la respiración y el ciclo cardíaco (Fig. 3).

En casos de fallo cardíaco congestivo o insuficiencia tricúspide puede hacerse marcadamente pulsátil.

Al contrario que la vena porta, las venas hepáticas muestran un flujo anterógrado y retrógrado reflejando cambios en relación con el ciclo cardíaco (Fig. 4). En casos de cirrosis grave el flujo se vuelve no pulsátil.

La arteria hepática tiene un patrón de baja resistencia con una diástole alta⁽²⁾.

El parénquima hepático tiene una ecoestructura homogénea, en neonatos y en niños pequeños puede tener una ecogenicidad similar al riñón. A partir de los seis meses la ecogenicidad hepática es generalmente mayor que la de los riñones y ligeramente menor que la del bazo⁽¹⁾.

VESÍCULA BILIAR

Ecográficamente se ve como una estructura anecoica, ovoide, localizada en la cara inferior del hígado entre el lóbulo derecho el izquierdo.

Sus segmentos son: fundus, cuerpo y cuello. A veces el cuello es muy redundante y puede confundirse con septaciones o dilataciones del colédoco.

El tamaño de la vesícula biliar en niños hasta un año es generalmente de 1,5 a 3 cm. de longitud y en niños mayores de 3 a 7 cm⁽¹⁾.

HÍGADO. HALLAZGOS PATOLÓGICOS

La ecografía es el método inicial de elección en el estudio de la patología del hígado y las vías biliares. Las principales indicaciones para su estudio son:

- Hepatomegalia
- Masa palpable
- Infección
- Ictericia

La ecografía nos permite valorar el tamaño hepático, su morfología y ecoestructura así como identificar la existencia de lesiones focales, ver si se trata de lesiones únicas o múltiples, sólidas o quísticas. En general la ecografía es un método muy sensible para detectar lesiones hepáticas y poco específico, por lo que los hallazgos en algunos casos y en un contexto clínico adecuado serán diagnósticos y en otros deberán ser completados con otras pruebas diagnósticas.

AFECTACIÓN DIFUSA DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO

Infiltración grasa

Es el resultado de un excesivo acúmulo de triglicéridos dentro de los hepatocitos.

Generalmente asintomática. Puede presentarse en pacientes con alteraciones de la nutrición (desnutrición o hiperalimentación), enfermedades metabólicas (diabetes, hiperlipemias), enfermedades del almacenamiento del glucógeno, fibrosis quística y tratamiento esteroide. Generalmente desaparece si se corrige la causa subyacente⁽²⁾.

La infiltración grasa puede ser difusa o focal. La forma difusa se manifiesta ecográficamente con hepatomegalia y un aumento de la ecogenicidad hepática, apreciándose el riñón derecho muy hipocogénico en relación al hígado. En

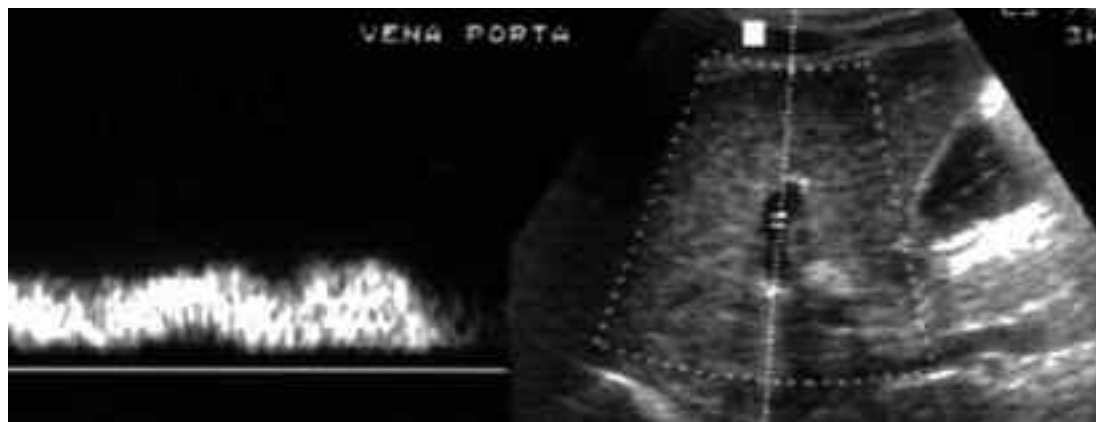


FIGURA 3. Flujo venoso portal.

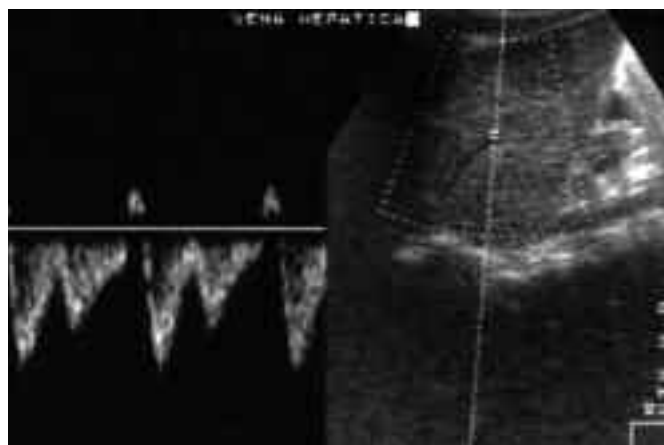


FIGURA 4. Flujo venoso en vena hepática izquierda.



FIGURA 5. Infiltración grasa difusa grave, con mala definición de estructuras vasculares y diafragma.

casos más graves las estructuras vasculares pueden estar pobremente definidas o no visualizarse (Fig. 5).

En la infiltración grasa focal se aprecia ecográficamente un área hiperecogénica, que no desplaza ni distorsiona las estructuras vasculares adyacentes, lo que puede ser de utilidad para diferenciarla de una lesión focal ocupante de espacio (Fig. 6)⁽⁸⁾.

Cirrosis

Las causas de cirrosis en el niño incluyen: hepatitis crónica, fibrosis hepática congénita, atresia biliar, fibrosis quística y alteraciones metabólicas⁽¹⁾.

Los hallazgos ecográficos incluyen: hígado pequeño con disminución del lóbulo derecho y aumento del lóbulo izquierdo y caudado, bordes abollonados, ecoestructura inhomogénea y mala transmisión del sonido, que conduce a una mala definición de estructuras vasculares y del diafragma (Fig. 7)⁽⁸⁾.

Cuando se desarrolla hipertensión portal podemos detectar ascitis, esplenomegalia y circulación colateral.

Infiltración neoplásica

Los tumores que afectan difusamente al parénquima hepático incluyen: linfoma, metástasis de neuroblastoma y, raramente, carcinoma hepatocelular en paciente con cirrosis.

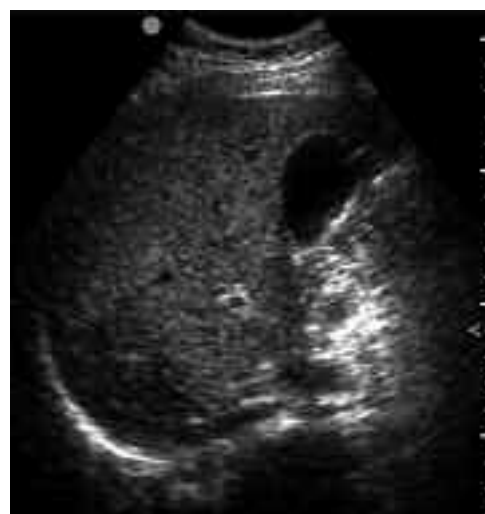


FIGURA 6. Infiltración grasa geográfica: hígado aumentado de ecogenicidad, imagen hipoeecogénica que corresponde a hígado sano respetado, dando aspecto de lesión focal.

Ecográficamente se observa hepatomegalia con un parénquima heterogéneo y compresión y desplazamiento de las estructuras vasculares normales⁽¹⁾.

LESIONES FOCALES

- a. Tumores
- b. Abscesos
- c. Quistes
- d. Hematomas



FIGURA 7. Cirrosis hepática: hígado con lóbulo caudado aumentado de tamaño y bordes abollonados. Ascitis en relación con hipertensión portal. Vesícula con paredes engrosadas debido a hepatopatía y barro biliar.



FIGURA 9. Hemangioendelioma: masa sólida, hipoecogénica, mal delimitada que ocupa prácticamente todo el lóbulo izquierdo hepático.

A. TUMORES

Tumores malignos primarios

El hepatoblastoma y el Ca hepatocelular son los dos tumores hepáticos primarios más frecuentes en niños.

Hepatoblastoma

Es más frecuente en niños menores de 3 años. Se ha asociado con el síndrome de Beckwith-Weidemann (hipoglucemia, macroglosia, visceromegalia, hemihipertrofia y hernia umbilical u onfalocele) y con precocidad sexual⁽²⁾.

Los niveles séricos de alfa-fetoproteína están casi siempre elevados.

Ecográficamente suele presentarse como una lesión única, sólida y grande, de ecogenicidad mixta, con márgenes pobremente definidos, con pequeños quistes y depósitos de calcio en su interior.

Los vasos intrahepáticos están desplazados o amputados por la masa. La trombosis tumoral es menos frecuente que en el Ca hepatocelular.

Carcinoma hepatocelular

Es raro en niños. Es más frecuente en niños con enfermedad hepática subyacente, deficiencia de alfa-1 antitripsina,



FIGURA 8. Metástasis múltiples.

na, atresia biliar, enfermedad de almacenamiento del glucógeno y hepatitis crónica⁽²⁾.

Los niveles séricos de alfa-fetoproteína están habitualmente aumentados.

Los hallazgos ecográficos no son específicos, puede presentarse como una masa homogénea y ligeramente hiperecogénica. A veces puede ser multicéntrico, de ecogenicidad variable y raramente calcifican.

La invasión venosa portal es frecuente y sugiere el diagnóstico de malignidad⁽⁸⁾.

Metástasis

Las metástasis en el hígado normalmente provienen de neuroblastoma, tumor de Wilms, leucemia o linfoma⁽²⁾.

Las metástasis pueden ser únicas o múltiples, sin que exista una correlación definitiva entre el tipo de tumor de origen y el comportamiento ecográfico de las metástasis.

La ecografía puede detectar metástasis únicas de incluso 1 ó 2 cm. de diámetro, pero es más fácil de diagnosticar las lesiones múltiples (Fig. 8). La ecografía también es útil para evaluar los efectos de la quimioterapia⁽⁸⁾.

Tumores hepáticos benignos

La mayoría son de origen vascular, generalmente hemangioendelioma o hemangioma cavernoso.

Hemangioendelioma

Son masas altamente vascularizadas que pueden producir suficientes comunicaciones arteriovenosas como para desembocar en fallo cardíaco de alto gasto.

Más frecuente en RN y niños menores de 6 meses⁽⁸⁾.

Ecográficamente se presentan como masas sólidas, únicas o múltiples de ecogenicidad variable, conteniendo frecuentemente focos de calcio (Fig. 9).

La ecografía Doppler muestra flujo sanguíneo en múltiples vasos tortuosos tanto en la periferia como en el interior de la masa. Cuando las comunicaciones A-V son graves, el tronco celíaco, la arteria hepática y las venas están dilatadas y la aorta infracelíaca es pequeña.

Hemangiomas

Son más frecuentes en adultos. Es la neoplasia benigna hepática más frecuente en niños. Asintomática, se detectan de forma incidental en ecografía, como lesiones hiperecogénicas, bien definidas, generalmente inferiores a 2 cm (Fig.

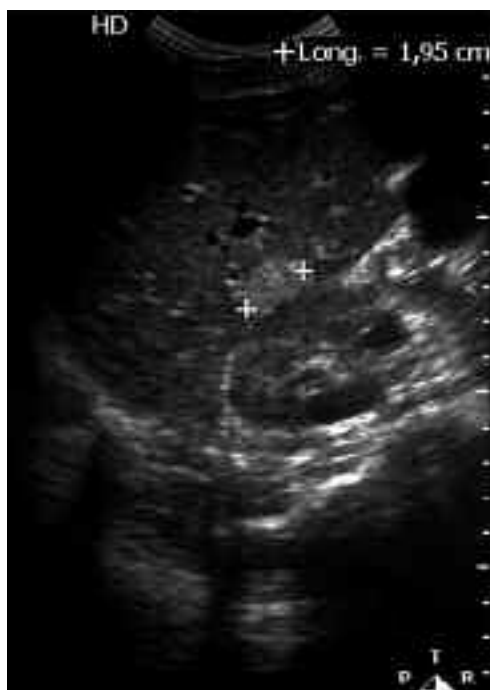


FIGURA 10.
Hemangioma: lesión nodular, sólida, hiperecogénica, bien definida, en lóbulo derecho hepático.



FIGURA 11.
Absceso hepáticos: se identifican dos lesiones hipocogénicas, no homogéneas, debidas a abscesos hepáticos tras sepsis por apendicitis perforada.



FIGURA 12.
Candidiasis: múltiples nódulos con centro ecogénico, rodeados por halo hipocogénico, produciendo la apariencia en "ojo de buey".

10). A veces pueden ser heterogéneas o hipocogénicas, tratándose en estos casos de hemangiomas atípicos⁽⁸⁾.

Hamartoma mesenquimal

Son más frecuentes en niños menores de 2 años. Ecográficamente aparece como masa quística multilocular, bien definida, de gran tamaño. Si los espacios quísticos son de pequeño tamaño, la masa puede aparecer predominantemente sólida⁽¹⁾.

Hiperplasia nodular focal

Poco frecuentes. Ecográficamente aparecen como una lesión solitaria, homogénea, hipocogénica o isoecogénica con el parénquima hepático. Típicamente pueden presentar una cicatriz central que sugiere el diagnóstico⁽¹⁾.

Adenomas

Son raros. En niños se asocia con enfermedades metabólicas (especialmente, enfermedad por depósito de glucógeno), anemia de Falconi y galactosemia.

Los hallazgos ecográficos son inespecíficos, generalmente se presentan como una lesión bien circunscrita hipo o isoecogénica con el parénquima hepático⁽¹⁾.

B. ABSCESOS

Abscesos piogénicos

Son muy raros en niños y generalmente están asociados con sepsis, extensión hematógena de un proceso infeccioso como apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal, onfalitis, tromboflebitis tras cateterización de la vena umbilical y trauma. Los niños con disminución de la inmunidad tienen un mayor riesgo de desarrollar abscesos hepáticos.

Los signos ecográficos incluyen pared irregular mal definida, centro hipocogénico o anecoico con refuerzo acústico

posterior. Ocasionalmente el contenido central es altamente ecogénico debido a gas, también pueden verse septos, debris y nivel líquido-líquido⁽²⁾.

El diagnóstico diferencial de las lesiones que pueden simular abscesos incluyen quiste hidatídico, hematoma intrahepático en evolución y, raramente, metástasis quísticas (Fig. 11).

Abscesos por hongos

Se dan casi siempre en pacientes con sistema inmune comprometido. Más frecuentemente son producidos por *Candida albicans*.

Ecográficamente pueden presentarse como lesiones múltiples de 1 ó 2 cm de diámetro con pared irregular que pueden afectar también al bazo y, ocasionalmente, a los riñones⁽⁸⁾.

La apariencia ecográfica más frecuente es como nódulos hipocogénicos no específicos, también pueden verse como imágenes en "diana" o en "ojo de buey" con un centro ecogénico rodeado de un halo hipocogénico (Fig. 12).



FIGURA 13. Quiste hidatídico con múltiples vesículas hijas.

C. QUISTES

Quiste simple

Son frecuentemente observados como hallazgos incidentales, aunque pueden formar parte de enfermedades con la enfermedad de von-Hippel-Lindau o de la poliquistosis hepatorrenal.

Son fácilmente diagnosticados por ecografía. Se manifiestan como imágenes nodulares, anecoicas, con márgenes lisos y pared no perceptible, con marcado refuerzo acústico posterior. A veces pueden presentar septos finos en su interior.⁽⁸⁾

Quiste hidatídico

Infección parasitaria causada por larvas de *Echinococcus*. Ecográficamente pueden presentar tres patrones⁽¹⁾:

- Tipo I: quiste anecoico simple que puede ser homogéneo o contener membranas en su interior.
- Tipo II: lesión con vesículas hijas y/o matrix ecogénica (Fig. 13).
- Tipo III: lesión densamente calcificada.

En niños el tipo I es el más frecuente. La demostración de vesículas hijas es patognomónico de enfermedad hidatídica.

D. HEMATOMAS

El hematoma afectando al parénquima hepático puede ser central o periférico con o sin ruptura de la cápsula hepática.

El hematoma inicialmente es ecogénico con bordes mal definidos y con el tiempo va volviéndose hipoecogénico, quístico y mejor delimitado⁽¹⁾.

La colección subcapsular se ve como una imagen lenticular alrededor del hígado.

La asociación con hemoperitoneo es variable.

Aunque la ecografía puede detectar lesiones, en los traumatismos hepáticos el método inicial de elección es la TAC, mientras que los ultrasonidos están indicados para el seguimiento de los traumatismos hepáticos conocidos.

Vía biliar. Hallazgos patológicos

La ictericia es la causa más común de estudio ecográfico de la vía biliar en el niño.



FIGURA 14. Quiste de colédoco tipo I.

Causas de ictericia neonatal⁽¹⁾

- En RN la atresia biliar y la hepatitis neonatal son las causas más frecuentes de ictericia
- Quiste de colédoco
- Enfermedades sistémicas: *shock*, sepsis, fallo cardíaco, enfermedades hemolíticas
- Enfermedades metabólicas: galactosemia, déficit de alfa-1 antitripsina, enfermedad de depósito de glucógeno
- Fibrosis quística
- Nutrición parenteral total

Causas de ictericia en niños mayores⁽¹⁾

- La enfermedad hepatocelular es la causa más frecuente
- Obstrucción biliar:
 - Neoplasia
 - Colelitiasis
 - Estenosis
 - Quiste de colédoco

Atresia biliar/hepatitis neonatal

Son la causa más frecuente de ictericia en el periodo neonatal. La distinción entre ellas es muy importante ya que la hepatitis neonatal tiene tratamiento médico y la atresia biliar, tratamiento quirúrgico para prevenir la cirrosis biliar.

La apariencia ecográfica es similar en ambos casos. La vesícula biliar puede verse de tamaño normal hasta un 10% de los casos de atresia biliar, por lo que su identificación no excluye el diagnóstico⁽²⁾.

Aunque la ecografía no es suficiente para diferenciar entre ambas entidades sí es útil para descartar otras causas de ictericia, como quiste de colédoco o coledocolitiasis.

El método de elección para el diagnóstico es la gammagrafía. En la atresia no se observa paso del trazador al intestino.

Quiste de colédoco

Es la dilatación del conducto hepático común en longitud variable y con distinta gravedad.



FIGURA 15. Dilatación de la vía biliar intrahepática: imágenes tubulares anecoicas paralelas a los vasos portales, produciendo la imagen doble carril o cañón de escopeta.

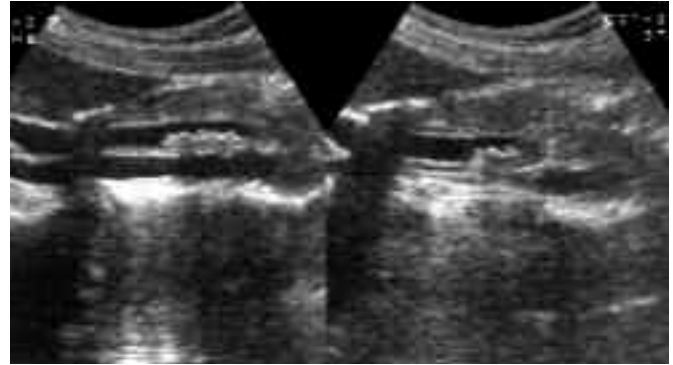


FIGURA 16. Dilatación de colédoco con cálculos en su interior. El colédoco dilatado se identifica como una imagen tubular anecoica anterior a la vena porta.

La clasificación de Tondani describe cinco tipos⁽²⁾:

- Tipo I: dilatación cilíndrica o sacular del conducto biliar común (CBC). Es la más frecuente (80-90%) (Fig. 14).
- Tipo II: divertículo excéntrico del CBC (2%).
- Tipo III: coledocoele es una dilatación de la parte intra-duodenal del CBC (1-5%).
- Tipo IV: quistes múltiples intra y extrahepáticos (10%).
- Tipo V: enfermedad de Caroli, afecta a los conductos intrahepáticos y es considerada por muchos autores como una entidad distinta.

Ecográficamente los quistes de colédoco aparecen como masas quísticas, de pared bien definida en o cerca de la porta hepatis y separados de la vesícula biliar. La dilatación de la vía biliar intrahepática puede estar presente en la mitad de los casos, también es frecuente la aparición de litiasis, tardíamente, a consecuencia de la ectasia biliar y de las colangitis.

La gammagrafía hepatobiliar confirma el diagnóstico.

La **enfermedad de Caroli** consiste en la dilatación no obstructiva de los conductos biliares intrahepáticos, puede asociarse con fibrosis hepática congénita y enfermedad poliquística infantil⁽⁹⁾.

Ecográficamente se observan múltiples estructuras, tubulares, dilatadas, correspondiente a la vía biliar, que a veces comunican con áreas quísticas que representan un área más focal de ectasia del árbol biliar.

El barro biliar y los cálculos son frecuentes en el interior de los conductos dilatados. A veces como complicación de las colangitis pueden desarrollarse abscesos.

Obstrucción biliar

El diagnóstico ecográfico de obstrucción biliar está basado en la demostración de los conductos biliares dilatados. La vía biliar intrahepática normal no suele detectarse, aunque con los ecógrafos de última generación es posible su visualización próxima al hilio. Cuando la vía biliar intrahepática se encuentra dilatada se ve como imágenes tubulares anecoicas (mayor de 2mm), paralelas a los vasos portales, produciendo la imagen en doble carril o en cañón de escopeta (Fig. 15)⁽⁹⁾.

El colédoco dilatado se localiza anterior a la vena porta, se considera dilatado por encima de 7mm.

La obstrucción biliar puede situarse en tres niveles: *porta hepatis*, suprapancreática o intrapancreática.

A nivel de la *porta hepatis* la causa más frecuente de obstrucción son los tumores; se produce dilatación de la vía biliar intrahepática sin dilatación de la extrahepática.

Las causas más frecuentes de obstrucción tanto a nivel suprapancreático como intrapancreático son: tumores, cálculos o estenosis. Característicamente existe dilatación de la vía biliar extrahepática (Fig. 16) y, dependiendo de la gravedad y duración de la obstrucción, la vía biliar intrahepática puede estar o no dilatada⁽⁹⁾.

VESÍCULA BILIAR. HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Hidrops

Es una distensión aguda de la vesícula biliar secundaria a obstrucción del conducto cístico, debido a bilis espesa por ectasia biliar o compresión extrínseca.

En el periodo neonatal las causas más frecuentes son: sepsis e hiperalimentación. En niños mayores puede asociarse a enfermedad de Kawasaki, sepsis y nutrición parenteral total⁽¹⁾.

Ecográficamente existe una vesícula distendida, con una pared de grosor normal. La vía biliar es normal.

Colecistitis aguda

Menos frecuente que en adultos. En niños el 50% son producidas por cálculos, el otro 50% son colecistitis acalculosas o alitiásicas.

Los factores predisponentes de la colecistitis acalculosa son: cirugía reciente, quemaduras y sepsis, debido a la ectasia biliar que producen⁽¹¹⁾.

Los signos ecográficos de colecistitis incluyen: (Fig. 17).

- vesícula aumentada de tamaño
- Pared engrosada > 3mm
- Murphy ecográfico positivo
- Hipocogenicidad perivesicular
- Barro biliar y cálculos si se trata de una colecistitis calculosa

El engrosamiento de la pared vesicular por sí solo no es un signo específico de colecistitis y puede también relacionarse con disfunción hepática, fallo cardíaco congestivo, enfermedad renal, sepsis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁽⁷⁾.



FIGURA 17. Colecistitis: vesícula con pared engrosada y halo hipocogénico a su alrededor. Imágenes de litiasis con sombra sónica posterior.

Colecistitis crónica

En pediatría generalmente es el resultado de irritación crónica de la vesícula secundaria a cálculos o fibrosis quística. Ecográficamente la vesícula puede ser normal o mostrar barro, cálculos o engrosamiento de la pared⁽¹⁾.

Colelitiasis

Las causas más frecuentes de colelitiasis en neonato son⁽¹⁾:

- Anomalías congénitas del árbol biliar
- Nutrición parenteral
- Tratamiento con furosemida
- Deshidratación
- Infección
- Anemias hemolíticas

En niños mayores las causas más frecuentes son:

- Fibrosis quística
- Malabsorción
- Nutrición parenteral total
- Enfermedad de Crohn
- Resección intestinal
- Anemias hemolíticas

El 85% de los casos tienen una causa subyacente, el resto es idiopático. La ecografía es característica, mostrando un foco hiperecogénico con marcada sombra posterior, que se moviliza con los cambios de posición del paciente (Fig. 18).

Barro biliar

Los principales factores que predisponen al barro biliar son el ayuno prolongado y la hiperalimentación, que conducen a una ectasia biliar secundaria.

Ecográficamente se ven ecos de bajo nivel, sin sombra sónica posterior, tapizando la porción más declive de la vesícula biliar, produciendo un nivel líquido-líquido⁽¹¹⁾.

A veces la bilis tumefacta da lugar a la formación de bolas de barro que son ecogénicas, pero sin sombra sónica posterior.

PÁNCREAS. HALLAZGOS PATOLÓGICOS

El páncreas se localiza en el espacio pararenal anterior del retroperitoneo.



FIGURA 18. Litiasis biliar: imágenes hiperecogénicas con sombra sónica posterior.



FIGURA 19. Páncreas normal: La ecogenicidad pancreática es muy variable. En niños suele ser menor que la del adulto y no debe interpretarse como pancreatitis edematosa.

La cabeza del páncreas se localiza adyacente a la curva del duodeno descendente y la cola se extiende hasta el hilio esplénico. El cuerpo y la cola se localizan inmediatamente anteriores a la vena esplénica.

Anterior al páncreas se encuentra el saco menor, espacio potencial entre el estómago y el páncreas (Fig. 19).

Pancreatitis

El traumatismo abdominal y las anomalías del desarrollo son los principales factores implicados en las pancreatitis aguda en la edad pediátrica, también existe relación con la fibrosis quística y con el tratamiento esteroide⁽¹⁾.

Los hallazgos ecográficos son aumento difuso o focal del páncreas con disminución de la ecogenicidad y dilatación del conducto pancreático < 2mm.

Otros hallazgos asociados pueden ser la existencia de colección líquida intrapancreática, en saco menor o en el espacio pararenal anterior.

Las colecciones líquidas pueden evolucionar a pseudoquistes que ecográficamente se muestran como colecciones líquidas, bien definidas, redondeadas u ovals, con pared bien definida, uni o multiloculares, anecoicos o con ecos internos debidos a detritus necróticos o sangrado⁽²⁾.

Una rara complicación de las pancreatitis son los aneurismas, más frecuentemente afectan a la arteria esplénica. La ecografía Doppler es de gran utilidad en su diagnóstico al mostrar una masa quística con flujo turbulento en su interior.



FIGURA 20.
Fibrosis
quística: es
característico
en aumento de
ecogenicidad
pancreática.

Traumatismos pancreáticos

Las lesiones pancreáticas tras traumatismos incluyen pancreatitis con contusión y edema, colección líquida peripancreática, hemorragia y laceración⁽¹⁾.

La TAC es superior a la ecografía en la demostración de lesiones pancreáticas tras traumatismos.

Los hallazgos ecográficos de la pancreatitis traumática son aumento de la glándula y/o colección peripancreática, indistinguible de la pancreatitis no traumática.

Pancreatitis crónica

Producida por episodios recurrentes de pancreatitis aguda, que causan destrucción progresiva con fibrosis y sustitución grasa y a veces depósitos de calcio.

En niños la causa más frecuente de pancreatitis crónica es la pancreatitis hereditaria.

Los hallazgos ecográficos incluyen aumento de la ecogenicidad pancreática, calcificaciones y dilatación del conducto pancreático, atrofia, aumento focal o difuso y bordes pancreáticos irregulares⁽²⁾.

Fibrosis quística

El páncreas es anormal en prácticamente todos los casos de fibrosis quística.

La obstrucción de los conductos por secreciones espesas conducen a dilataciones acinar y ductal con posterior destrucción tisular, atrofia y reemplazamiento por fibrosis y grasa. Ecográficamente se traduce por un aumento de la ecogenicidad pancreática, que es el signo más comúnmente hallado (Fig. 20).

Otros hallazgos ecográficos incluyen atrofia, márgenes irregulares, calcificaciones y pequeños quistes que representan conductos dilatados⁽¹⁾.

Ecografía gastrointestinal

El examen baritado ha sido el estudio tradicional en la evaluación de la patología gastrointestinal. La ecografía se ha incorporado al estudio del tracto gastrointestinal y puede aportar información acerca de la pared intestinal o anomalías extrínsecas.

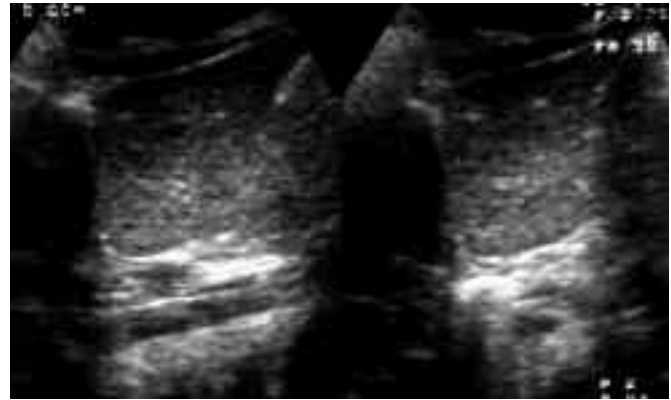


FIGURA 21. A) Esófago: estructura tubular situada anterior a la aorta. B) Reflujo gastroesofágico: imágenes hiperecogénicas en esófago distal en relación con burbujas aéreas.

En algunos casos, específicamente en el diagnóstico de estenosis del píloro, apendicitis e invaginación, ha reemplazado al estudio convencional con bario.

ESÓFAGO

Anatomía normal

Los cortes subcostales o subxifoides son los más utilizados para el estudio del esófago distal ya que el hígado es una excelente ventana acústica. Este abordaje permite una evaluación del segmento distal esofágico y de la unión gastroesofágica⁽⁴⁾.

El esófago es reconocido como una estructura tubular con un centro ecogénico debido a la mucosa y submucosa colapsadas, rodeadas por una pared externa hipoeecogénica que representa la pared muscular (Fig. 21a).

En el corte longitudinal se sitúa anterior a la aorta y posterior al lóbulo izquierdo hepático y adyacente al diafragma.

Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es el flujo retrógrado del contenido gástrico dentro del esófago. Puede ser asintomático y autolimitado o presentar vómitos, hematemesis, pérdida de peso o neumonías recurrentes.

El diagnóstico es generalmente clínico. Los métodos de diagnóstico por imagen se reservan a aquellos casos que no responden con tratamiento médico.

No existe un único método fiable para el estudio de RGE.

El esofagograma baritado permite excluir estenosis esofágica, hernia de hiato u obstrucción al vaciamiento gástrico.

Los ultrasonidos pueden ser utilizados para demostrar RGE. El niño debe tomar líquido por vía oral o por sonda nasogástrica 15-45 min. antes de comenzar el examen.

La apariencia ecográfica del reflujo varía con la cantidad de líquido y gas dentro del esófago.

En ecografía el contenido del reflujo gástrico es mixto, contiene líquido hipoeecogénico y burbujas de gas ecogénicas (Fig. 21b). Este método tiene la ventaja de evitar radiaciones ionizantes, es seguro y no invasivo pero aporta pocos detalles anatómicos del esófago, estómago y duodeno⁽¹⁴⁾.



FIGURA 22. Estómago: antro gástrico, se ven tres capas, un centro anecoico debido al líquido en su interior, rodeado por una capa ecogénica que representa la mucosa y submucosa y un anillo externo hipocogénico debido al músculo.



FIGURA 23. Estómago con contenido simulando una masa sólida.

La monitorización del pH 24 horas es el principal método diagnóstico con un 90% de sensibilidad y un 100% de especificidad, pero es un método invasivo y menos fácilmente disponible, lo que no lo hace adecuado como método de *screening*.

ESTÓMAGO

Para poder evaluar el estómago por ecografía debe estar distendido con líquido. La región antropilórica es particularmente interesante en pediatría debido al número de procesos patológicos que afectan a esta región. El antro gástrico puede ser visto como una imagen en diana o en “ojo de buey”⁽¹⁴⁾. Se ven 3 capas: un centro anecoico que representa el líquido en el canal, una capa adyacente ecogénica representando la mucosa y submucosa y otro anillo externo hipocogénico que representa el músculo (Fig. 22).

Es importante no confundir el estómago con contenido con masas ni sólidas ni quísticas (Figs. 23 y 24).

El grosor normal de la pared medida desde el borde interno de la mucosa ecogénica al borde externo de la pared muscular hipocogénica debe ser menor de 4 mm. en niños. La capa muscular hipocogénica sola es de 2 mm⁽³⁾.

Obstrucción

Estenosis hipertrófica del píloro

La estenosis hipertrófica del píloro es una anomalía común en neonatos y niños pequeños. Se caracteriza por hipertrofia del músculo circular del píloro que conduce a la elongación y constricción del canal pilórico.

Los pacientes con EHP suelen presentarse a las 2-6 semanas, con vómitos en proyectil no biliosos, aunque los síntomas pueden presentarse desde el nacimiento hasta los 5 meses⁽³⁾.

El diagnóstico puede realizarse clínicamente en aproximadamente un 85% de los casos en base a la historia clínica, hipocloremia, alcalosis y palpación de la oliva “pilórica”⁽⁶⁾.

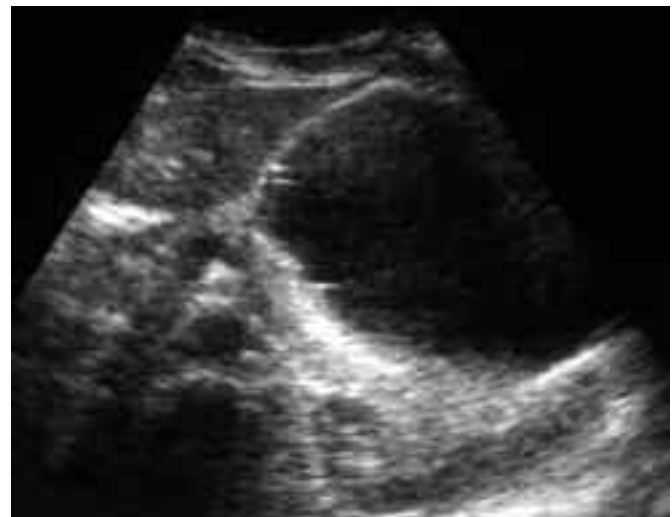


FIGURA 24. Estómago distendido con líquido puede simular una masa quística.

La ecografía es el método de elección para confirmar el diagnóstico con una sensibilidad del 100%. Tiene la ventaja de proporcionar una información directa del músculo pilórico, permitiendo medir su grosor.

El examen se realiza generalmente con un transductor de 5 o 7,5 Mhz en cortes longitudinales y transversales.

Si el antro no contiene líquido en cantidad adecuada, debe administrarse una solución glucosada (20 ml) a través de una sonda nasogástrica. Si se administra líquido, éste debe retirarse al terminar el examen para prevenir vómitos o riesgos de aspiración.

El pilórico es generalmente fácil de ver, excepto cuando el estómago está excesivamente lleno, en estos casos resulta de utilidad la aspiración del contenido gástrico a través de una sonda nasogástrica.

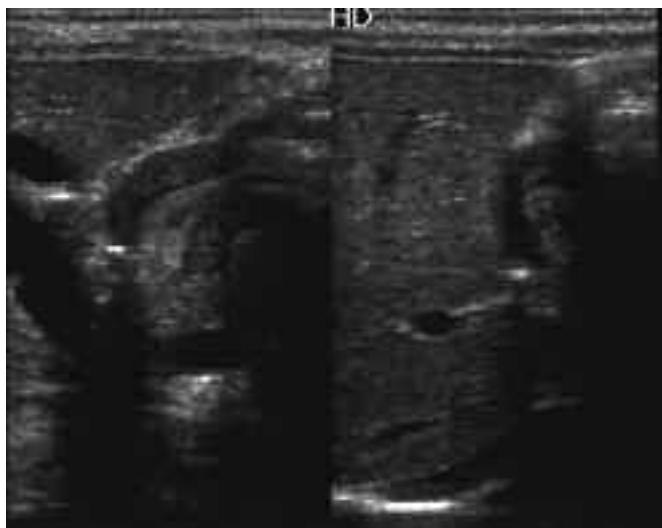


FIGURA 25. EHP: corte transversal, imagen en “ojo de buey” producida por el músculo hipoecogénico engrosado rodeando la mucosa hiperecogénica. Corte longitudinal, permite valorar la longitud del canal.



FIGURA 26. EHP medidas: 1) longitud del canal (14,3 mm); 2) grosor del músculo pilórico (3,5 mm). El diámetro transversal serosa-serosa (3) tiene menos valor.

Es esencial valorar el vaciamiento gástrico dinámico. Los signos clásicos de EHP son⁽³⁾:

- Engrosamiento hipoecogénico del músculo pilórico
- Elongación del canal pilórico.

El músculo píloro hipertrófico tiene una apariencia en “ojo de buey” en cortes axiales, reflejando el músculo hipoecogénico engrosado rodeando la mucosa central hiperecogénica (Fig. 25 y 26).

Las medidas diagnósticas de EHP incluyen:

- Canal pilórico $> \acute{o} = 17$ mm.
- Grosor muscular $> \acute{o} = 3$ mm.
- Diámetro transversal serosa-serosa $> \acute{o} = 15$ mm.

Las medidas del grosor muscular y la longitud del canal pilórico son más fiables que el diámetro serosa-serosa. Un músculo engrosado de 3 mm o más es diagnóstico de EHP con una seguridad del 100%⁽³⁾.

A veces el estudio ecográfico no es concluyente, en este caso es más adecuado repetir el estudio pasados 3-4 días.

El estudio gastroduodenal está indicado para identificar otras causas de vómitos cuando la ecografía es normal.

Un engrosamiento muscular con unas medidas *borderline* ocurre más frecuentemente en prematuros que en RN a término. En estos niños tiene mayor importancia la longitud del canal pilórico y la valoración dinámica del vaciamiento gástrico.

Existe un aumento en la incidencia de anomalías renales en pacientes con EHP. Debido a esta asociación los riñones deben ser examinados una vez que se ha establecido el diagnóstico de EHP⁽³⁾.

Entre 2-12 semanas tras la cirugía el grosor del músculo pilórico retorna a la normalidad.

Síndrome de disquinesia antral

También denominado como piloroespasmo, produce vómitos no biliosos y generalmente afecta a niños.

La ecografía puede ayudar a diferenciar entre EHP y disquinesia antral. Los hallazgos ecográficos de la disquinesia antral incluyen⁽³⁾:

- Elongación y ensanchamiento de la región antro-pilórica
- Grosor muscular normal (< 3 mm)
- Pobre peristaltismo
- Retraso del vaciamiento gástrico con un paso intermitente del contenido del estómago al duodeno.

Masas

Duplicación gástrica

La duplicación gástrica representa aproximadamente el 5% de todas las duplicaciones del tracto gastrointestinal.

Característicamente se localizan a lo largo de la curvatura mayor. Pueden medir hasta 12 cm de diámetro y no comunican con el estómago. Los pacientes se presentan con masa abdominal, distensión, dolor o hematemesis como resultado de una úlcera péptica.

En ecografía la duplicación gástrica es una masa anecoica con buena transmisión del sonido, reflejando el contenido líquido. En algunos casos puede identificarse una capa interna ecogénica correspondiente a la mucosa y un anillo externo hipoecogénico del músculo. Si el quiste llega a infectarse o desarrolla hemorragia el contenido interno contiene septos ecogénicos⁽³⁾.

Bezoares

Los lactobezoares son los más frecuentes en niños. Generalmente se producen por una cantidad inadecuada de agua en la preparación de biberones de leche. Ecográficamente se ven como masas intraluminales, sólidas, hiperecogénicas y heterogéneas.

En niños mayores los más frecuentes son los tricobezoares; están causados por la ingestión de pelo. En los tricobezoares, el aire tiende a quedarse atrapado dentro y alrededor

de las fibras de pelo produciendo ecográficamente una banda curvilínea hiperecogénica a lo largo de la pared anterior de la masa que es muy característica⁽³⁾.

Teratoma

Los teratomas gástricos son masas benignas extraluminales que se localizan en cuadrante superior izquierdo cubriendo al estómago. Es frecuente que exista un componente intra y extraluminal.

Contienen una mezcla de líquido, grasa y calcificación que da lugar a un patrón ecográfico variado. Pueden presentarse como masas predominantemente quísticas o masas complejas septadas conteniendo quistes y componentes sólidos. También puede identificarse algún foco ecogénico con sombra debido a calcificaciones⁽³⁾.

Tumores malignos

Aunque son raros los tumores malignos incluyendo carcinomas, sarcomas y linfomas, también han sido descritos en niños.

En ecografía estos tumores pueden producir masas polipoides intraluminales o de la pared gástrica. El engrosamiento de la pared gástrica como resultado de una infiltración tumoral puede producir una apariencia en diana en los cortes transversales. Esta apariencia en diana no es específica y también puede ser vista en los procesos inflamatorios. La diferenciación requiere biopsia.

INTESTINO

Anatomía normal

Cuando está lleno de líquido el bulbo duodenal puede identificarse en casi todos los pacientes y es frecuente ver el movimiento del líquido desde el bulbo duodenal hasta la porción descendente y transversa del duodeno.

El resto del Intestino delgado generalmente no es visualizado por ecografía debido a que está lleno de aire, sin embargo si está distendido con líquido es fácilmente reconocible, pudiendo identificarse las válvulas conniventes, que aparecen ecográficamente como estructuras lineales ecogénicas de 3-5 mm.

El grosor de la pared midiendo desde la mucosa interna al anillo externo sonoluciente no debe ser mayor de 3 mm. cuando el intestino está distendido y 5-7 mm. cuando esta contraído⁽¹²⁾.

Pueden verse ecos internos que representan burbujas de gas o partículas de comida en el líquido que llena la luz.

En cortes transversales el intestino muestra una apariencia típica en anillo o diana donde se identifican tres capas: La imagen central ecogénica que se corresponde con la luz del asa y su interfase con la mucosa, la pared hipoeecogénica y la serosa hiperecogénica a su alrededor.

El marco cólico presenta casi siempre un aspecto fuertemente ecogénico por su contenido en heces y gases, que producen una sombra sónica "sucia" debida a la reverberación, distinta de la sombra sónica que vemos en los cálculos. Su disposición a lo largo de las gotieras parietocólicas y su peculiar haustración frecuentemente vista en el colon transversal hacen posible su reconocimiento⁽¹²⁾.

Atresia duodenal. Estenosis y membranas

La obstrucción duodenal en el periodo neonatal temprano es comúnmente causada por obstrucción duodenal, pero la estenosis duodenal y las membranas congénitas pueden presentarse con la misma sintomatología. En la mayoría de los casos la obstrucción ocurre por debajo de la ampolla de Vater y la presentación clínica es con vómitos biliosos⁽⁵⁾.

La *atresia duodenal* produce obstrucción completa de la luz duodenal, con la *estenosis* puede haber obstrucción completa o incompleta. Ambos se han relacionado con un fallo de recanalización de la luz duodenal.

La atresia duodenal se asocia con el síndrome de Down en un 30% de los casos. Existe también un aumento en la frecuencia de otras anomalías asociadas incluyendo: atresia esofágica o de ID, malrotación, ano imperforado, cardiopatías congénitas y anomalías renales⁽⁵⁾.

En la atresia duodenal la radiografía simple de abdomen muestra dilatación masiva del estómago y del duodeno proximal, con ausencia de gas distal, produciendo el típico signo de la doble burbuja. Esta apariencia hace innecesario otros estudios radiológicos⁽⁵⁾.

Una forma de atresia duodenal en la que la ecografía es valorable es el tipo en el cual hay atresia esofágica sin fistula traqueoesofágica conocida. Bajo estas circunstancias el diagnóstico puede ser difícil con la Rx simple debido a la ausencia de gas abdominal. El esófago distal, el estómago y el duodeno están llenos de líquido, proporcionando una excelente ventana acústica para la ecografía que mostraría fácilmente una dilatación masiva de estómago y duodeno proximal llenos de líquido⁽³⁾.

La *membrana duodenal* es un diafragma intraluminal que se origina cerca de la ampolla de Vater. Si el diafragma es completo el paciente presenta vómitos biliosos y el patrón radiológico de doble burbuja es indistinguible del visto en la atresia duodenal. Si la membrana es incompleta el paciente puede tener una obstrucción incompleta, con una apariencia radiológica variable según el grado de obstrucción.

La apariencia ecográfica de la membrana duodenal es una banda ecogénica en un duodeno proximal dilatado⁽³⁾.

Malrotación

La malrotación del intestino medio es el resultado de una anormal fijación del intestino, producida por un pedículo mesentérico corto, que predispone al vólvulo del intestino medio alrededor del mismo. Causa obstrucción duodenal con compromiso vascular del intestino delgado que puede conducir a isquemia e infarto intestinal⁽⁵⁾.

Los pacientes con malrotación pueden presentarse con síntomas de obstrucción, debido a las bandas peritoneales (bandas de Ladd) que cruzan la segunda y tercera porciones del duodeno, al vólvulo del intestino medio o una combinación de ambos.

Los vómitos biliosos son lo más llamativo de la malrotación.

La malrotación es comúnmente vista con otras anomalías congénitas del tracto GI. Existe también una alta incidencia de malrotación con cardiopatías congénitas comple-

jas y asociadas con asplenia y poliesplenia (síndromes heterotácicos)⁽⁵⁾.

Con una Rx simple que muestre una obstrucción proximal en un paciente con vómitos biliosos no se necesitan más pruebas de imagen. Si la Rx es normal o muestra un patrón no específico de gas intestinal, está indicado el estudio gastroduodenal para confirmar o excluir el diagnóstico de malrotación y la presencia de un vólvulo asociado⁽³⁾.

La ecografía también ha sido útil para demostrar la obstrucción duodenal secundaria al vólvulo del intestino medio.

La obstrucción duodenal se puede demostrar cuando la ecografía muestra el duodeno descendente y, transversal, lleno de líquido a la derecha de la columna con peristaltismo anterógrado y retrógrado.

La ecografía también puede demostrar la inversión de la relación normal entre la arteria y la vena mesentéricas superiores. Normalmente la vena se sitúa a la derecha de la arteria. Una inversión de esta relación con la vena situada anteriormente y a la izquierda de la arteria sugiere malrotación del intestino medio⁽⁵⁾.

Sin embargo este signo de la inversión de los vasos puede ser visto en pacientes con una rotación normal del intestino medio y también puede estar ausente en pacientes con malrotación⁽³⁾.

La sensibilidad y especificidad de la ecografía son demasiado bajas para ser usadas como modalidad para excluir malrotación.

La ecografía Doppler puede mostrar los vasos mesentéricos retorcidos, arremolinados en la dirección de las agujas del reloj (signo del remolino). Este signo es altamente específico para el vólvulo del intestino medio⁽⁵⁾.

Obstrucción gastrointestinal baja

Se extiende desde el íleo hasta el ano⁽⁶⁾:

- Atresia ileal. Íleo meconial
- Tapón de meconio
- Malformación anorrectal
- Enfermedad de Hirschsprung.

El diagnóstico de obstrucción del ID normalmente se basa en la clínica y en la Rx simple, que nos indican la existencia de la obstrucción y generalmente la localización de la misma. La causa generalmente es demostrada con estudios con contraste gastroduodenal en las obstrucciones altas y enema opaco en las obstrucciones bajas⁽⁶⁾.

La ecografía no tiene especial utilidad en la evaluación de la obstrucción no complicada del ID debida a atresia o íleo meconial, pero puede ser útil en los casos de complicaciones que incluyen peritonitis meconial y pseudoquistes

En neonatos con obstrucción baja de ID (atresia ileal, íleo meconial) puede producirse perforación gastrointestinal intraútero, liberando meconio a la cavidad peritoneal, posteriormente esta perforación se cierra y sólo persisten calcificaciones dispersas en la cavidad peritoneal que se verán en ecografía como calcificaciones altamente ecogénicas, que pueden extenderse hasta el escroto a través del proceso vaginal.

A veces se producen grandes fugas de meconio, pudiendo encontrarse masas quísticas en la cavidad peritoneal lo que se ha denominado “peritonitis quística meconial”, que en ecografía se muestra como colecciones quísticas de diverso tamaño y con contorno líquido heterogéneo⁽³⁾.

Malformación anorrectal

En pacientes con ano ectópico o imperforado es importante determinar el extremo distal del recto, ya que de esto depende el manejo quirúrgico del paciente.

Si la malformación es baja, extremo distal del recto por debajo del anillo elevador, el manejo es quirúrgico por vía perineal. Si la malformación es alta, por encima del anillo elevador, se realiza colostomía en el periodo neonatal. Si la lesión es intermedia suele realizarse colostomía.

La Rx simple lateral, con el paciente en posición invertida o prono, ha sido el método tradicional de diagnóstico. Se coloca una marca de plomo en la depresión anal y se mide la distancia entre el saco rectal y la marca perineal.

A veces una lesión baja puede simular una lesión alta si el saco está lleno con meconio. Otras veces una lesión alta puede parecer baja si el niño está llorando, lo que produce un desplazamiento inferior del saco rectal.

El examen ecográfico puede realizarse con el niño en supino, obteniendo cortes transversales y sagitales a través de la pared anterior del abdomen. También puede realizarse a través del periné, midiendo la distancia entre la superficie de la piel y el fondo de saco. El examinador coloca un dedo en la depresión anal y toma medidas entre la porción distal del saco rectal y el perine. Una distancia de 1 cm. o menor indica lesión baja, entre 1 y 1,5 cm se considera intermedia y por encima de 1,5 cm implica lesión alta⁽⁴⁾.

Sin embargo la ecografía pueden ser difícil de realizar y le falta precisión. La RM permite definir más acertadamente el fondo de saco rectal.

Enterocolitis necrotizante

Es debida a una isquemia intestinal complicada por invasión de la pared intestinal por organismos entéricos.

Su etiología es desconocida, se relaciona con prematuridad, hipoxia, estrés perinatal, infección y cardiopatías congénitas. La localización más común es afectando al íleon terminal, también suele afectar al ciego y colon derecho⁽⁴⁾.

El diagnóstico temprano es importante ya que si la enfermedad no es tratada conduce a sepsis, perforación intestinal y muerte.

Aunque la Rx simple de abdomen es el método habitual de diagnóstico de la ECN, la ecografía puede ayudar en su diagnóstico y en la detección de complicaciones.

RX simple de abdomen. ECN

- Dilatación del ID, más comúnmente en cuadrante inferior derecho
- Pneumatosis intestinal
- Gas en el sistema venoso portal
- Neumoperitoneo



FIGURA 27. Gas en sistema venoso portal: pequeños focos ecogénicos en hígado debido a gas en el sistema venoso portal.

Signos ecográficos de ECN⁽⁴⁾

- Engrosamiento de las asas intestinales
- Pequeños focos ecogénicos en hígado debido a gas en el sistema venoso portal (Fig. 27).
- Hiperecogenicidad pericolecística
- Ascitis con niveles fluido/detrítus si hay perforación

Ecografía Doppler

El incremento en la velocidad de flujo en las arterias mesentéricas superior y esplánicas, probablemente en relación con vasoconstricción, se ha sugerido recientemente como un signo precoz y fiable en la ecografía Doppler de niños con ECN⁽⁴⁾.

INVAGINACIÓN

Es la causa más frecuente de obstrucción del ID con un pico de incidencia entre los 6 meses y 3 años.

Se produce por la introducción de una parte de intestino proximal en un segmento contiguo de intestino distal, la mayoría de las invaginaciones son ileocólicas.

Rara vez se identifica un punto conductor que produzca la invaginación por lo que se consideran en su mayoría idiopáticas y se cree que son desencadenadas por la hipertrofia de las placas de Peyer.

Entre los puntos conductores que pueden causar invaginación se incluyen: quistes de duplicación, divertículo de Meckel, linfoma, pólipos, hematomas de la pared intestinal, inflamación apendicular y espesamiento de las heces en pacientes con fibrosis quística. La existencia de un punto conductor es más frecuente en neonatos y niños mayores de 5 años, siendo el divertículo de Meckel el punto conductor más frecuente en neonatos y el linfoma en los niños mayores⁽³⁾.

La ecografía es altamente sensible y específica para el diagnóstico de invaginación. La apariencia ecográfica puede variar dependiendo del tipo de transductor que se utiliza para la exploración y del grado de impactación y edema que presente. Cuando existe un marcado edema, se produce una ima-



FIGURA 28. Invaginación: corte longitudinal y transversal. Imagen en "donut" o "pseudorriñón".

gen en "donut" o "pseudorriñón" con un anillo externo hipocogénico que representa la pared edematosa de la invaginación y la ecogenicidad central que representa el contenido intestinal, mucosa y mesenterio comprimidos (Fig. 28).

Cuando el grado de edema es menor y se utilizan los transductores lineales la invaginación se define con mayor claridad. La imagen que se produce es de múltiples anillos concéntricos o imagen en "diana", representando la pared intestinal, en el interior de la misma se identifica la grasa mesentérica e incluso ganglios linfáticos (placas de Peyer) (Fig. 29).

Una vez que la invaginación se ha diagnosticado, normalmente se realiza una reducción no quirúrgica mediante enema opaco o reducción hidrostática con suero salino controlada con ecografía.

La decisión de proceder a reducción con enema o quirúrgica se basa en la condición clínica del niño. La peritonitis es la principal contraindicación para la reducción radiológica.

En ecografía una pequeña cantidad de líquido libre intraperitoneal puede verse normalmente. Por lo tanto este hallazgo no contraindica la reducción mediante enema, sin embargo, si se encuentra una gran cantidad de ascitis, debería considerarse la posibilidad de perforación⁽⁵⁾.

La valoración con *Doppler color* se ha usado para predecir qué pacientes tienen una isquemia intestinal significativa y puede tener un mayor riesgo de perforación al intentar la reducción radiológica. Sin embargo la verdadera fiabilidad de estos hallazgos no ha sido determinada⁽⁴⁾.

APENDICITIS

La apendicitis aguda está producida por la obstrucción de la luz apendicular, dicha obstrucción se sigue de infección



FIGURA 29.
Invaginación:
ganglios
linfáticos en el
interior de la
invaginación.

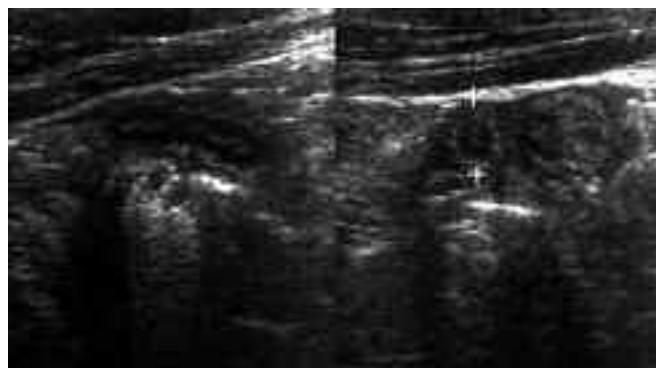


FIGURA 30. Imagen transversal y longitudinal de apendicitis edematosa. Imagen transversal y longitudinal de apendicitis edematosa.

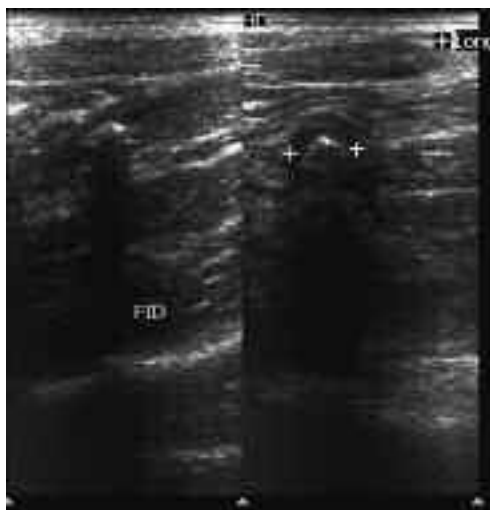


FIGURA 31.
Apendicitis con
apendicolito.

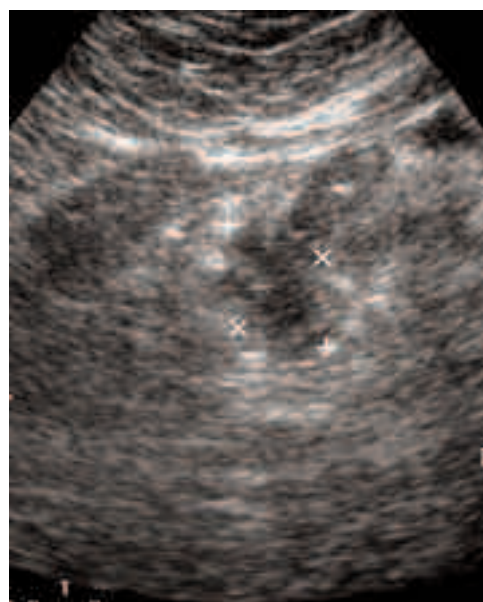


FIGURA 32.
Absceso
apendicular:
imagen
hipoecogénica,
mal definida,
debida a
colección
inflamatoria en
fase flemonosa.

bacteriana secundaria, que produce edema e ingurgitación vascular. El aporte sanguíneo comprometido puede originar gangrena y perforación con peritonitis.

La Rx simple de abdomen la mayoría de las veces no muestra anomalías, aunque a veces es altamente diagnóstica, cuando se identifica un apendicolito, esto ocurre aproximadamente en un 8-10% de los casos. El apendicolito se ve como una estructura calcificada laminar, su posición representa el lugar del apéndice. En pacientes con apéndice retrocecal tendrá una posición no habitual.

Otra de las indicaciones de la Rx simple es identificar otros procesos que simulen apendicitis (perforación, obstrucción, neumonía del lóbulo inferior).

La ecografía ha demostrado ser de gran ayuda en el diagnóstico de la apendicitis aguda, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95%⁽¹⁰⁾.

Al comenzar el estudio se le pregunta al paciente por el sitio de máxima sensibilidad y dolor abdominal a punta de dedo.

Se realizan cortes transversales y longitudinales desde la región umbilical hasta el cuadrante inferior derecho, aplicando una presión gradual con el transductor con el fin de separar las asas intestinales.

Las referencias anatómicas que buscamos para localizar el apéndice son el colon derecho, el músculo iliopsoas y los vasos ilíacos

Mediante ecografía podemos valorar el tamaño del apéndice, que normalmente es menor de 5-6 mm y no suele identificarse. La existencia de un apéndice no compresible mayor de 7mm es el criterio primario de apendicitis (Fig. 30)⁽¹⁰⁾.

Podemos identificar si existe apendicolito, su presencia en un abdomen agudo es indicativa de apendicitis (Fig. 31).

Mediante ecografía también podemos identificar signos que indican la existencia de perforación apendicular como son el aumento de ecogenicidad de la grasa mesentérica, debida a inflamación y la existencia de colección apendicular (Fig. 32).

La ecografía es de gran utilidad en el diagnóstico de las complicaciones de la perforación apendicular como son la peritonitis y la formación de abscesos⁽⁷⁾.

La ecografía permite identificar desde pequeña cantidad de líquido interasas, a grandes cantidades de líquido y valorar si se trata de un líquido "limpio" o si presenta contenido de bajo nivel en su interior que nos indicaría la existencia de ascitis complicada.

Los abscesos se localizan habitualmente en fosa ilíaca derecha, pero también podemos verlos en pelvis, general-

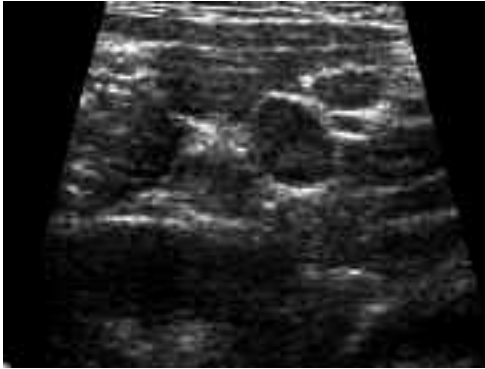


FIGURA 33.
Adenitis mesentérica: imágenes nodulares, hipocogénicas, debidas a adenopatías en FID.

mente se trata de colecciones hipocogénicas, con refuerzo acústico posterior⁽⁷⁾.

El estudio puede considerarse normal cuando se demuestra el apéndice normal o cuando no identificamos el apéndice pero no apreciamos signos indirectos de inflamación, no existe líquido pericecal ni masa ecogénica inflamatoria.

Los falsos positivos se producirían al confundir el apéndice con otros procesos patológicos que lo afectasen: Enf. de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis cecal, neoplasia apendicular⁽¹⁰⁾.

El apéndice inflamado puede no ser visualizado (falso negativo), particularmente si está en posición retrocecal. Cuando el ciego está lleno de gas y heces y no puede comprimirse adecuadamente, el examen debe considerarse técnicamente no adecuado debido al riesgo de no visualizar un apéndice retrocecal⁽¹⁰⁾.

La ecografía también es de utilidad en el diagnóstico diferencial de la apendicitis y permite valorar la existencia de patología ginecológica, anomalías del tracto gastrointestinal y patología renal.

ADENITIS MESENTÉRICA

La adenitis mesentérica es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal agudo. La etiología es desconocida, pero la *Y. Enterocolítica* ha sido implicada en muchos casos.

La ecografía muestra múltiples nódulos linfáticos mesentéricos aumentados de tamaño e hipocogénicos (Fig. 33), con o sin engrosamiento de la pared del intestino delgado. Los nódulos no muestran flujo con Doppler color⁽³⁾.

ECOGRAFÍA EN LA EII

No es el método de elección para su estudio pero permite el DESPISTAJE en pacientes con molestias gastrointestinales vagas y es de gran utilidad en la valoración de las complicaciones. En general la ecografía es un método muy sensible y poco específico.

La ecografía permite valorar de forma eficaz tanto los cambios murales como los extraluminales. Permite además valorar hallazgos extraintestinales, que pueden asociarse a la EII como son la existencia de litiasis biliar, hígado graso, colangitis, litiasis renal, hidronefrosis⁽¹²⁾.

El signo ecográfico fundamental que permite el reconocimiento de una lesión del tubo digestivo es el reconocimiento



FIGURA 34.
Crohn: asa intestinal con pared engrosada e imagen puntiforme hiperecogénica, debida a úlcera o fisura, en el interior de la misma.

de un asa intestinal de pared engrosada. El asa normal tiene un grosor de 3-5 mm. Un asa intestinal engrosada presenta una corona externa hipocogénica > 5 mm, que representa el engrosamiento patológico de la pared intestinal, rodeando el centro ecogénico que representa la luz del asa intestinal. Este hallazgo es totalmente inespecífico y podemos verlo en una amplia variedad de entidades inflamatorias incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis neutropénica (tiflitis), ileocolitis bacteriana y síndrome hemolítico-urémico⁽¹²⁾.

La enfermedad de Crohn es idiopática. Se caracteriza por una afectación granulomatosa segmentaria, con inflamación de la pared intestinal en todo su grosor. Los datos radiológicos característicos incluyen lesiones salteadas (alternando con zonas normales), estenosis irregular, mayor separación de las asas intestinales y formación de fistulas⁽¹²⁾.

La EC presenta unos hallazgos ecográficos que sugieren su diagnóstico⁽¹²⁾:

Engrosamiento de la pared suele medir entre 8 y 18 mm. El engrosamiento es circunferencial, se produce una pérdida de la estratificación normal en capas y a veces podemos identificar úlceras y fisuras murales, reconocibles como imágenes puntiformes hiperecogénicas en el interior del grosor de la pared muscular (Fig. 34).

Acúmulo de grasa mesentérica: es un acúmulo difusamente hiperecogénico, de bordes imprecisos envolviendo a un asa engrosada. Representa la extensión de los cambios inflamatorios al mesenterio adyacente, que da por resultado un aumento de la ecogenicidad de la grasa mesentérica, que prolifera de forma focal y acaba envolviendo el segmento enfermo. Los US permite diferenciar este acúmulo de grasa como una imagen hiperecogénica rodeando el asa afectada.

Es junto con el engrosamiento de la pared, el signo más frecuentemente encontrado.

Conglomerado inflamatorio: corresponde a una aglomeración de asas formando un plastrón inflamatorio junto con el mesenterio engrosado y adenopatías. Este cuadro suele verse en pacientes con empastamiento palpable y ecográficamente se muestra como una masa mal definida con áreas hiper e hipocogénicas.

La ecografía es de gran utilidad en la valoración de las complicaciones: abscesos, fistula, perforación y líquido libre (Fig. 35).

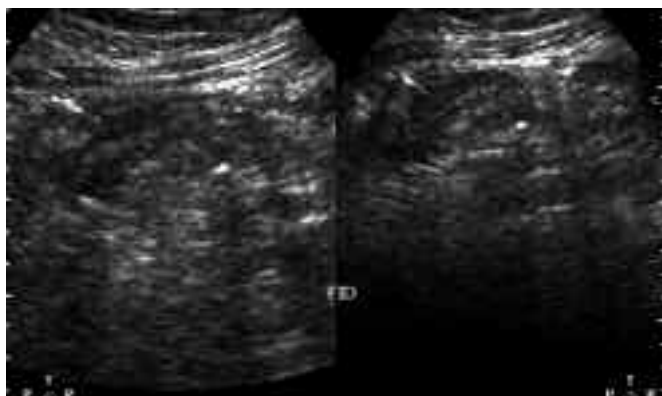


FIGURA 35. Crohn: asa intestinal con pared engrosada, aumento de ecogenicidad de la grasa mesentérica adyacente por cambios inflamatorios e imagen de burbuja aérea extraluminal.

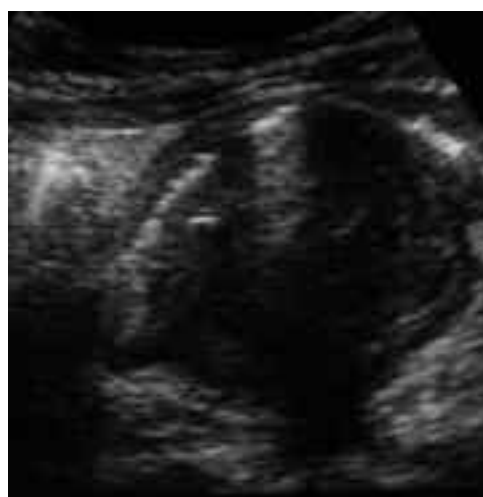


FIGURA 36. Crohn: asa intestinal con pared engrosada, rechazada por un plastrón inflamatorio. Imagen lineal hiperecogénica correspondiente a aire extraluminal entre el asa patológica y la colección inflamatoria.



FIGURA 37. Quiste de duplicación (B) que debutó como una invaginación intestinal (A).

Los abscesos son más frecuentes en FID suele verse en relación con un área engrosada o con un área de conglomerado inflamatorio. Aunque también podemos identificar abscesos en otras localizaciones.

Se presentan como una colección con pared irregular con aire o detritus en su interior. Antes del estado de licuefacción, los cambios flemonosos pueden detectarse como zonas hipocogénicas mal definidas, sin contenido líquido en el seno de áreas de grasa inflamada (Fig. 36).

Las fístulas no se reconocen con facilidad en ecografía, pero a veces podemos detectar trayectos hipocogénicos, anfractuosos, observándose con frecuencia pequeños focos irregulares a lo largo de la fístula que corresponde a burbujas procedentes del área fistulizada.

Pueden extenderse desde los segmentos del intestino anormal a la piel, vejiga o a otras asas afectadas.

La perforación no suele diagnosticarse por ecografía aunque se pueden apreciar pequeñas burbujas hiperecogénicas correspondientes al aire extraluminal adyacente al asa perforada (Fig. 35). La TAC tiene mayor sensibilidad.

QUISTES Y NEOPLASIAS INTESTINALES

La superioridad de los ultrasonidos en la distinción de masas quísticas y sólidas hace que sea el método ini-

cial de elección en el estudio de las masas abdominales palpables.

QUISTES DE DUPLICACIÓN

Se localizan más frecuentemente en el área ileocecal. Ecográficamente suelen presentar un contenido anecoico; los quistes de duplicación a veces presentan focos de mucosa gástrica ectópica que puede dar lugar a hemorragia intraquística, lo que produciría una apariencia sólida o heterogénea del quiste⁽⁵⁾.

Generalmente los quistes de duplicación muestran una capa mucosa hiperecogénica interna lo que lo ayuda a distinguir de otros quistes como los quistes mesentéricos, seudoquistes, quistes de ovarios o quistes de colédoco, que no muestran esta capa hiperecogénica (Fig. 37).

Algunos quistes de duplicación son pediculados y por lo tanto pueden localizarse en un sitio distante del punto de origen.

NEOPLASIAS INTESTINALES

La ecografía no tiene un papel importante en la evaluación de las neoplasias intestinales. Sin embargo a veces el diagnóstico es insospechado en pacientes con una masa abdominal palpable y puede detectarse ecográficamente aunque los hallazgos sean inespecíficos.

El **linfoma** es el tumor maligno más frecuente del intestino delgado. A veces puede presentarse como una invaginación intestinal. El linfoma puede afectar directamente al ID o formar parte de su afectación sistémica⁽¹³⁾.

La localización más frecuente es en la región ileocecal. Ecográficamente puede presentarse como engrosamiento de la pared, hallazgo totalmente inespecífico que puede verse tanto en lesiones tumorales como inflamatorias. A veces puede presentarse como una masa compleja con áreas anecoicas en su interior debido a necrosis.

También pueden identificarse adenopatías mesentéricas. Cuando se asocia con esplenomegalia y grandes adenopatías retroperitoneales puede ayudar al diagnóstico de linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel Marilyn J. Liver and Biliary tract. *Pediatric Sonography* second edition; 171-231.
2. Patriquin Heidi B. Hígado y bazo pediátricos. En: Rumak, Wilson, Charboneau, eds. *Diagnóstico por ecografía*, 2ª edición. Marbán; 1999. p. 1645-1678.
3. Siegel Marilyn J. Gastrointestinal tract. *Pediatric Sonography*. Second Edition. p. 263-297.
4. Susan D, John MD, Leonard E, Swischuck MD. Tracto gastrointestinal pediátrico. Rumak, Wilson, Charboneau, eds. *Diagnóstico por ecografía*. 2ª edición Vol. 2. p.1717-1744.
5. Arthur RJ, MBCHB, FRCR. Vomiting in infancy. *The British Institute of Radiology*. 2004; 16; 85-100.
6. David F, Merlen MD. Practical approaches to Pediatric Gastrointestinal Radiology. *The radiologic clinics of North America*. 31(6); 1395-1407.
7. Faye C, Laing MD. Ultrasonography of the acute abdomen. *The radiologic clinics of North America*. 30(2); 389-403.
8. Marn CS, Bree RL, Silver TM. Ultrasonography of liver: Technique and Focal and Diffuse Disease. *The radiologic clinics of North America*. 29(6); 1151-1167.
9. Cohen SM, Kurtz AB. Biliary Sonography. *The radiologic clinics of North America*. 29(6): 1171-1198.
10. Yacoe ME, Brooke Jeffrey R. Sonography of appendicitis and diverticulitis. *The radiologic clinics of North America*. 32(5): 899-911.
11. Weltman DI, Zeman RK. Acute diseases of the gallbladder and biliary ducts. *The radiologic clinics of North America*. 32(5): 933-948.
12. Aburto Berreteaga JM. La ultrasonografía en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Monografías de diagnóstico por imagen*. 1(4): 37-48.

Tomografía axial computerizada de abdomen en pediatría

S. Recio Gallardo

INTRODUCCIÓN

El primer equipo de tomografía axial computerizada (TC) fue introducido comercialmente en 1972 culminando los trabajos del físico inglés Godfrey Hounsfield (por lo que obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1979). Este equipo, que estaba diseñado sólo para realizar exploraciones intracraneales, tardaba unos seis minutos en obtener y mostrar un solo corte. Este tiempo era excesivo para conseguir imágenes de calidad del abdomen por los artefactos de movimiento que se originaban (respiración del paciente, peristalsis del tubo digestivo). Desde entonces, los avances técnicos han permitido ir acortando dramáticamente los tiempos de exploración, mejorar la calidad de la imagen obtenida y situar a la TC en un lugar central en el diagnóstico por imagen de la patología abdominal.

La llegada de la resonancia magnética (RM), con su ausencia de irradiación, la mejor tolerancia de los contrastes intravenosos que emplea y su gran calidad de imagen, llegó a hacer pensar que, conforme fuera una técnica más disponible, con menores tiempos de exploración, terminaría reemplazando a la TC en el examen del abdomen con lo que la aplicación de ésta parecía tener el tiempo contado en un período más o menos lejano. Sin embargo, la introducción de la TC HELICOIDAL (espiral, volumétrica) por W. Kalender en los años 1990 ha supuesto una nueva revolución que va a permitir al “escáner” competir, en el presente y en el futuro, y en muchos casos con ventaja, con la resonancia magnética y los ultrasonidos en el diagnóstico por la imagen en general y en el abdomen en particular.

Los nuevos equipos de TC helicoidal (multidetectores, multicortes) son capaces de examinar el abdomen completo de un niño en un tiempo inferior a 3 segundos. El “pero” es que la dosis de radiación es mayor (en TC calidad y radiación van generalmente parejas), algo a tener presente especialmente en el paciente pediátrico.

La TC es una excelente técnica de imagen para detectar lesiones y para localizarlas. Sin embargo, como con las otras técnicas de imagen, debe tenerse presente que, salvo en patología muy concreta no permite una caracterización cierta de las lesiones sino una aproximación más o menos precisa al diagnóstico.

TÉCNICAS. TC CONVENCIONAL Y HELICOIDAL

Todos los equipos de TC constan de varios elementos comunes que esquemáticamente son:

- *Gantry*, el “aro” por el que pasa el paciente, que contiene un tubo de rayos X y un sistema de detectores.
- *Tabla*, o mesa donde se coloca al paciente.
- *Ordenador*, que realiza los cálculos para la obtención de la imagen a partir de la información que le envía el *gantry*.

La diferencia básica entre una TC convencional y una TC helicoidal está en que, mientras en la primera el movimiento de la tabla (del paciente) a través del *gantry* es discontinuo o interrumpido (es decir, “paso a paso” o corte a corte), en la segunda dicho movimiento es continuo y “dibuja una hélice” o “espiral”. En la técnica convencional cada corte o imagen obtenida representa un plano del paciente. En la técnica helicoidal lo que se obtiene es un “volumen” del paciente que, posteriormente, se “corta” a conveniencia.

La TC helicoidal representa una serie de claras ventajas sobre la TC convencional:

1. Disminuye extraordinariamente el tiempo de exploración
2. Así se consigue optimizar la utilización del contraste intravenoso. Al poder obtener imágenes cuando el contraste aún está en el lecho vascular, permite realizar exploraciones “angiográficas”, estudiar los órganos en sus distintas fases de vascularización (por ejemplo, la fase arterial y la portal de la circulación hepática). También permite disminuir la dosis de contraste intravenoso administrada.
3. Puede conseguir cortes muy finos a partir del volumen inicial lo que permite la obtención de reconstrucciones en múltiples planos de gran calidad diagnóstica, incluyendo imágenes tridimensionales (Fig. 1).

Su desventaja es la mayor radiación que, generalmente, produce.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE: SEDACIÓN Y MEDIOS DE CONTRASTE

La realización de una TC requiere una completa inmovilización del paciente, y que, idealmente, mantenga suspendida la respiración. En los niños mayores de 6 años es casi siempre posible conseguir la colaboración para el examen y no es necesaria la sedación. Los niños menores a 6 meses pueden ser inmovilizados lo suficiente como para también realizar la exploración sin sedarlos. Entre 6 meses y 6 años generalmente es necesaria la sedación. Para sedar puede recurrirse a diferentes drogas según la preferencia, pero las más ampliamente usadas son los barbitúricos (hidrato de cloral vía oral o rectal, pentobarbital sódico intravenoso).



FIGURA 1. Representación en 3D del sistema excretor del riñón derecho dilatado.

La mejor práctica de la TC abdominal requiere casi siempre el empleo de contraste oral y en la mayoría de los casos de contraste yodado intravenoso.

El contraste oral permite identificar como tales los distintos tramos del tubo digestivo con dos objetivos principales:

1. No confundirlo con masas, colecciones u otro tipo de patología. En los pacientes pediátricos esto es particularmente importante por la relativa ausencia de grasa abdominal comparado con los adultos (Fig. 2).
2. Estudiar el propio tubo digestivo, esencialmente el grosor de su pared.

Para la preparación oral del paciente se solicita que guarde un período de ayuno previo a la practica de la TC que en general es de 3-5 horas. El objetivo del ayuno es que el estómago tenga el menor contenido alimenticio al administrar el contraste intravenoso para prevenir el riesgo de aspiración en caso de vómito. Durante este tiempo de ayuno se administra al paciente un contraste oral radiopaco (bario-TAC, gastrografín) según una cadencia y dosis que varía con la edad del niño (Tabla I). En general, la tolerancia de los contrastes orales es excelente.

En determinados casos puede estar también indicado emplear un contraste rectal mediante enema para opacificar mejor las asas intestinales de colon en la pelvis.

Excepto en situación de emergencia (como en el traumatismo muy grave) en la que no se debe demorar la exploración, la preparación oral debe completarse siempre.

Si se sospecha una perforación o fístula del tubo digestivo es mejor emplear como preparación un contraste oral hidrosoluble (gastrografín).

Para el contraste intravenoso se emplean los medios yodados. Actualmente se ha generalizado el empleo de contrastes yodados no iónicos que tienen una tolerancia mucho mejor que los iónicos.

Si el paciente no tiene antecedente de reacción adversa grave previa al contraste yodado y no tiene insuficiencia renal (la nefrotoxicidad es su principal efecto indeseable), el uso de los contrastes intravenosos es muy seguro y el porcentaje de reacciones adversas graves es bajísimo (menor al 0,001%). Las reacciones adversas leves o menores tampoco son frecuentes y principalmente consisten en sensación de calor, náuseas, vómitos y molestias locales por la venopunción.

Dado que la canalización venosa puede provocar en el niño irritabilidad que aumenta la necesidad de sedación, es

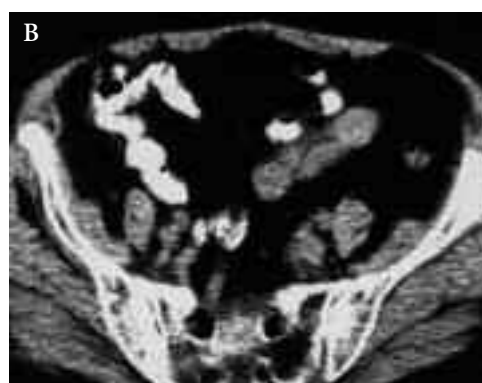
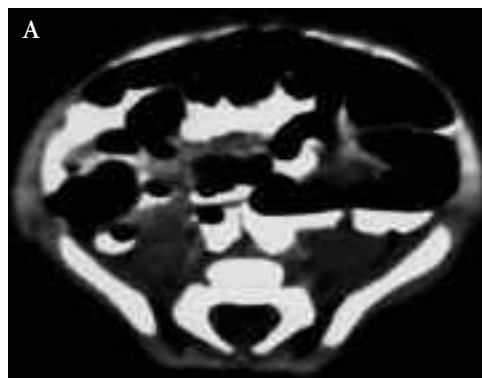


FIGURA 2. La imagen A corresponde a un corte de pelvis de una lactante de 8 meses y la imagen B, a un adulto. En el adulto la grasa abdominal ofrece un medio de contraste "natural" que separa las asas intestinales, facilitando su localización y diferenciación de estructuras patológicas. Esta cantidad de grasa suele estar ausente en los niños.

TABLA I. Dosis de contraste oral y pauta de administración.

Edad	45 minutos antes de la TC	15 minutos antes de la TC
Menos de 1 mes	60-90 mL	30-45 mL
1 mes a 1 año	120-240 mL	60-120 mL
1 a 5 años	240-360 mL	120-180 mL
6 a 12 años	360-480 mL	180-240 mL
13 a 15 años	720 mL	360 mL

siempre aconsejable que el paciente acuda a la sala de TC con la vena ya canalizada. Además, se consigue así mejor grado de hidratación lo que disminuye la posibilidad de reacción adversa al contraste. La vía venosa canalizada deberá ser del mayor calibre posible (de un 18 a 22 G).

INDICACIONES

Las indicaciones para emplear TC de abdomen en lugar o además de otra técnica de imagen (ultrasonidos, resonancia magnética, radiografías simples, radiografías con contraste baritado, urografía iv, medicina nuclear) varían con las preferencias del pediatra y el radiólogo, con la disponibilidad de equipos y con la patología sospechada.

Debe tenerse siempre en cuenta que la TC, por su coste, por irradiar, por requerir en muchos casos sedación y contraste intravenoso (que, aunque se trate de un medio muy seguro, no está exento de riesgo), salvo excepciones, no debe ser la técnica de entrada para el examen del abdomen. Particularmente en los niños es casi siempre posible obtener un examen ecográfico de suficiente calidad que permita responder a muchas de las cuestiones clínicas planteadas (por ejem-

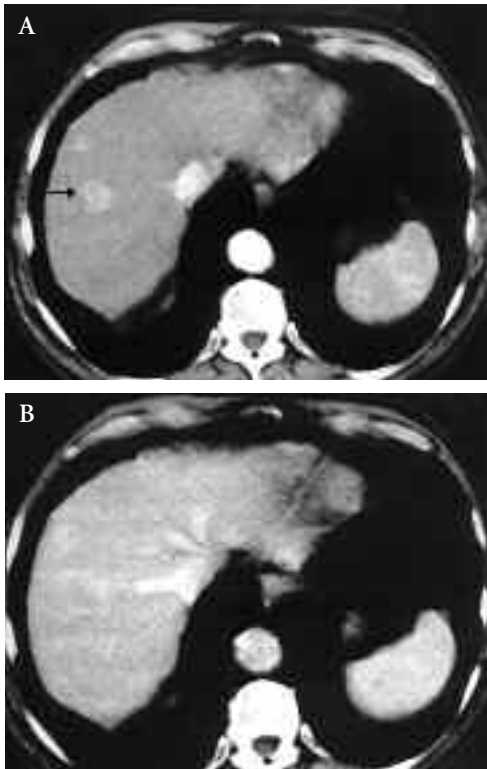


FIGURA 3. Pequeño hepatocarcinoma del lóbulo derecho del hígado. En la fase arterial (A) de la vascularización hepática, la lesión se observa como un foco de intensa captación (hiperdensidad) nodular (flecha). Durante la fase vascular portal (B) la lesión pasa desapercibida.

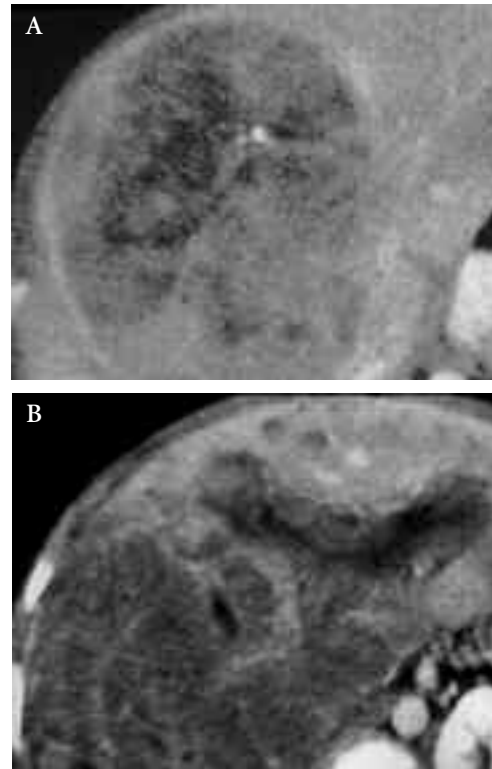


FIGURA 4. Tumores hepáticos malignos. La figura A corresponde a un hepatoblastoma y la figura B, a un hepatocarcinoma. En ambos casos se observa un gran tumor sólido hepático con densidad heterogénea. El hepatoblastoma muestra calcificaciones ointiformes.

plo, descartar la presencia de una masa abdominal o ascitis); las radiografías simples y/o los contrastes baritados suelen permitir valorar suficientemente una sospecha de oclusión intestinal o perforación de víscera hueca.

Dividimos las indicaciones de TC abdominal en cuatro grupos:

- Neoplasias
- Traumatismos
- Inflamatorio
- Otras

PATOLOGÍA NEOPLÁSICA

La detección y caracterización de tumores es la principal indicación de TC de abdomen. Aunque el examen por imagen inicial para detectar o descartar un tumor en un niño es la ecografía, cuando ésta confirma la presencia de una posible neoplasia es obligado completar el estudio mediante TC y en determinados casos con RM, no sólo para intentar caracterizar la lesión sino, principalmente, para ver su extensión y posteriormente para valorar la respuesta al tratamiento. Conviene recordar que en la mayoría de los casos las técnicas de imagen no permiten hacer un diagnóstico específico, para lo que se requiere estudio cito-histológico.

Hígado

La TC helicoidal es particularmente mejor que la TC convencional en el examen de lesiones focales hepáticas, al permitir estudiar el órgano durante las fases arterial, portal y de equilibrio o tardía y diferenciar mejor el tipo de tumor según su comportamiento. El hígado tiene un doble aporte sanguíneo: portal (80%) y arterial (20%), y la mayoría de tumores hepáticos primarios tienen su principal aporte por vía arterial, lo

que hace que suelen ser más evidentes durante la fase arterial de la administración del contraste intravenoso (Fig. 3).

Los tumores hepáticos en los niños son más comúnmente malignos que benignos. Los más frecuentes tumores malignos del hígado pediátrico son hepatoblastoma y carcinoma hepatocelular y su aspecto en TC es similar: lesión unifocal, multifocal o difusa, sólida heterogénea (presencia de hemorragia, necrosis, calcificaciones, degeneración grasa) y con variable captación de contraste (Fig. 4). Ambos tienen tendencia a invadir los vasos intrahepáticos, algo que puede determinarse por TC.

Las metástasis hepáticas más frecuentes en pediatría son por tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcomas mesenquimales y linfoma (Fig. 5).

Los tumores benignos del hígado más comunes en el niño son uno de origen vascular, el hemangioendotelioma, y otro de aspecto quístico, el hamartoma mesenquimal (Fig. 6).

Bazo

En los niños los tumores benignos (hemangioma, linfangioma, hamartoma, leiomioma) son más frecuentes que los malignos. El tumor benigno más común es el hemangioma que es una lesión sólida con intensa captación de contraste. La lesión maligna esplénica más frecuente es el linfoma, que puede invadir el bazo con o sin esplenomegalia. En TC se puede observar como esplenomegalia, lesión única o multifocal.

Riñón

El tumor de Wilms es la neoplasia renal maligna más común en la infancia. En TC se observa como una masa sólida heterogénea (necrosis, hemorragia, degeneración quística).

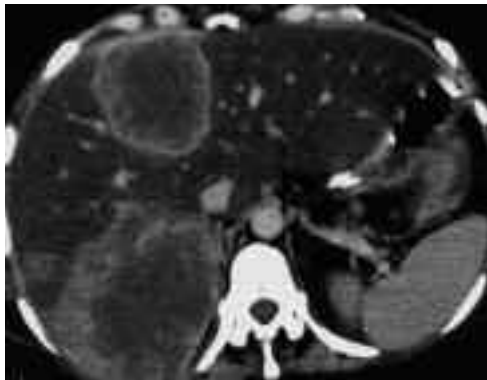


FIGURA 5. Metástasis hepáticas por sarcoma mesenquimal. Se observan múltiples masas hepáticas sólidas con realce periférico.

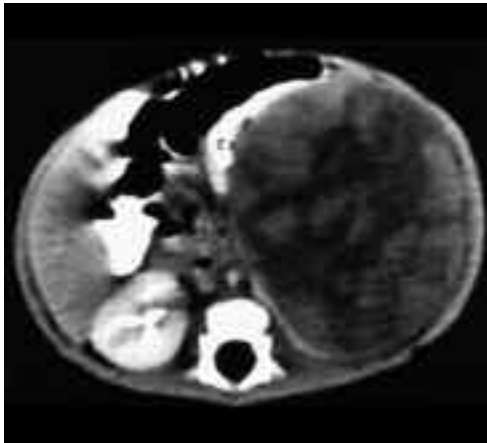


FIGURA 7. Tumor de Wilms. Se observa una gran masa sólida renal izquierda con densidad heterogénea por zonas de necrosis. La lesión desplaza hacia delante el parénquima renal (r).

ca) con captación de contraste variable y siempre menor que el parénquima renal (Fig. 7). Puede llegar a reemplazar completamente al riñón y aparecer éste como una masa no funcionante, sin captar contraste ni verse tejido renal normal.

Las principales preguntas a que debe responder la TC son si existe invasión de grasa perirrenal o estructuras vecinas, si existe invasión de venas renal o cava inferior (Fig. 8) o metástasis a distancia, principalmente en el pulmón e hígado.

El tumor renal sólido más común en el neonato es el nefroma mesoblástico (Fig. 9), considerado una lesión premaligna. Suele también tener un gran tamaño cuando se diagnostica. Su aspecto radiológico es muy similar al tumor de Wilms.

El linfoma renal puede presentarse como una lesión multifocal o unifocal o como una masa perirrenal que invade secundariamente el riñón (Fig. 10).

Dentro de los tumores benignos renales el angiomiolipoma, solitario o formando parte de una enfermedad sistémica, como esclerosis tuberosa, produce un aspecto en TC casi diagnóstico por su contenido en grasa (Fig. 11).

Adrenales

El neuroblastoma es la primera neoplasia abdominal sólida infantil, y la mayoría aparecen entre 1 y 5 años de vida. En el abdomen la mitad de estos tumores se originan en las glándulas suprarrenales y el resto en los ganglios simpáticos paraespinales y en la pelvis. En TC aparece como una masa sólida irregular, sin límites netos, con calcificaciones en un

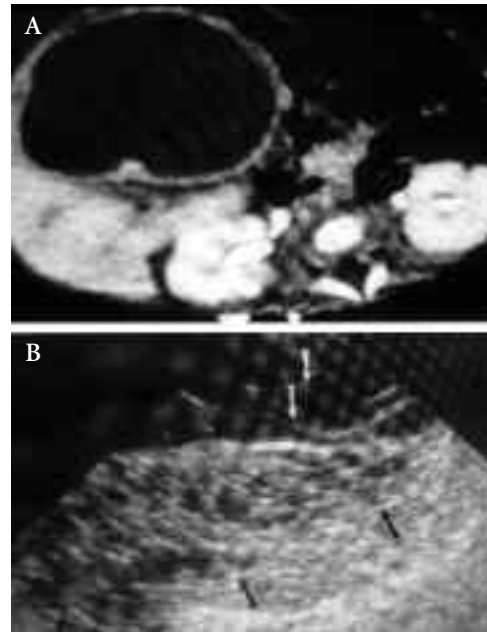


FIGURA 6. Hamartoma mesenquimal. Tumor hepático que en TC tiene aspecto hipodenso quístico y que en ecografía se muestra multiseptado.



FIGURA 8. Tumor de Wilms del riñón derecho. Se observa invasión tumoral (t) de la vena cava inferior (A). En un corte más superior se observa un defecto (t) en la luz de la aurícula derecha opacificada por contraste iv debido a extensión de la trombosis tumoral (B).

80%. Puede cruzar al otro lado de la línea media, englobar los grandes vasos retroperitoneales y mesentéricos, invadir el canal espinal y órganos vecinos (Fig. 12).

Aunque el aspecto en las pruebas de imagen puede ser muy sugestivo, la distinción con otros tumores adrenales como el ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, feocromocitoma y carcinoma depende, finalmente, de pruebas bioquímicas e histológicas.

En síndromes endocrinos, como el Cushing, la TC puede distinguir mejor que la ecografía entre hiperplasia y tumor suprarrenal.

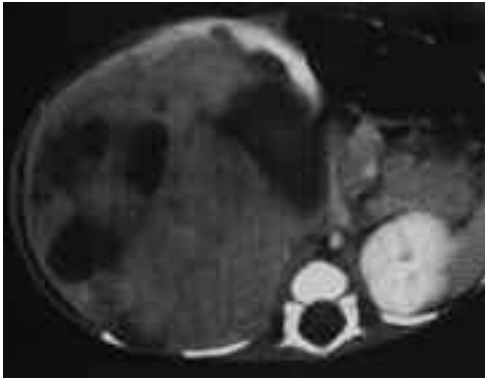


FIGURA 9.
Nefroma mesoblástico. Tumoración renal derecha que desplaza y comprime hacia delante el tejido renal restante. Su densidad es sólida heterogénea.

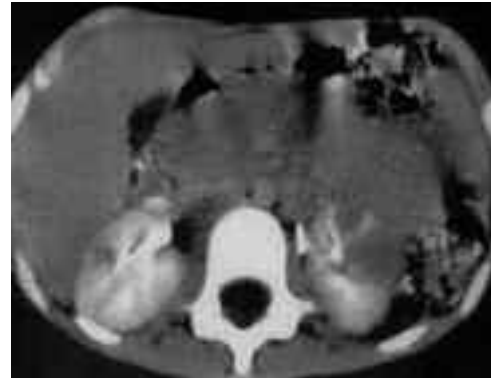


FIGURA 10.
Linfoma renal. En ambos riñones se ven múltiples lesiones hipodensas. En el izquierdo las lesiones son continuas con una gran masa retroperitoneal.



FIGURA 11.
Esclerosis tuberosa. Se observan múltiples nódulos renales que contienen muy baja densidad por grasa.

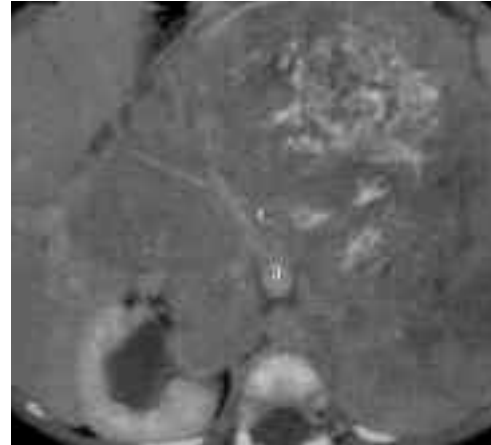


FIGURA 12.
Neuroblastoma originado en la glándula adrenal izquierda. El tumor cruza la línea media rodeando y desplazando los grandes vasos retroperitoneales (a, aorta; c, cava inferior). La lesión contiene múltiples calcificaciones.

Páncreas y vías biliares

Las neoplasias pancreáticas y biliares son raras en pediatría. Los tumores pancreáticos exocrinos (carcinoma, pancreatoblastoma) suelen tener un gran tamaño cuando se diagnostican.

Los tumores endocrinos (insulinoma, gastrónoma, glucagonoma, vipoma, somatostatina) por dar cuadros clínicos pueden diagnosticarse con un tamaño menor. Como sucede con las raras neoplasias de vías biliares (rabdomyosarcoma) por producir dilatación biliar e ictericia (Fig. 13).

Pelvis

El tumor pélvico más común en las niñas es el teratoma (quiste dermoide), un tumor ovárico de células germinales, y la TC permite hacer un diagnóstico específico por la presencia de grasa asociada a otros elementos (calcificaciones o dientes, líquido, nivel líquido/grasa) (Fig. 14).

El cistoadenoma es un tumor ovárico quístico o principalmente quístico (Fig. 15) que suele tener un gran tamaño cuando se diagnostica, con extensión extrapélvica. En general, la presencia de un predominante componente de tejidos blandos debe hacer sospechar de malignidad (cistoadenocarcinoma, teratoma maligno, carcinoma embrionario, disgerminoma, coriocarcinoma, tumor de células de Sertoli-Leydig).

El rabdomyosarcoma es el tumor maligno más frecuente de vagina, vejiga y próstata (Fig. 16). Los tumores benignos de estos órganos son más raros en la infancia.

Los tumores musculoesqueléticos de la pelvis (sarcoma de Ewing, rabdomyosarcoma, quiste óseo aneurismático... (Fig. 17), los tumores del espacio presacro (teratoma sacrococcígeo, neuroblastoma) y las adenopatías (Fig. 18) también pueden presentarse como masas pélvicas.

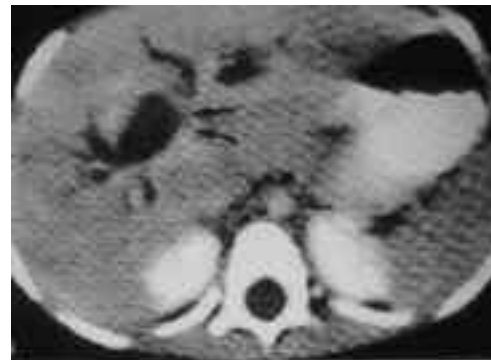


FIGURA 13.
Rabdomyosarcoma de vía biliar. En TC (A) se observa dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Por ecografía (B) se demuestra mejor el tumor causante en el trayecto del colédoco.

Peritoneo, mesenterio, retroperitoneo y pared abdominal

Las masas mesentéricas/omentalas más comunes en los niños no son verdaderas neoplasias, sino quistes del desarrollo.

Los tumores malignos primarios del peritoneo (rabdomyosarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing extraesque-



FIGURA 14. Teratomas ováricos. El del ovario derecho, por detrás del útero, tiene componente sólido, graso y calcificaciones. El del ovario izquierdo, por delante del útero, tiene sólo componente líquido.

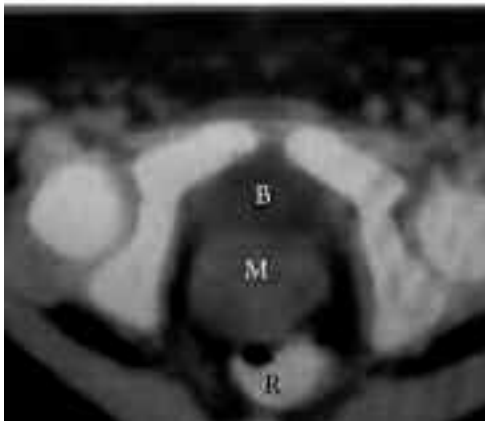
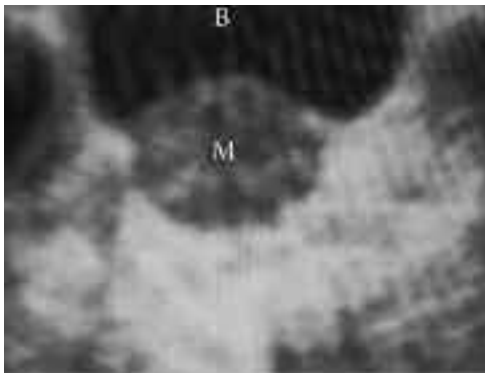


FIGURA 16. Rabdomiosarcoma de vagina. Imagen de ecografía y TC mostrando engrosamiento de la vagina (v), entre la vejiga y el recto.



FIGURA 18. Tumoración pélvica multilobulada por conglomerado adenopático linfomatoso que desplaza hacia delante las asas intestinales opacificadas por contraste oral.

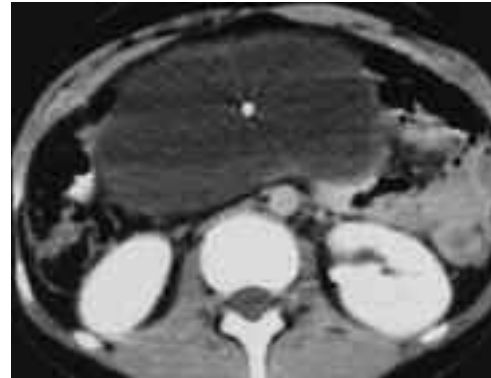


FIGURA 15. Cistoadenoma ovárico. Tumoración de gran tamaño y densidad líquida que se extiende superiormente hasta el hipogastrio.



FIGURA 17. Rabdomiosarcoma del suelo de la pelvis en un varón de 8 años. El tumor (t) desplaza hacia la derecha la vejiga (v).

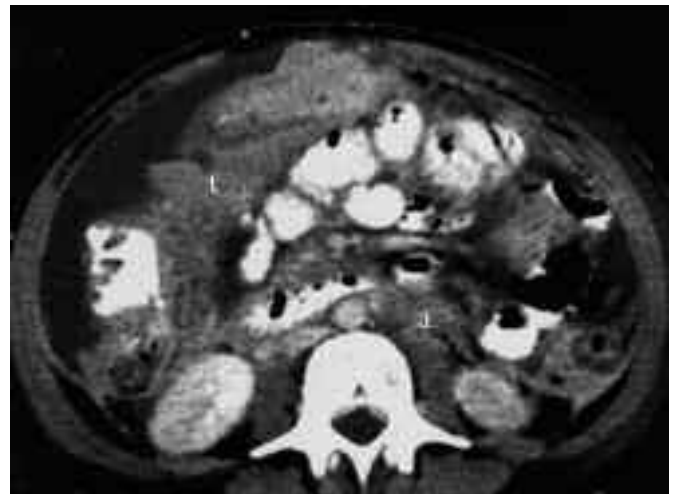


FIGURA 19. Linfoma (t) que envuelve y desplaza asas intestinales. También se observan adenopatías retroperitoneales (a) a la izquierda de la aorta.

lético, mesotelioma, tumor de células germinales extragonadal) son menos frecuentes que la afectación secundaria, principalmente por linfoma (Fig. 19).

Las masas retroperitoneales no renales ni adrenales también son con mayor frecuencia debidas a adenopatías por linfoma (Fig. 20) que a tumores benignos o malignos primarios. Los tumores no linfomatosos son mesenquimales y, salvo por la presencia de grasa (lipoma, teratoma, liposarcoma... (Fig. 21), su aspecto es muy inespecífico, presentándose como masas de gran tamaño.

Los tumores más comunes de la pared abdominal son los desmoides y los lipomas.

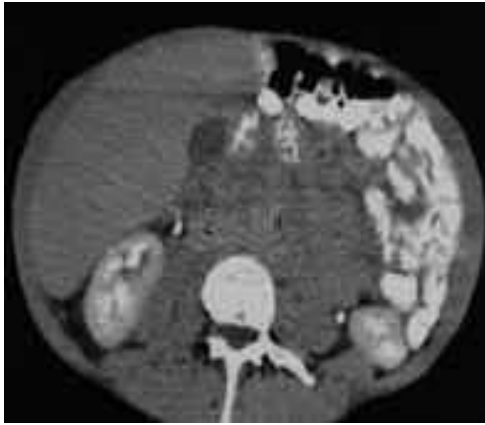


FIGURA 20. Adenopatía retroperitoneal es por linfoma que desplaza aorta (a), cava inferior (c) y asas intestinales.



FIGURA 22. Engrosamiento circunferencial de la pared del ciego (c) por linfoma.

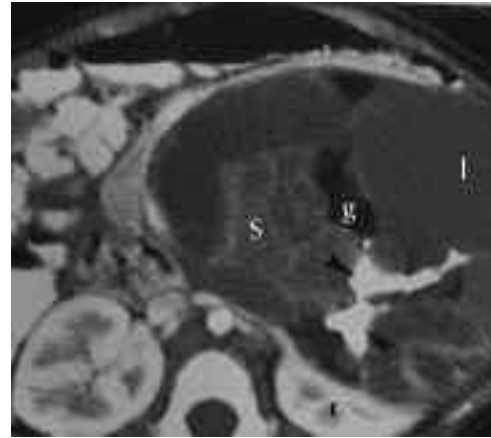


FIGURA 21. Teratoma retroperitoneal izquierdo que comprime hacia atrás el riñón (r). El tumor contiene densidad grasa (g), tejido sólido (s), líquido (l) y calcificaciones (flechas).



FIGURA 23. Corte de la pelvis mostrando líquido de alta densidad por hemoperitoneo (h) tras rotura del bazo.

Tubo digestivo

La neoplasia que con más frecuencia afecta al tubo digestivo en pediatría es el linfoma, más comúnmente secundario que primario. Dependiendo de la forma de crecimiento del tumor la TC muestra una masa endoluminal, un crecimiento exofítico o un engrosamiento mural circunferencial (Fig. 22). Los quistes de duplicación son también más comunes que los tumores epiteliales o mesenquimales.

TRAUMATISMOS

Tras la patología neoplásica, los traumatismos son la principal indicación de TC.

La TC es la técnica de elección para valorar el traumatismo abdominal significativo en niños hemodinámicamente estables. Ha reemplazado al lavado peritoneal que, por ejemplo, no puede evaluar el retroperitoneo y es una técnica agresiva.

En general, salvo en caso de mostrar por TC perforación de víscera hueca (neumoperitoneo) o la rotura de un pedículo vascular, la decisión de intervenir quirúrgicamente debe basarse, más que en los hallazgos de la TC, en los datos clínicos (estado hemodinámico y necesidad de transfundir frecuentemente para mantener el hematocrito). Sin embargo, un examen normal de la TC permite descartar un traumatismo abdominal significativo y un examen patológico permite dirigir la atención al órgano afectado.

Hemoperitoneo

El sangrado peritoneal habitualmente acompaña a lesiones de otros órganos: hepatoesplénica (75%), retroperitoneo,



FIGURA 24. Hematoma adyacente al bazo al que desplaza medialmente. El hematoma (H) tiene una alta densidad (coágulo centinela). En el bazo se observa solución de continuidad (flecha negra) por la rotura que da origen al sangrado. También hay hemoperitoneo perihepático (flecha blanca).

vejiga, intestino, huesos pélvicos. Su aspecto o densidad varía con el tiempo transcurrido desde el momento del sangrado, siendo inicialmente de mayor densidad y, progresivamente, de menor densidad (Fig. 23). Un signo útil para localizar el origen de la hemorragia es el llamado “coágulo centinela”, que se refiere a una zona de mayor densidad del hemoperitoneo en la vecindad del órgano donde se origina (Fig. 24).



FIGURA 25.
Laceración hepática y hemoperitoneo.



FIGURA 26.
Rotura de bazo con múltiples fragmentos (f).



FIGURA 27.
Rotura del pedículo vascular del riñón de orina con extravasación de sangre contrastada hiperdensa (igual densidad que la aorta) alrededor del riñón.



FIGURA 28.
Estallido traumático del riñón derecho que se observa en múltiples fragmentos (f). Existe una gran colección hemática subcapsular y perirrenal (h).

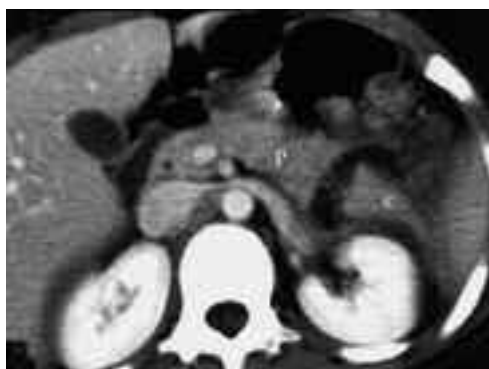


FIGURA 29.
Rotura traumática de la cola del páncreas (c) que se observa netamente separada del resto de la glándula (p).

Hígado

El lóbulo derecho se lesiona con mayor frecuencia que el izquierdo o caudado. El espectro de lesiones hepáticas consiste en hematomas parenquimatosos y subcapsulares, laceración, fractura y fragmentación hepática. La lesión más común es la laceración (Fig. 25). Una lesión hepática significativa casi siempre se acompaña de hemoperitoneo.

Las complicaciones del traumatismo hepático (10%) incluyen principalmente biloma, absceso y pseudoaneurisma.

Bazo

Las lesiones esplénicas traumáticas son similares a las hepáticas con hematomas intraparenquimatosos y subcapsulares, laceración, fractura y fragmentación (Fig. 26). Las lesiones del pedículo vascular son más frecuentes que en el hígado.

Riñón

Las lesiones renales menores son las contusiones y hematomas con o sin extensión al sistema excretor y habitualmen-

te su manejo es conservador. Las lesiones mayores, que requieren cirugía, son las que afectan al pedículo vascular (avulsión, oclusión arterial) (Fig. 27) y la avulsión de la unión ureteropielica.

Casi todos los traumatismos renales significativos se acompañan de hemorragia retroperitoneal (subcapsular, perirrenal) (Fig. 28).

Páncreas

Los signos por TC de lesión pancreática incluyen hematoma, laceración o fractura y colecciones líquidas intra y peripancreáticas (Fig. 29). Éstas tienden a acumularse en los espacios pararenales anteriores del retroperitoneo, en el saco peritoneal menor y en mesocolon transversos y raíz del mesenterio del intestino delgado. Para estudiar la integridad o rotura del conducto pancreático es necesario recurrir a otra técnica, como ERCP o RM.

Vejiga

La rotura vesical puede ser intraperitoneal, que requiere cirugía (Fig. 30), o extraperitoneal, que permite tratamiento conservador con sondaje. El riesgo de rotura de la vejiga es proporcional a su grado de distensión en el momento del traumatismo.

Intestino y mesenterio

En los traumatismos se lesionan con mayor frecuencia el duodeno y yeyuno proximal que otras porciones del tubo digestivo. Los signos por TC que indican lesión de estos órganos son hematomas mural (Fig. 31) y mesentérico, hemoperitoneo loculado entre asas intestinales, neumoperitoneo o retroneu-

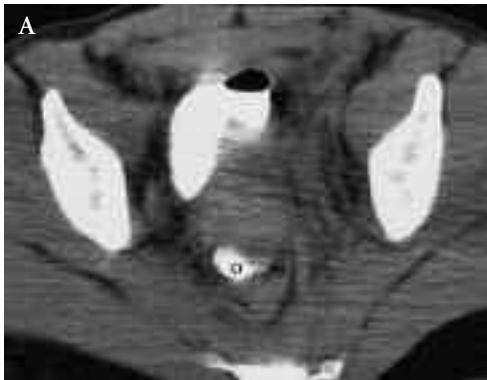
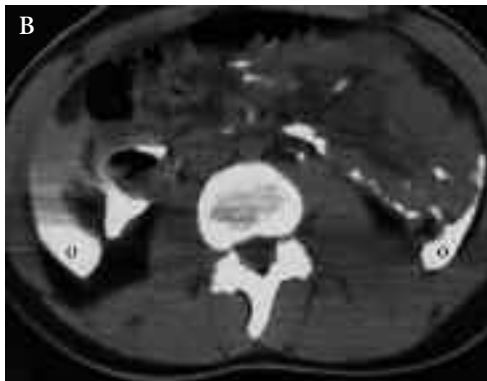


FIGURA 30. Rotura intraperitoneal de la vejiga. Se ha introducido contraste a través de la sonda uretral. La orina opacificada por el contraste sale de la vejiga y ocupa el fondo de saco de Douglas (o) y recesos superiores del peritoneo (o).



moperitoneo y extravasación del contraste oral administrado. El infarto puede ser una complicación tardía.

PATOLOGÍA INFLAMATORIA

En la mayoría de los casos, la valoración clínica junto con las pruebas de laboratorio y la ecografía permiten el diagnóstico y manejo de los procesos inflamatorios abdominales más frecuentes y la TC debe desempeñar un papel de segunda línea.

En ocasiones, sin embargo, la TC está indicada como prueba de imagen cuando el examen ecográfico es insuficiente o muy complicado, como en el paciente postoperado (cuando existen múltiples sistemas de drenaje y apósitos cutáneos), cuando existe gran distensión gaseosa del tubo digestivo que impide pasar el haz de ultrasonidos, cuando se sospecha un proceso inflamatorio multifocal o multiloculado o cuando el examen ecográfico es normal pero la sospecha clínica, muy alta.

Abscesos

El aspecto por TC de los abscesos piógenos parenquimatosos es similar con independencia del órgano en que ocurren: lesión hipodensa por contenido líquido, de forma redonda, oval o lobulada, con pared de variable grosor que capta y se hace más evidente tras administrar contraste intravenoso. Con frecuencia existe una lesión predominante con pequeñas lesiones satélites adyacentes que tienden a coalescer a la mayor. La presencia de gas (burbujas, nivel hidroaéreo) en el interior del absceso es el signo más específico, aunque no el más frecuente. Los órganos que más se afectan son el hígado y el riñón (Fig. 32) y con frecuencia existe extensión subcapsular o a al peritoneo o grasa vecina.



FIGURA 31. Desgarro mesentérico traumático. Se observa hemoperitoneo e hiperdensidad por hematoma mesentérico (h) interasas.

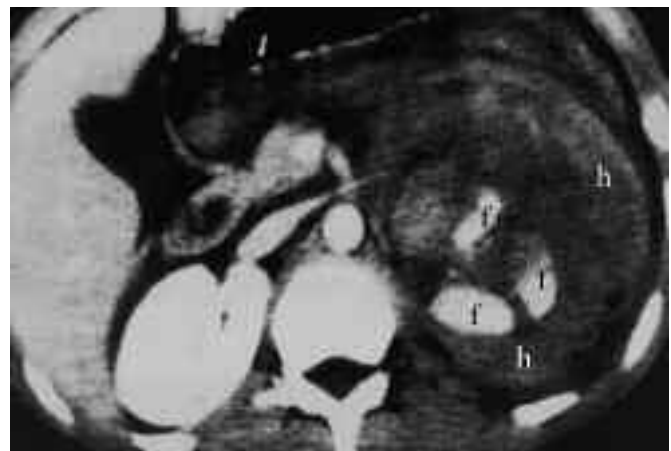


FIGURA 32. Pielonefritis y abscesos renales. En el riñón izquierdo, aumentado de tamaño, se observan múltiples lesiones hipodensas con realce periférico por abscesos. En el riñón derecho se observa un foco de pielonefritis aún no licuado.

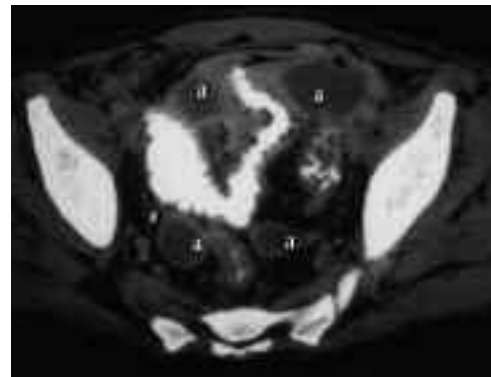


FIGURA 33. Múltiples colecciones por abscesos (a) adyacentes a un asa de íleon afectada por enfermedad de Crohn. Una de las colecciones tiene una pequeña burbuja de gas.

Los abscesos peritoneales tienen un aspecto más complejo y variable según donde asienten y su causa, aunque también suelen ser lesiones hipodensas con pared que pueden contener gas. Los abscesos perihepático y periesplénico se adaptan a la forma del órgano. Los abscesos apendiculares tienen una localización característica y pueden contener fecalitos y los abscesos secundarios a enfermedad inflamatoria intestinal son vecinos o adyacentes al asa que los origina (Fig. 33). La localización de abscesos postquirúrgicos es una de las principales indicaciones de TC en patología inflamatoria (Fig. 34) que también puede usarse para dirigir la punción diagnóstica o el drenaje.



FIGURA 34. Varón de 12 años intervenido de apendicitis aguda 15 días antes. En la TC se observan 2 colecciones (c) por delante y detrás de la vesícula biliar (v). La más anterior contiene una burbuja de gas.

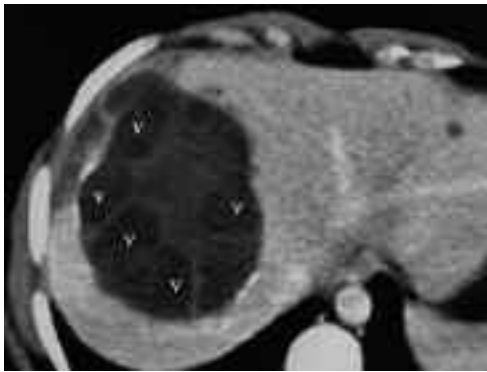


FIGURA 36. Quiste hidatídico hepático que muestra vesículas hijas (v). Se observa irregularidad de la pared lateral del quiste por romperse al espacio subcapsular.

La peritonitis generalizada puede mostrar en TC ascitis, muchas veces septada, engrosamiento o aumento de densidad en los ligamentos peritoneales y mesenterio y engrosamiento e hipercaptación de contraste iv de la pared intestinal (Fig. 35).

La hidatidosis se manifiesta como una lesión quística uni o multiloculada, que puede contener vesículas hijas, múltiples capas o membranas y calcificaciones. La principal localización es el hígado y entre sus complicaciones está la rotura al árbol biliar o a los espacios subcapsular y peritoneal, que pueden demostrarse por TC (Fig. 36).

Infecciones oportunistas

Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar infecciones por germen poco común. Los abscesos micóticos suelen ser pequeños y multifocales y afectar a más de un órgano, produciendo lesiones con un aspecto característico en diana. Las localizaciones más frecuentes son hígado, bazo y riñones.

La tuberculosis y otras infecciones pueden producir afectación de ganglios mesentéricos y retroperitoneales y de las propias reflexiones o ligamentos del peritoneo. Las adenopatías TBC suelen tener un aspecto característico con centro hipodenso y realce mural con contraste intravenoso (Fig. 37).

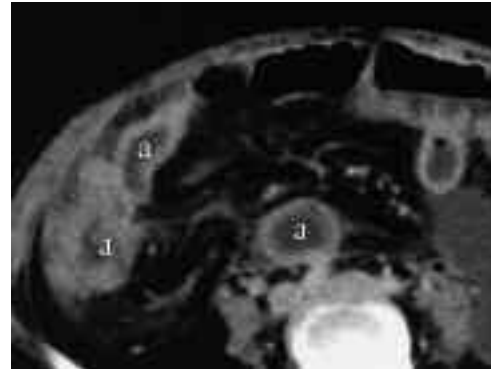


FIGURA 35. Peritonitis difusa. Se observa engrosamiento e hipercaptación de contraste de la pared de las asas (a) intestinales.

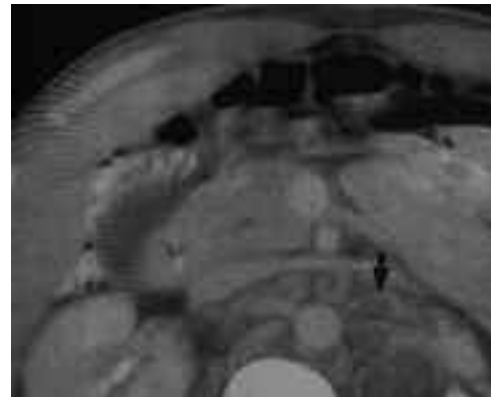


FIGURA 37. Paciente con SIDA y tuberculosis diseminada. Se observan adenopatías retroperitoneales adyacentes a aorta y vena cava inferior. Los ganglios (flechas) tienen centro hipodenso y realce periférico.

Pancreatitis/colecistitis

La causa más frecuente de pancreatitis aguda infantil es el traumatismo abdominal. Su diagnóstico se basa en los datos clínicos y bioquímicos, reservándose las pruebas de imagen para las complicaciones. Independientemente de la causa, la TC es más sensible y localiza mejor que la ecografía las alteraciones en el páncreas y las lesiones extrapancreáticas (peripancreáticas y a distancia).

La TC define con exactitud la presencia, tamaño y localización tanto de las colecciones líquidas agudas (estériles o infectadas) como de las subagudas y crónicas, como los pseudoquistes (figura 38). También permite ver el grado de necrosis o hemorragia pancreática y posibles complicaciones vasculares (pseudoaneurisma).

La vesícula biliar se examina particularmente bien por ecografía por lo que en la práctica la colecistitis y la litiasis biliar no tienen indicación de TC, salvo para valorar complicaciones.

Tubo digestivo

Las primeras alteraciones que se producen en la enfermedad de Crohn y otros tipos de enfermedad inflamatoria intestinal son de la mucosa y su detección es por endoscopia o estudios radiológicos baritados, sin indicación para TC. Al progresar la enfermedad con afectación de capas más profundas de la pared intestinal y, sobre todo, cuando aparecen complicaciones (flemón, absceso, fístula, perforación), es cuando tiene indicación practicar TC.

En ocasiones, la presentación de una ileítis es atípica o aguda y el examen de TC puede ser la primera prueba que

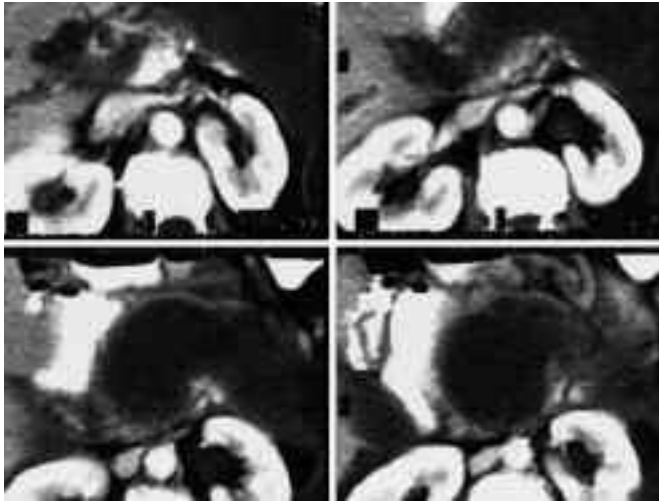


FIGURA 38. Pancreatitis aguda. Cortes seriados del lecho del páncreas que muestran sustitución de la glándula por una gran colección por necrosis y formación de pseudoquiste.

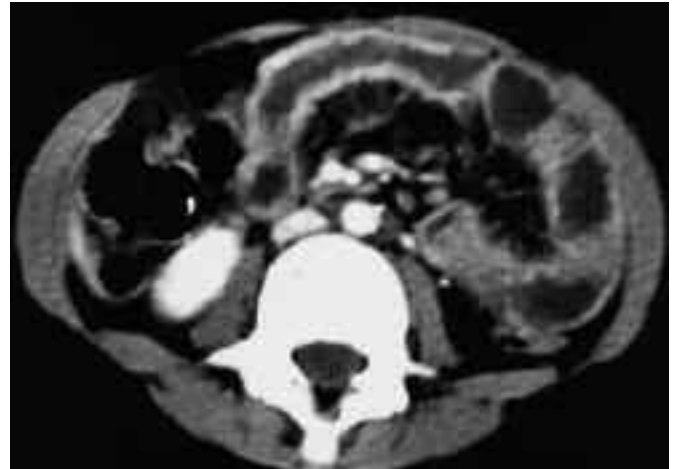


FIGURA 39. Enfermedad de Crohn. Se observa engrosamiento e hipercaptación de contraste en la pared de múltiples asas intestinales. Estas están separadas por grasa con mayor densidad (proliferación fibrograsa).

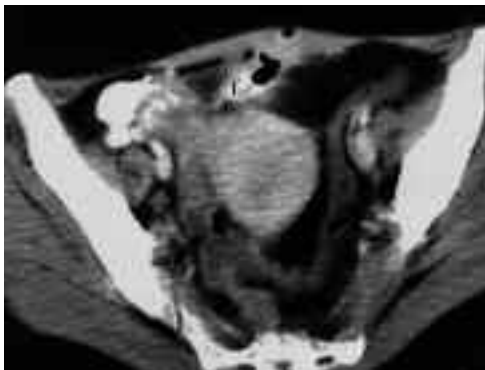


FIGURA 40. Enfermedad de Crohn. Se observa un trayecto fistuloso (f) relleno de aire y contraste oral desde un asa ileal de la fosa iliaca derecha hasta la pared abdominal anterior.

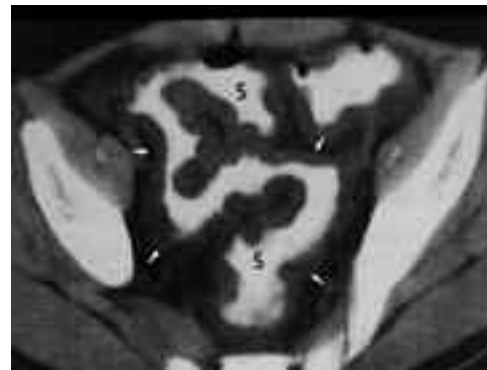


FIGURA 41 Colitis isquémica. Se observa engrosamiento difuso de la pared del colon sigmoide (s).

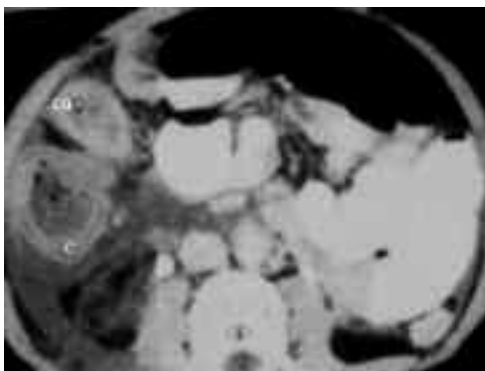


FIGURA 42. Paciente con grave neutropenia que muestra engrosamiento de la pared del ciego (c) y colon ascendente (ca) (tiflitis).



FIGURA 43. Hígado cirrótico mostrando un contorno polilobulado e hipertrofia del lóbulo caudado (c).

sugiera el diagnóstico en un paciente examinado por sospecha de apendicitis aguda u oclusión intestinal.

Los hallazgos principales consisten en engrosamiento de pared intestinal y alteraciones en la grasa mesentérica que separa las asas: proliferación fibrograsa, flemón, colecciones, senos y fístulas y pequeñas adenopatías (Figs. 39 y 40).

El engrosamiento de pared del Crohn no es específico y puede observarse en otros procesos (Figs. 41 y 42) como colitis ulcerosa, infecciones (*Yersinia*, giardiasis, TBC, histoplas-

mosis, amebiasis, *Cryptosporidium*, citomegalovirus), enfermedad por injerto contra huésped, colitis pseudomembranosa, colitis isquémica, edema (fallos hepático, renal o cardíaco), choque hipovolémico, colitis neutropénica (tiflitis) del inmunodeprimido, fibrosis quística, síndrome hemolítico-urémico, hemorragia (Schönlein-Henoch, traumatismo). Incluso un tumor, particularmente el linfoma, puede producir un aspecto no bien distinguible de las causas no neoplásicas.

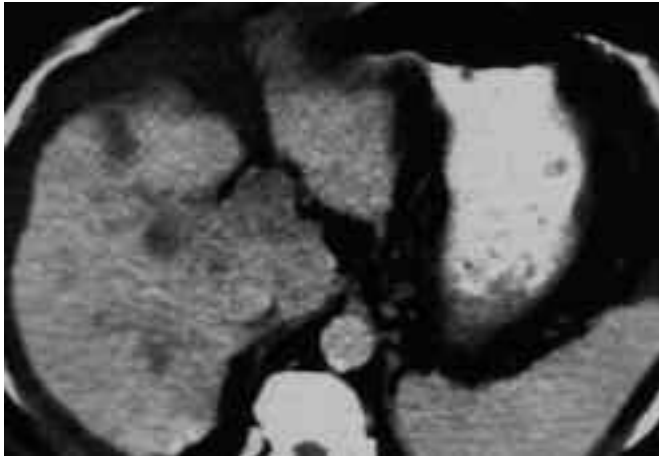


FIGURA 44. Paciente con cirrosis hepática complicada con hepatocarcinoma y trombosis portal. Los vasos portales intrahepáticos y del hilio hepático se observan como estructuras hipodensas no realzadas por el contraste intravenoso debido a la oclusión trombótica de su luz.

Cuando en la apendicitis aguda la ecografía no ofrece datos concluyentes la TC puede confirmar el diagnóstico.

OTRAS INDICACIONES

- La TC del hígado puede emplearse para el estudio de hepatopatías difusas, como esteatosis (que produce disminución de densidad o hemocromatosis (que la aumenta). La cirrosis produce cambios en la forma y tamaño del hígado (Fig. 43).
- Puede servir para demostrar litiasis renal y, especialmente, para detectar y localizar la litiasis ureteral del cólico nefrítico.
- En los infartos parenquimatosos (hígado, bazo, riñón) la TC muestra una lesión hipodensa que tiene forma triangular con vértice dirigida al hilio del órgano.
- Otras anomalías vasculares parenquimatosas también pueden ser demostradas o sugeridas por TC, como la



FIGURA 45. Representación en 3D de un aneurisma de la arteria renal izquierda (angio-TC). Se trata de reconstrucciones multiplanares obtenidas a partir de los cortes axiales.

enfermedad venooclusiva hepática y la trombosis portal (Fig. 44).

- Los estudios por TC espiral pueden ser de ayuda en el examen de la aorta y sus ramas principales (aneurisma, trombosis, estenosis, coartación) y sus reconstrucciones multiplanares pueden competir con arteriografía, ecografía Doppler y angio-RM (Fig. 45). También pueden valorarse las anomalías de la vena cava y sus principales afluentes por trombosis, invasión tumoral, malformación.
- Malformaciones congénitas (quiste de colédoco, quiste de duplicación intestinal, riñón en herradura, riñón ectópico, bazo errante, etc.) pueden ser demostradas por TC.
- Localización del testículo no descendido, cuando la ecografía no lo consigue por encontrarse más arriba del canal inguinal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Siegel MJ. Pediatric Body CT. Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- Fishman EK, Jeffrey RB. TC Multidetector. Marban; 2009.
- Haaga JR. Radiation dose management weighing risk versus benefit. AJR Am J Roentgenol. 2001; 177: 289-291.
- Payne JT. CT radiation dose and image quality. Radiologic Clinics of North America, 2005; 43(6): 953-62.
- Lowe LH, Isuani BH, Heller RM. Pediatric Renal masses: Wilms' tumor and beyond. Radiographics. 2000; 20: 1585-1603.

RM en gastroenterología pediátrica

J. Castell Monsalve, A.M^a Argúelles Arias

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética se ha convertido en una herramienta diagnóstica valiosa en la práctica médica. Sus ventajas incluyen excelente definición anatómica incluyendo tejidos blandos y el hecho de que no requiere contrastes yodados ni utiliza radiación ionizante, lo que le confiere a esto último especial importancia en edad pediátrica.

El desarrollo de equipos más potentes y de nuevas secuencias, especialmente secuencias rápidas, además de técnicas para la disminución de artefactos determinados por los movimientos fisiológicos del organismo, como la respiración o el latido cardíaco, la han llevado a tener un *rol* cada vez más importante en el estudio de la patología pediátrica y especialmente en áreas donde estaba menos difundida, como en gastroenterología.

Entre sus desventajas cabe destacar el tiempo de la exploración que es todavía, a pesar de los avances, elevado, la sensación de claustrofobia que genera el equipo cerrado y la contraindicación absoluta en pacientes portadores de marcapasos, clips vasculares en aneurismas cerebrales (aunque recientemente se están utilizando de metales no ferromagnéticos), implantes cocleares, estimuladores nerviosos, fragmentos metálicos intraoculares, prótesis magnéticas o fragmentos metálicos en partes blandas que, con el movimiento, puedan lesionar estructuras. Por tanto, en pacientes portadores de materiales metálicos, antes de solicitar o realizar una exploración RM hay que asegurarse de su composición y conocer el tiempo que lleva colocado. Es necesario consultar los prospectos para asegurarnos de la compatibilidad con la RM. Debemos quitar también parches dérmicos y *piercings*. La RM no puede utilizarse en pacientes que se encuentren conectados a equipos como respirador artificial, bombas de perfusión, ya que puede verse afectado su funcionamiento por la acción del campo electromagnético.

Otra precaución importante que debemos tener en cuenta en cualquier tipo de pacientes si la exploración va a requerir sedación o la utilización de contraste intravenoso es que el paciente esté en ayunas de al menos 4-6 horas para evitar aspiraciones. También en pacientes pediátricos es necesario ajustar la dosis de gadolinio al mínimo posible y evitarlo en aquellos casos en que no sea necesario, ya que recientemente se han comunicado algunos casos de fibrosis nefrogénica.

TÉCNICAS DE IMAGEN EN RM PEDIÁTRICA

Parámetros de adquisición

Señal/Ruido: la relación entre la señal y el ruido (R S/R) determina la calidad de las imágenes de RM. La mayoría de estrategias en RM van encaminadas a aumentar la señal o disminuir el ruido. La relación S/R depende de la intensidad del campo magnético, del tamaño del vóxel (determinado por el grosor de corte, el campo de visión y la matriz de adquisición), número de adquisiciones o excitaciones, y de la antena receptora de superficie⁽¹⁾.

$$RSR = K \cdot FOV^2 \cdot dz \cdot \sqrt{NSA} \cdot 1/\sqrt{Bw} \cdot 1/\sqrt{Ny}$$

- K: constante
- FOV: campo de visión
- Dz: grosor de corte
- NSA: n° señales promediadas
- Bw: anchura de banda de muestra
- Ny: n° de pasos de codificación de fase
- **Campo magnético:** los imanes de alto campo (> de 1 Tesla) proporcionan alta R S/R, alta resolución espectral, alta resolución temporal y alta resolución espacial⁽²⁾.
- **Antenas receptoras:** las antenas receptoras son importantes para optimizar la R S/R porque minimizan el ruido proveniente de las partes del cuerpo no estudiadas. Pueden ser emisoras/receptoras o sólo receptoras. Las emisoras/receptoras proporcionan una IS homogénea pero tienen limitaciones geométricas⁽³⁾. Las antenas sólo receptoras adquieren datos, generando una señal de la parte del cuerpo que está siendo estudiada. En RM pediátrica es aconsejable usar la antena más pequeña posible que cubra el área anatómica de interés para mejorar la R S/R y la resolución espacial.
- **Tamaño del vóxel:** el tamaño del vóxel (volumen de tejido) elegido que absorberá los pulsos de excitación es un factor muy importante para conseguir una buena R S/R⁽⁴⁾. El grosor de corte, el campo de visión y la matriz de adquisición determinan el tamaño del vóxel; el tamaño del vóxel determina la resolución espacial. La R S/R varía linealmente con el grosor de corte. Al aumentar el grosor de corte, mayor R S/R, a expensas de menor resolución espacial. Al disminuir el grosor de corte aumenta la resolución espacial, reduciendo el efecto de volumen parcial a expensas de disminuir la R S/R.

La matriz de adquisición viene determinada por el número de píxeles en la dirección de codificación de frecuencia y codificación de fase. Al aumentar el tamaño de la matriz aumenta la relación espacial (para un campo de visión dado, el tamaño del píxel será menor). Sin embargo, el tiempo de adquisición, que es proporcional al nº de pasos de fase, aumentará y la R S/R disminuirá⁽⁵⁾. Un aumento del nº de pasos de codificación de frecuencia aumenta la resolución espacial pero disminuye la R S/R. En la práctica clínica en máquinas de alto campo las matrices suelen ser de 160 a 512 píxeles en codificación de fase y de 256 a 512 en frecuencia. Estos parámetros permiten una adecuada resolución espacial y R S/R con tiempos de adquisición cortos.

El campo de visión determina el área anatómica que se va a estudiar, es decir, el área de la cual se recogerá la señal que servirá para elaborar la imagen de RM. La R S/R varía con el cuadrado del campo de visión. Al disminuir el campo de visión aumenta la resolución espacial pero ello disminuye el tamaño del píxel lo que, a su vez, disminuye la R S/R.

Nº de excitaciones y anchura de banda: el número de excitaciones o nº de señales promediadas es otro parámetro que afecta la R S/R. La R S/R varía con la raíz cuadrada del nº de excitaciones. Al aumentar el nº de excitaciones puede mejorar la calidad de la imagen (aumenta la R S/R) pero ello conlleva aumento del tiempo de adquisición. Aumentar los NEX puede ayudar a reducir los artefactos de movimiento debidos a la respiración. La R S/R aumenta al aumentar la anchura de banda.

Tiempo: el tiempo requerido para completar un estudio de RM depende del nº de secuencias realizadas, tiempo requerido entre secuencias y duración de cada secuencia.

- $T_{expl} = TR \cdot Nf \cdot NEX$
- T_{expl} : tiempo de exploración
- TR: tiempo de repetición
- Nf: nº de filas de matriz
- NEX: nº de adquisiciones

La programación de un examen de RM requiere: valorar el problema clínico antes de realizar la exploración, protocolizar la exploración, valorar el tiempo requerido de anestesia.

Los parámetros que determinan la duración de una secuencia son fundamentalmente: TR, nº de pasos de fase y el nº de Nex⁽⁶⁾.

Secuencias de pulso y contraste de la imagen

El aspecto de un tejido en las imágenes de RM depende de sus propiedades, de los parámetros de la secuencia elegida y del uso de agentes de contraste. Las características de cada tejido en RM dependen del T1, T2 y densidad de protones de ese tejido. Las secuencias de pulso más comunes son SE (eco del espín), IR (recuperación de la inversión) y GE (eco de gradiente).

En la secuencia SE los parámetros fundamentales son el TR (tiempo de repetición) y el TE (tiempo de eco). El ángulo de inclinación del vector es de 90°.

En la secuencia IR son el TR, el TE y el TI (tiempo de inversión).

En GE son el TR, TE y FA (ángulo de inclinación).

El conocimiento de estos parámetros proporciona la base para conocer el comportamiento de los distintos órganos y tejidos en las diferentes secuencias y potenciaciones y entender el comportamiento de las patologías, permitiendo seleccionar la técnica de RM más apropiada para cada problema diagnóstico particular.

Los dos procesos responsables del contraste en las secuencias SE son la recuperación T1 y la relajación T2⁽⁷⁾. La recuperación T1 representa el aumento exponencial de la magnetización longitudinal después de la aplicación de un pulso de 90°.

El contraste en T1 refleja las diferencias tisulares en la velocidad de recuperación de la magnetización longitudinal. Por ejemplo, con TR entre 300 y 600 ms (T1) la grasa ha recuperado mayor cantidad de magnetización longitudinal que el agua, por lo que su intensidad de señal (IS) será mayor (hiperintensa) que la del agua (hipointensa).

El T2 o relajación transversal refleja la caída de la magnetización que ocurre como resultado del desfase de los espines en el plano transversal. La caída es más rápida para la grasa que para el agua, por lo que la IS del agua es mayor que la de la grasa en T2.

La recuperación de la magnetización longitudinal T1 y la pérdida de la magnetización transversal T2 ocurren simultáneamente. En las imágenes potenciadas en T1 (TR corto y TE corto), un TE corto minimiza el efecto T2. En las imágenes potenciadas en T2 (TR largo y TE largo), un TR largo maximiza la IS y reduce las diferencias por la relajación T1. Las imágenes potenciadas en DP (TR largo y TE corto) tienen alta IS a expensas de bajo contraste (maximiza la recuperación T1 y minimiza la caída T2).

Las imágenes en T1 y T2 son necesarias porque permiten un reconocimiento cualitativo de las características de relajación de las lesiones en relación con los tejidos adyacentes, lo que ayuda al diagnóstico.

La mayoría de las lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. La IS en T1 aumenta si la lesión contiene sangre (metahemoglobina), grasa, líquido con alto contenido proteínico o sustancias paramagnéticas, como la melamina, o contrastes, como el gadolinio o el manganeso.

Hiposeñal en T2 muestra las calcificaciones, hemosiderina, óxido de hierro, la fibrosis y las altas concentraciones de gadolinio.

- Contraste en otras secuencias: El contraste de imagen en otras secuencias, como STIR (*short tau inversion recovery*), GRE (*gradient recalled echo*), SPGR (*spoiled gradient recalled echo*) y FLASH (*fast low angle shot*), viene determinado por los pulsos de gradiente y los ángulos de inclinación.

La secuencia STIR se basa en la recuperación T1 después de dar un pulso de inversión que desplaza el vector de magnetización longitudinal 180°. La recuperación empieza desde un valor negativo pasando por cero a un valor positivo. La imagen es obtenida en el momento en el que la IS de la grasa pasa por el valor cero.

Es una secuencia que permite suprimir la señal de la grasa, lo que ayuda a la caracterización tisular y reducción de artefactos producidos por ella. Tiene efecto aditivo T1 + T2 + DP y un aumento relativo del contraste.

En GRE es el ángulo de inclinación, el que predominantemente determina el contraste de la imagen. Aumentando el ángulo predomina el T1. Disminuyendo el ángulo si el TE es corto predomina el efecto DP y relativamente el T2* (refleja la relajación T2 y la pérdida causada por la inhomogeneidad del campo) si el TE es largo.

El contraste en SPGR, FLASH o FFE depende de la supresión de la magnetización transversal por un pulso de gradiente. Como resultado sólo queda la longitudinal, por lo que el contraste será T1.

Artefactos en RM

Por artefacto se entiende cualquier falsa estructura, distorsión o elemento anormal no aleatorio que aparece en la imagen y que no tiene un sustrato anatómico en el corte tomográfico. Estos artefactos pueden deformar la imagen anatómica real o simular procesos patológicos. La comprensión de su origen permite evitar errores de interpretación, mejorar la calidad de la imagen y, como consecuencia, optimizar el rendimiento de la técnica.

Los artefactos pueden ser debidos al movimiento o relacionados con el gradiente de campo magnético.

1. Artefactos de movimiento

Son el resultado del movimiento tisular que ocurre durante el periodo de adquisición de datos. La señal de un sitio es mal registrada y situada en otro sitio. Los artefactos de movimiento pueden ser voluntarios o involuntarios y fisiológicos. Los causados por movimiento voluntario están producidos por movimientos del paciente. Los involuntarios son debidos a la respiración, pulsatilidad vascular y peristaltismo gastrointestinal, pueden resultar en imágenes fantasma o degradando difusamente la imagen.

Los movimientos periódicos, como la respiración, el latido cardíaco o la pulsatilidad vascular, generan artefactos fantasma que son imágenes alternantes de baja y alta señal que remedan la estructura anatómica en movimiento. Este artefacto se genera siempre en la dirección de codificación de fase. Son más marcados cuanto mayor sea la IS de la estructura en movimiento, o cuanto mayor sea la amplitud del movimiento. Son más manifiestos en el alto campo.

1.a Técnicas de supresión de los movimientos voluntarios:

- Sedación: los niños mayores de 6-7 años generalmente cooperan en la realización del estudio. Deben estar cómodos, libres de dolor y con la vejiga vacía⁽⁹⁾. En niños menores se requiere sedación y/o el empleo de secuencias rápidas.
- Secuencias rápidas: en niños cooperadores permiten obtener imágenes con respiración mantenida. En niños menores pueden resultar útiles con respiraciones suaves. GE, FSE, SSFSE son las más empleadas.

1.b Técnicas de supresión de movimientos involuntarios

Los artefactos fantasma causados por la respiración y la pulsatilidad vascular pueden disminuirse cambiando la dirección de codificación de fase.

- Compensación respiratoria: los artefactos por movimiento respiratorio pueden disminuirse con métodos de reordenación de la codificación de fase, para ello se monitoriza el ciclo respiratorio del paciente colocando un sensor de presión en la pared abdominal. Este método no conlleva aumento del tiempo de exploración dado que adquiere datos durante todo el ciclo respiratorio, a diferencia del sincronismo respiratorio en el que los datos son adquiridos en una parte seleccionada del ciclo respiratorio, lo que prolonga el tiempo de exploración. En este último la reducción de los artefactos es más eficaz que con el primero.
- El último método introducido es el navegador, que coordina la adquisición de datos con el movimiento del diafragma. Otro método es aumentar el nº de NEX, lo que prolonga el tiempo de exploración. Utilizando técnicas de supresión grasa, también se consigue reducir los artefactos motivados por ella.

1.c Supresión de los artefactos vasculares

El movimiento cardíaco puede ser minimizado usando sincronismo cardíaco⁽¹⁰⁾, mediante el cual se adquieren los datos en un segmento seleccionado del intervalo R-R. Los artefactos de pulsatilidad vascular pueden reducirse usando técnicas de compensación de flujo, con bandas de presaturación espacial así como cambiando la dirección de codificación de fase.

1.d Los movimientos peristálticos

Pueden reducirse con secuencias rápidas y con fármacos con efecto espasmolítico (buscapina o glucagón).

2. Artefactos por los gradientes

Los más comunes son el artefacto de truncación⁽¹¹⁾ o de Gibbs, artefacto de envolvimiento o *aliasing*, desplazamiento químico y el de susceptibilidad magnética.

2.1 El artefacto de Gibbs

Ocurre en las interfases entre tejidos con diferencias bruscas de IS como grasa/músculo, LCR/médula o hueso calota/grasa subcutánea. Aparecen como bandas alternantes de alta y baja IS. Se reducen aumentando el número de codificaciones de fase y/o disminuyendo el FOV.

2.2 El artefacto de envolvimiento o *aliasing*

Aparece cuando el objeto a representar es mayor que el campo de visión (FOV) seleccionado. La parte del objeto que ha quedado fuera del FOV se representa en el lado opuesto. Se produce en la dirección de codificación de fase. Se corrige aumentando el FOV, cambiando la dirección de fase, bandas de saturación fuera del FOV o con técnicas de sobre-muestreo.

2.3 El artefacto de desplazamiento químico

Se produce en las interfases agua/grasa debido a que la frecuencia de precesión de los protones ligados a la grasa es ligeramente menor a la de los protones ligados al agua. Se

manifiesta en la dirección de codificación de frecuencia. Aparece como una banda de hiperseñal en un lado de un órgano y una banda de hiposeñal en el lado opuesto. Puede reducirse aumentando la anchura de banda (disminución del desplazamiento por píxel), empleando secuencias con supresión grasa espectral o cambiando la dirección de frecuencia.

2.4 La susceptibilidad magnética

Se refiere a la propiedad de algunos materiales para ser magnetizados cuando son sometidos a un campo magnético⁽³⁾. Los artefactos por susceptibilidad magnética son debidos al desfase de los protones en interfases entre tejidos con diferente susceptibilidad, como aire/tejido en senos paranasales. Más prominente en GRE, menos en FSE. Los metales son una causa frecuente de estos artefactos.

Secuencias rápidas: principios y errores

- FSE (*fast spin echo*): proporcionan imágenes en DP y T2 con tiempos de exploración cortos sin prácticamente artefactos de susceptibilidad magnética.

La característica básica de esta secuencia es que cada eco de un mismo TR se codifica con una fase distinta. Por lo tanto, en cada TR se rellenan tantas líneas del espacio K como ecos. Típicamente, en la utilización convencional de la secuencia, se adquieren entre 4 y 32 ecos (siempre más de 2), aunque pueden llegar a 256 en su modalidad *single-shot*. La consecuencia inmediata es una disminución del tiempo de adquisición, en teoría proporcional al número de ecos del TR.

En la secuencia SE convencional cada eco, uno o dos, obtenidos en un TR tienen la misma codificación de fase; cada línea del espacio K se adquiere en un TR distinto.

- GRE (*gradient recalled echo*): las secuencias EG con ángulo de inclinación limitado se basan en la reducción del TR para acortar el tiempo de adquisición. En vez de un pulso de refase de 180°, se utiliza un gradiente de refase para producir el eco. Ángulos < de 30° proporcionan imágenes potenciadas en T2, mientras que ángulos > de 45° en T1.
- SS-FSE (*single-shot fast spin echo*): Secuencia rápida TSE en la que se recogen todos los ecos (256-512), rellenando todo el espacio K en un solo TR. Con esta técnica el tiempo de adquisición puede ser menor de 1 seg por corte. Es la técnica usada en la colangiopancreatografía por RM.

Realce por contraste

Los compuestos de gadolinio son el contraste de distribución extracelular usado en la práctica clínica. El ion Gd libre es tóxico por lo que va unido a un quelato (DTPA o meglumina). A bajas concentraciones acorta el T1, aumentando la intensidad de señal de los tejidos que lo captan. A altas concentraciones acorta el T2, disminuyendo la IS, aumentando los artefactos de susceptibilidad magnética. Su uso requiere obtener imágenes potenciadas en T1 previas a la administración del contraste e imágenes tras la adminis-

tración del mismo. En regiones anatómicas ricas en grasa es conveniente emplear secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa.

RM DEL HÍGADO PEDIÁTRICO

Las exploraciones de diagnóstico por la imagen son parte rutinaria de la evaluación de la patología hepática pediátrica.

Los avances en RM han mejorado la detección, caracterización y estadiaje de las lesiones hepáticas. La información clínica es importante para seleccionar el estudio de imagen más adecuado e interpretar correctamente el examen. En este capítulo se comentan las características clínicas y de imagen de las patologías hepáticas y biliares más comunes.

Indicaciones clínicas

Las aplicaciones clínicas más comunes de la RM en el hígado pediátrico incluyen: 1) detección, caracterización y extensión de masas hepáticas; 2) determinación de la presencia o ausencia de enfermedad parenquimatosa en pacientes con pruebas de función hepática anormales o CT previo indeterminado; 3) evaluación de la anatomía hepática antes del trasplante y complicaciones posoperatorias; y 4) evaluación de causas de ictericia neonatal.

La capacidad de la RM para adquirir imágenes en cualquier plano del espacio, su alta resolución de contraste y la ausencia de radiación ionizante, la convierten en una técnica valiosa en el manejo del paciente pediátrico. La ecografía generalmente es la 1ª técnica de imagen empleada dado su menor costo, alta sensibilidad y disponibilidad. En muchos casos, la RM debería ser el siguiente paso en el protocolo diagnóstico. La RM demuestra masas hepáticas, reseccabilidad, metástasis o recurrencia de la enfermedad mejor que el CT en muchos casos⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Técnicas de imagen y preparación del paciente

Obtener imágenes de alta calidad depende tanto de la cooperación del paciente como del uso de protocolos técnicos adecuados. Los niños menores de 7 años generalmente van a requerir sedación debido a que no van a permanecer inmóviles el tiempo requerido para realizar la exploración.

Para obtener imágenes de alta calidad deben usarse antenas receptoras adecuadas al área anatómica a estudiar, ajustadas al tamaño del paciente. Se busca conseguir aumentar la señal dentro del FOV eliminando el ruido indeseable fuera del FOV, para maximizar la R S/R. Si no se dispone de antenas pediátricas, pueden usarse las antenas de cabeza o extremidad de adultos.

Es recomendable usar secuencias rápidas tipo SS-FSE. También pueden usarse secuencias FSE con sincronismo respiratorio, con matrices de alta resolución y suficiente número de cortes para realizar estudios abdominales (hígado, páncreas, vías biliares) de excelente calidad.

El uso de técnicas de supresión grasa aumenta el contraste entre tejido normal y patológico, lo que hace recomendable su uso⁽¹⁶⁾.

La administración de gadolinio IV aumenta el contraste de algunas lesiones vistas en las secuencias precontraste y mejora la caracterización de las mismas.

Los compuestos de Gd siguen siendo el contraste más usado en la evaluación de la lesión focal hepática⁽¹⁷⁾.

Están disponibles nuevos agentes de contraste órgano-selectivos, como compuestos de manganeso que es captado por los hepatocitos normofuncionantes y excretado al polo biliar. También es captado por el páncreas, miocardio, mucosa gástrica y suprarrenales, y los compuestos de hierro (SPIO), que son nanopartículas (50-150 Å) de óxido de hierro que son fagocitadas por el SRE (células de Kupffer en el hígado), usados en adultos y con poca experiencia en pediatría.

Los quelatos de Gd son agentes de contraste de distribución extracelular. Tras su administración se equilibran rápidamente las concentraciones intravascular y extracelular, por lo que son necesarios estudios dinámicos para maximizar las diferencias de realce entre el parénquima normal y patológico. El estudio dinámico con Gd consta de una adquisición precontraste, seguida al menos otras tres adquisiciones en fase arterial (20-30 seg), portal (60-80 seg) y de equilibrio (3 min). Si es necesario pueden obtenerse imágenes retrasadas para caracterización lesional en ciertos casos.

Hígado normal

La intensidad de señal (IS) del hígado normal es ligeramente mayor que la del músculo en T1 y T2. El hígado normal se realiza después de administrar quelatos de Gd. La anatomía vascular hepática, que delimita los lóbulos y segmentos hepáticos, se puede estudiar adecuadamente en RM. El hígado es dividido en lóbulo hepático derecho (LHD) y lóbulo hepático izquierdo (LHI) por la vena hepática media superiormente y por la fosa de la vesícula biliar inferiormente. El LHD es dividido en segmentos anteriores y posteriores por la vena hepática derecha. El LHI es dividido en segmentos medial y lateral por la vena hepática izquierda superiormente y por la fisura del ligamento teres inferiormente. En la clasificación de Couinaud los segmentos hepáticos⁽¹⁸⁾ son divididos por los tres planos verticales mencionados siguiendo las venas hepáticas y por un plano transversal que sigue las venas portales. Se definen 8 segmentos. Cada segmento tiene vasos aferentes y eferentes y conductos biliares independientes. Esta clasificación en 8 segmentos es usada en la práctica clínica por sus implicaciones quirúrgicas.

Sospecha de masa/lesión focal hepática

Las neoplasias primarias hepáticas representan el 0,5%-2% de todos los tumores pediátricos⁽¹⁹⁻²¹⁾ y entre 5%-15% de todas las masas abdominales. Son la 3ª neoplasia maligna abdominal más frecuente después del tumor de Wilms y el neuroblastoma⁽²¹⁾. Aproximadamente 2/3 de los tumores hepáticos en los niños son malignos⁽¹⁶⁾.

Las tres neoplasias hepáticas malignas pediátricas más frecuentes son el hepatoblastoma, CHC y la enfermedad metastásica. Entre las lesiones benignas, el hemangioendo-

telioma infantil y el hamartoma mesenquimal son las más frecuentes. Menos frecuentes son el hemangioma, HNF y el adenoma. Lesiones malignas menos frecuentes son el sarcoma embrionario indiferenciado, el rhabdomyosarcoma, linfoma y tumor del seno endodérmico primario.

La información clínica juega un papel importante para estrechar el diagnóstico diferencial cuando los hallazgos de imagen son inespecíficos. La edad del paciente, signos y síntomas clínicos, nivel de alfa-fetoproteína, son factores importantes en la evaluación de los tumores hepáticos. La edad es un factor importante porque la incidencia de varias neoplasias varía en grupos de edad específicos. El hemangioendotelioma es el tumor más frecuente en los primeros 6 meses de vida. El hepatoblastoma, el hamartoma mesenquimal y la enfermedad metastásica del neuroblastoma o del tumor de Wilms se presentan en los tres primeros años de vida. El CHC, sarcoma embrionario indiferenciado, metástasis de linfoma, HNF y el adenoma usualmente ocurren en niños mayores y adolescentes.

La presentación clínica también puede sugerir un diagnóstico definitivo. Fallo cardíaco congestivo en un neonato con masa hepática sugiere el diagnóstico de hemangioendotelioma, mientras que una historia de inmunosupresión en un trasplantado sugiere un proceso linfoproliferativo o un absceso fúngico.

El hepatoblastoma y el CHC se asocian con aumento de alfa-fetoproteína.

Estrategias de imagen

Puede ser difícil determinar el órgano de origen de una masa abdominal mediante exploración física. La RM puede determinar el órgano de origen, su extensión y relación con estructuras adyacentes e intentar caracterizar la lesión.

La ecografía suele ser la 1ª exploración. Permite localizar la lesión, su extensión, carácter quístico o sólido y valorar la permeabilidad vascular. Si la eco es normal, usualmente no es necesario realizar otras técnicas de imagen.

Si la eco no permite obtener suficiente información o visualiza una masa, puede requerirse evaluación adicional^(12,15,16,19) con CT o RM.

Neoplasias malignas primarias

La RM define la extensión de la lesión, su localización segmentaria y las estructuras vasculares para planificación quirúrgica o monitorización de la respuesta al tratamiento quimio o radioterápico⁽¹²⁾. La mayoría de las neoplasias hepáticas requieren extirpación o trasplante. Pueden realizarse 4 tipos de resección hepática: lobectomía del lado derecho o del lado izquierdo, segmentectomía lateral izquierda y trisegmentectomía (LHD y seg medial del LHI)⁽¹⁸⁾. La resección completa puede realizarse en el 50-60% de los casos de hepatoblastoma y en 1/3 de los CHC en niños⁽²²⁾. La quimioterapia es un tratamiento coadyuvante tanto en tumores completamente resecaos como en aquellos inicialmente no resecaos. Si el tumor disminuye de tamaño y se cumplen criterios de reseabilidad puede realizarse cirugía. Si es irresecable se requiere trasplante⁽²³⁾.

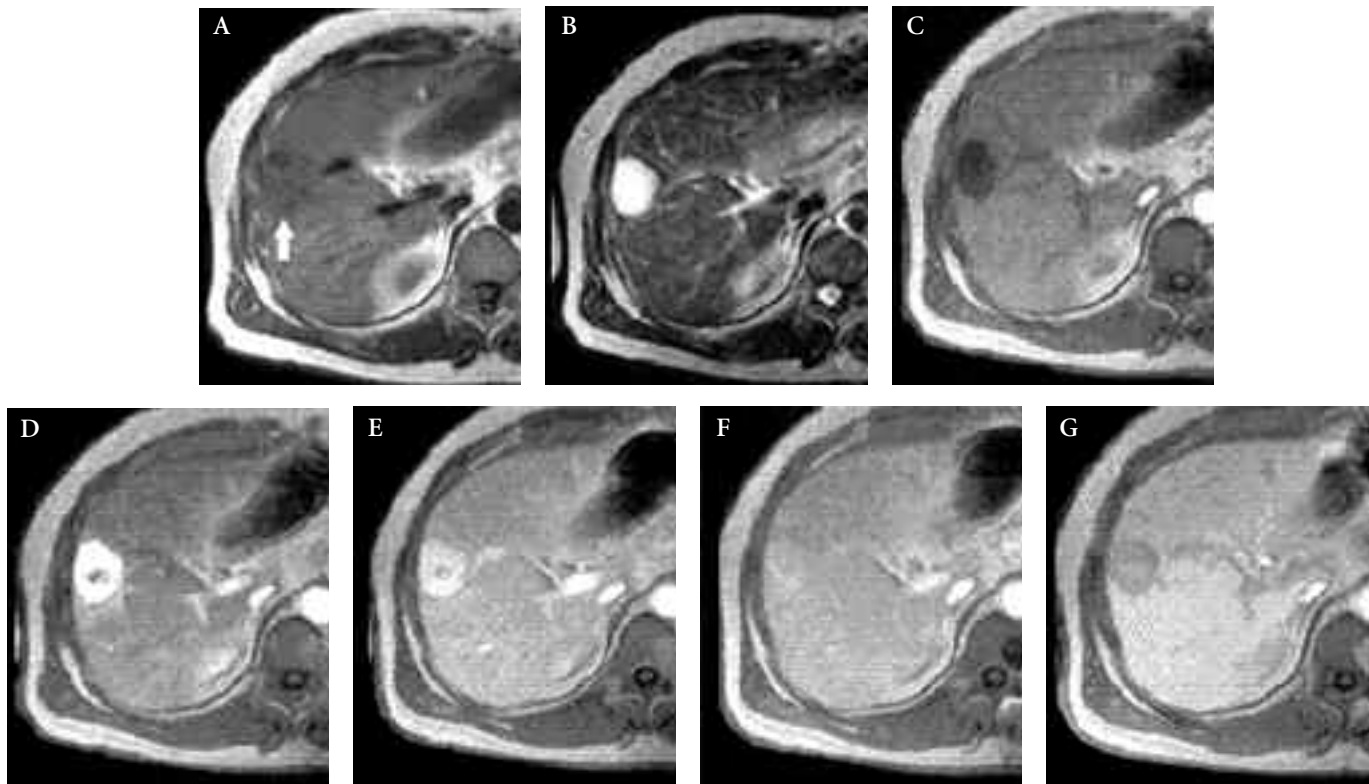


FIGURA 1. Hemangioendotelioma infantil. A) SE T1. Nódulo subcapsular bien delimitado homogéneamente hipointenso; B). SE T2. El nódulo se hace homogéneamente hiperintenso. Dinámico con Multihance; C) GE T1; nódulo hipointenso bien definido; D) Fase arterial; intenso realce periférico no globular con zona central hipocaptante; E) Fase portal; realce persistente de la lesión; F) Fase de equilibrio; la lesión lava el contraste, la zona central capta contraste; G) Tardío, 1 hora tras la administración del contraste; la hiposeñal de la lesión indica ausencia de componente hepatocitario (amablemente cedida por Lab. BRACO).

Tumores hepáticos primarios benignos

Hemangioendotelioma infantil

El HEI representa el 12% de todos los tumores hepáticos en la edad pediátrica⁽²⁴⁾ y es el tumor hepático 1º benigno más frecuente. Es también el tumor mesenquimal más frecuente en niños menores de 1 año y la lesión vascular sintomática más frecuente en este grupo de edad. Ligero predominio femenino, 1,4:1.

El HEI es un tumor benigno que puede producir fallo cardíaco congestivo en el 25% de los casos.

La presentación clínica usual es hepatomegalia o masa abdominal con o sin compromiso cardíaco. Puede existir trombocitopenia en asociación con coagulopatía de consumo (S. de Kasabach-Merritt) o hemoperitoneo masivo como resultado de ruptura espontánea del tumor. Pueden encontrarse hemangiomas cutáneos en el 40-50% de los casos. El HEI suele estar presente al nacimiento y crece rápidamente en los 6 primeros meses de vida; típicamente se resuelve de forma espontánea 12-18 meses después del diagnóstico inicial. Puede ocurrir transformación maligna, pero es rara⁽¹⁹⁾. Suele presentarse como una masa única y grande o como múltiples masas⁽²⁵⁾; puede ser también difuso. La forma solitaria tiene mejor pronóstico. Histopatológicamente el tumor se origina del mesénquima y está compuesto por un entramado de canales vasculares tapizados por una o múltiples

capas de células endoteliales⁽²⁵⁾. Según el grado de proliferación endotelial y el calibre de los canales vasculares se han clasificado en dos tipos: en el tipo 1 (el más frecuente) los canales vasculares pueden tener 1 o más capas de células endoteliales. En el tipo 2 las células endoteliales son pleomórficas o inmaduras, delimitando espacios vasculares grandes e irregulares. Este tipo puede, raramente, degenerar a angiosarcoma. Ambos pueden ocurrir simultáneamente.

Pueden presentar áreas de quistificación y/o hemorragia⁽¹⁹⁾. Calcificaciones hasta en el 16%⁽¹⁹⁾. También las áreas de fibrosis son frecuentes (Fig. 1).

Hemangioma cavernoso

Es el tumor benigno hepático más frecuente en el adulto, siendo un tumor raro en la edad pediátrica. Usualmente es asintomático, detectándose de forma casual por eco, TC o RM. Histopatológicamente está compuesto de espacios vasculares múltiples revestidos por una capa de células endoteliales planas, entre septos fibrosos. Pueden tener áreas de necrosis, hemorragias, fibrosis o quistificación. No malignizan. Generalmente son únicos.

Apariencia en RM

El HEI y el hemangioma cavernoso suelen ser tumores bien delimitados. Característicamente son hipointensos

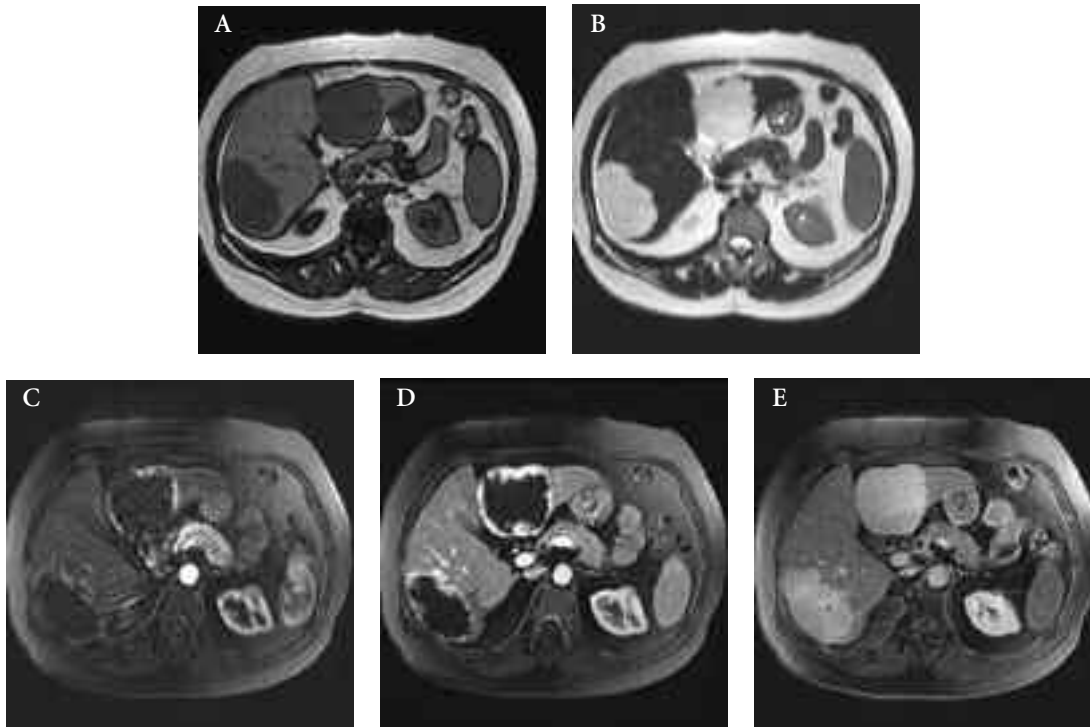


FIGURA 2. Hemangioma cavernoso. A) GE T1, lesiones hipointensas bien delimitadas. B) FSE T2, ambas lesiones se hacen homogéneamente hiperintensas. C,D,E) Dinámico con Gd-DTPA. C) Fase arterial: realce nodular en la periferia de las lesiones que progresa centrípetamente en fase portal (D) y de equilibrio, hasta el llenado completo (E).

en T1 y marcadamente hiperintensos en T2. La IS puede ser heterogénea dependiendo de la existencia de áreas de hemorragia, necrosis o fibrosis^(26,27). La heterogeneidad es más frecuente en lesiones grandes. El estudio dinámico con Gd puede mostrar tres patrones de realce, dependiendo del tamaño de la lesión⁽²⁸⁾: realce precoz completo (lesiones pequeñas), realce globular periférico con lleno centrípeto, completo y realce globular periférico con llenado centrípeto quedando una zona central hipointensa sin captación (cicatriz o necrosis central) (Fig. 2). En neonatos con múltiples HEI puede observarse una disminución del calibre de la aorta abdominal infrahepática distal al tronco celíaco, relacionado con fenómeno de robo o hiperflujo hacia los tumores hepáticos vía arteria hepática. Dado que los HEI involucionan a los 12-18 meses del diagnóstico inicial, la actitud debe ser conservadora, realizándose tratamiento médico de soporte.

Hamartoma mesenquimal

Es la 2ª neoplasia hepática benigna más frecuente en la edad pediátrica. Generalmente ocurre antes de los 2 años de edad, aunque puede presentarse desde el nacimiento a los 10 años de edad. Doble frecuencia en niños que en niñas. Suele presentarse como una masa abdominal asintomática^(20,21). La alfa-fetoproteína es normal o ligeramente elevada. Puede haber ascitis si se rompe algún componente quístico al peritoneo, o por insuficiencia cardíaca congestiva causada por fistulas arteriovenosas, pero es raro. El tratamiento es la resección quirúrgica.

Se origina del mesénquima de los tractos portales. Macroscópicamente el tumor es grande con componentes quísticos y sólidos (estroma). Puede ser predominantemente sólido o quístico. Histopatológicamente se encuentran vasos sanguí-

neos, hepatocitos, ductos biliares y estroma en una disposición desordenada⁽²⁷⁾.

Suele presentarse como una masa única grande bien delimitada, quística multiloculada, con septos internos finos. En RM los hallazgos de imagen dependen del componente predominante de la lesión. El componente estromal aparece hipointenso en T1 y T2 por su contenido fibroso. El componente quístico aparece hipo o hiperintenso en T1 según sea seroso o con alto contenido proteináceo, respectivamente, e hiperintenso en T2. Tras la administración de Gd realza el componente estromal vascularizado y, fibroso^(24,27,29).

Lesiones epiteliales

Hiperplasia nodular focal

La HNF y los adenomas son raros en la edad pediátrica, representando menos del 5% de los tumores hepáticos. Es una lesión pseudotumoral que se cree secundaria a una malformación vascular (MAV) que ocasiona hiperplasia hepatocitaria.

Generalmente se descubre incidentalmente en los estudios de imagen. Si el tumor es grande puede presentarse como masa palpable o dolor en hipocondrio derecho. Casi siempre es una masa única menor de 5 cm de diámetro^(27,29).

Histológicamente se encuentran nódulos de hepatocitos normales con ductos biliares, células de Kupffer y vasos sanguíneos, rodeando una cicatriz fibrosa central que contiene la MAV⁽²⁹⁾.

Debido a que la HNF se compone de hepatocitos normales pero dispuestos con una arquitectura anómala, las características de señal de la lesión son similares al hígado normal. En RM es iso/hipointensa en T1 e iso ligeramente hiperintensa en T2 y en STIR. La cicatriz central es hipointensa en

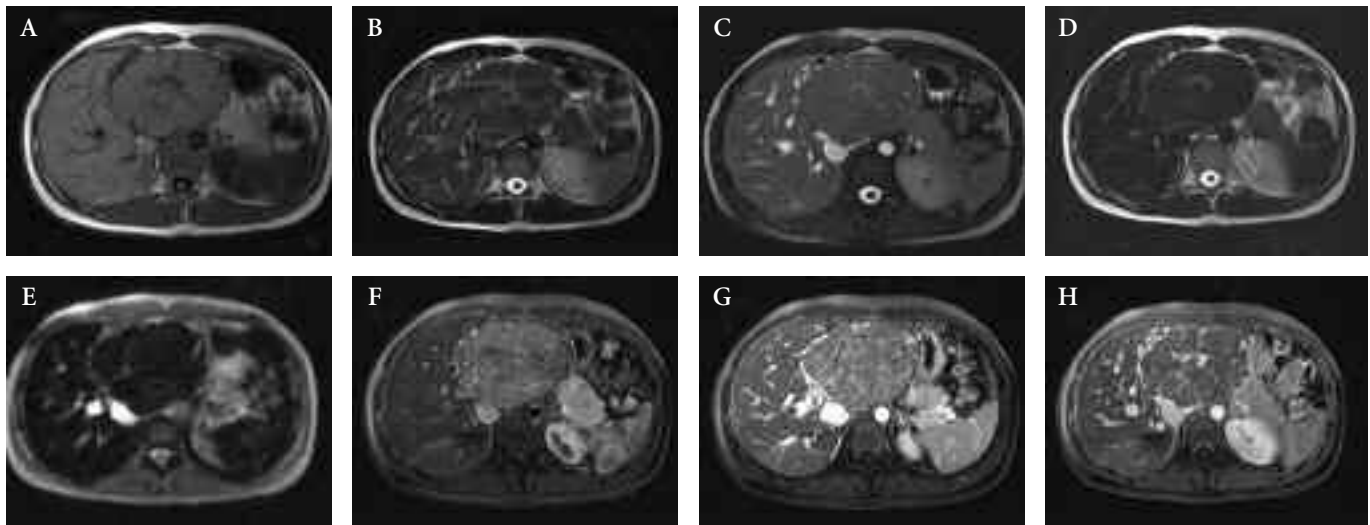


FIGURA 3. Hiperplasia nodular focal. A) FFE-T1. Masa bien definida en LHI, levemente hipointensa, con cicatriz central de menor intensidad de señal, prácticamente isointensa en FSE-T2, donde la cicatriz se hace hiperintensa; B) que muestra gruesos vasos en su periferia; C) B-FFE. Tras la administración de Resovist (ferucarbutran-nanopartículas de óxido férrico) muestra captación similar al resto del hígado, lo que confirma la existencia de cel de Kupffer; D) FSE-T2; E) FFE-T2*. En el estudio dinámico con Gd-DTPA, realza intensamente en fase arterial; F), reteniendo el contraste en fase portal; G) y lavado en fase tardía haciéndose isointensa al resto del hígado, observándose realce característico de la cicatriz central (H).

T1 e hiperintensa en T2 y en STIR. En el estudio dinámico con Gd capta intensamente en fase arterial y de forma homogénea, haciéndose isointensa en fase portal tardía y de equilibrio. La cicatriz no capta ni en fase arterial ni en portal, realzando en fase tardía de equilibrio. Debe diferenciarse del adenoma y del CHC fibrolamelar. Los adenomas en pacientes pediátricos suelen ser múltiples. En adolescentes se asocian a la toma de anticonceptivos orales. El CHC fibrolamelar suele mostrar intenso realce inhomogéneo con cicatriz central hipointensa en T1 y T2 que a diferencia de la HNF, no realza en fase tardía⁽³⁰⁾(Fig. 3).

Adenoma hepatocelular

Es un tumor raro en la edad pediátrica. Se asocian con la glucogenosis tipo I y II, anemia de Fanconi (tratamiento androgénico), galactosemia, hiperandrogenemia y diabetes mellitus familiar⁽¹⁶⁾.

Generalmente es un hallazgo casual en estudios de imagen. Puede sufrir hemorragia (20%) causante de dolor abdominal agudo, que puede ser el síntoma que motive su descubrimiento⁽¹⁶⁾. Los niveles de alfa-fetoproteína son normales. Cuando se asocia a enfermedades sistémicas suelen ser pequeños y múltiples; en caso contrario son únicos, de 1 a 10 cm, bien definidos, encapsulados con frecuencia. Histológicamente la lesión está compuesta de hepatocitos benignos en cordones y láminas con células de Kupffer^(27,29), con ausencia de ductos biliares y tractos portales⁽²⁷⁾. Los hepatocitos almacenan glucógeno y grasa, lo que contribuye al aspecto e intensidad de señal en RM. Son lesiones heterogéneas. Usualmente tienen áreas hiperintensas en T1 por hemorragia intratumoral, glucógeno o grasa, y áreas hipointensas por necrosis⁽²⁹⁾. En T2 son usualmente hiperintensos o isointensos. En estudio dinámico con Gd muestran cap-

tación intensa en fase arterial, haciéndose isointensas en fase tardía (Fig. 4).

Quistes hepáticos

Son raros en niños. Los quistes congénitos se originan de los conductos biliares intrahepáticos. Los adquiridos son 2º a inflamación, trauma o parásitos. Únicos o múltiples. Los múltiples, usualmente asociados a enfermedad poliquística. Generalmente son un hallazgo incidental. Los hallazgos clásicos son lesiones redondeadas, bien definidas, sin pared visible, hipointensas en T1 y muy hiperintensas en T2. No realzan con Gd. (Fig. 5).

Tumores hepáticos primarios malignos

Hepatoblastoma

Es el tumor 1º hepático más frecuente en la edad pediátrica, representando casi el 50% de todos los tumores hepáticos malignos y el 43% de todas las masas hepáticas en pediatría⁽²⁴⁾.

Se presenta en niños menores de 3 años (18 meses de media)⁽²⁴⁾. Ligero predominio en varones. Suele detectarse por hepatomegalia y masa abdominal palpable; menos frecuentemente aparecen fiebre, dolor, pérdida de peso, ictericia. En el 30% de los casos pueden encontrarse alteraciones asociadas, como hemihipertrofia, atresia biliar, S. de Bekwith-Wiedemann, tumor de Wilms, S. de poliposis familiar etc.⁽²⁴⁾. No se asocia a cirrosis. En el 10-20% se presenta con metástasis, más frecuentemente a pulmón, porta hepatis y menos frecuentemente, a cerebro y óseas. La supervivencia a los 2 años es del 65%.

Se presenta como una masa única, sólida, bien definida, ocasionalmente multilobulada y septada con pseudocápsula. Es múltiple en el 20% de los casos. Histológicamente se

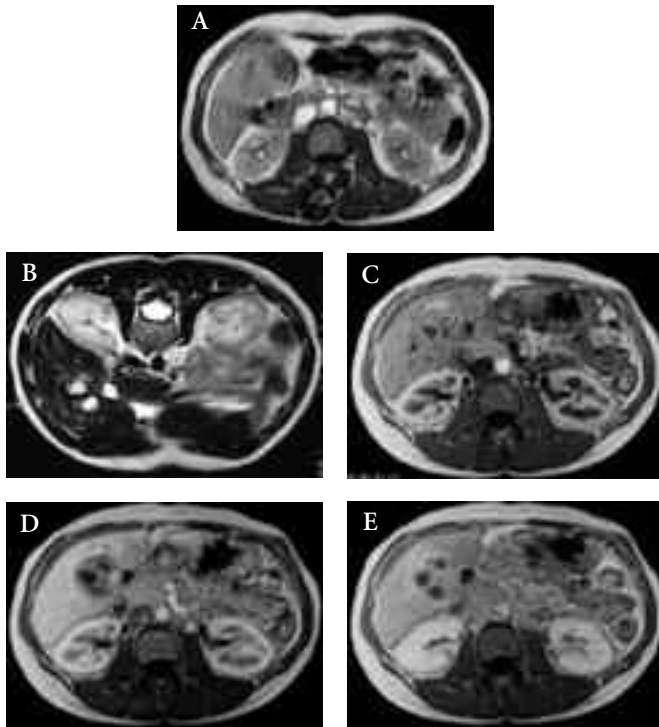


FIGURA 4. Adenoma hepático. Lesión nodular expansiva de márgenes definidos ligeramente hiperintensa en T1 (A, SE-T1), que se hace iso/hiperintensa en T2 con zonas centrales hiperintensas por necrosis/focos de hemorragia interna (B, FSE-T2). En el estudio dinámico con Gd-DTPA muestra captación intensa y heterogénea en fase arterial con ausencia de captación de los focos de necrosis/hemorragia (C), con lavado del contraste en fase portal (D) con mejor delimitación de los focos de sangrado interno en la fase tardía por difusión del contraste en su periferia (E).

describen tres tipos: epitelial (60%), mixto (epitelial/mesenchimatoso, 30%) y anaplásico (10%)⁽²⁴⁾. Aumento de alfa-fetoproteína en el 80-90% de los casos. Está compuesto de células epiteliales primitivas que remedan el hígado fetal y elementos mesenchimatosos ocasionalmente.

En RM se presenta como una masa focal predominantemente hipointensa en T1 y discretamente hiperintensa en T2^(20,21). Puede ser heterogénea por hemorragia, fibrosis, calcificaciones y necrosis (más frecuentemente en los mixtos y anaplásicos que en los epiteliales)⁽²⁴⁾.

Tras Gd muestran realce moderado heterogéneo difuso en fase arterial, similar al CHC (Fig. 6). El pronóstico depende de la resección completa del tumor. En secuencias SE sin Gd, la invasión de la luz vascular por el tumor ocasiona un foco de aumento de señal dentro del vaso que, en condiciones normales muestra ausencia de señal por fenómeno de vacío de flujo. En secuencias EG con Gd el vaso normal realza completamente; el trombo aparece como un defecto de repleción. Si el tumor comprime la vía biliar aparecerá dilatación retrógrada. En secuencias TSE-T2 aparecerán radicales biliares dilatados con bilis hiperintensa. Mediante SS-FSE se pueden obtener imágenes colangiográficas tridimensionales.

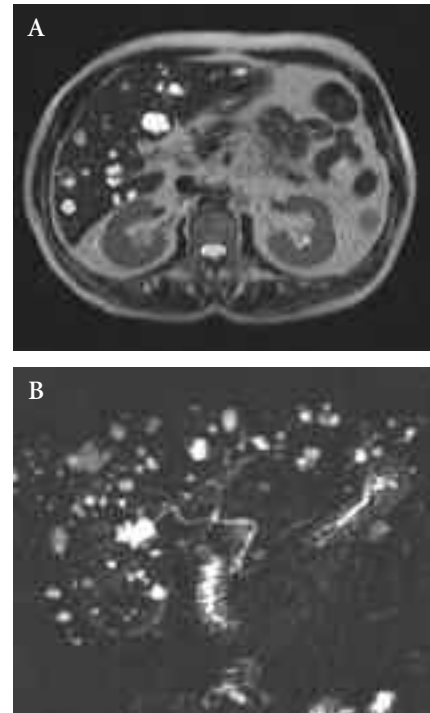


FIGURA 5. Quistes hepáticos. A) FSE-T2. Los quistes aparecen como lesiones nodulares de borde bien definido, sin pared visible marcadamente hiperintensas en T2 (isointensos al LCR); y B) SS-FSE-T2. Imagen proyectiva volumétrica muy potenciada en T2 que muestra gran profusión de quistes. Se visualizan las vías biliares de forma normal.

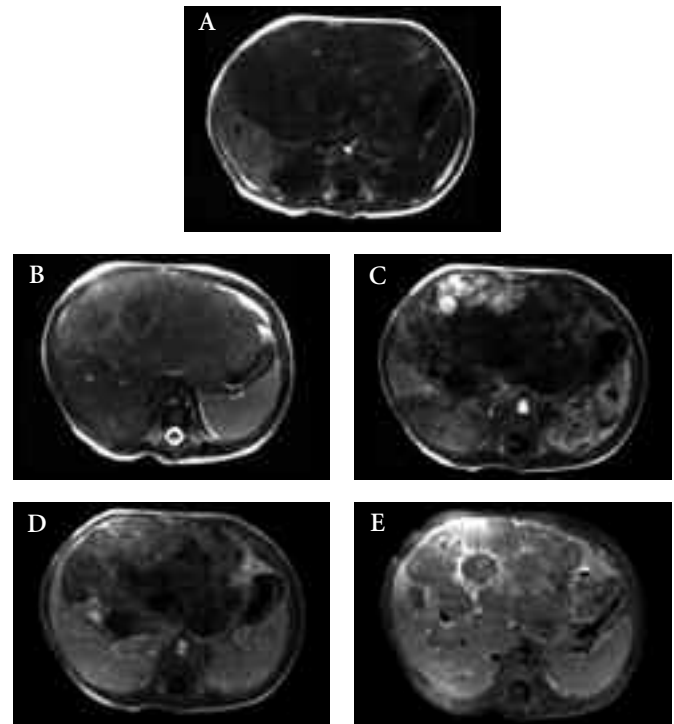


FIGURA 6. Hepatoblastoma. A) GE-T1. Masa de gran tamaño inhomogénea hipointensa, con áreas de hiperseñal por focos de sangrado intratumoral. B) HASTE-T2. La lesión se muestra ligeramente hiperintensa. C,D,E) Dinámico con Gd-BOPTA (Multihance), demuestra intensa captación en fase arterial en la porción ventral de la tumoración, mientras el resto del tumor es hipovascular. En fase portal y tardía sigue existiendo escasa captación de forma heterogénea, dando un aspecto multinodular al tumor, quedando zonas avasculares por hemorragias intratumorales (amablemente cedida por Lab. BRACO).

Hepatocarcinoma

Es la neoplasia maligna hepática pediátrica más frecuente después del hepatoblastoma. Representa el 20% de los tumores hepáticos pediátricos primarios, siendo la neoplasia maligna hepática más frecuente en niños mayores de 4 años⁽²¹⁾. Aparecen entre los 5 y los 15 años, siendo más rara en menores de 5 años. En la mitad de los casos se encuentra enfermedad hepática preexistente, como hepatitis B, glucogenosis tipo I, tirosinemia, galactosemia, cirrosis colestásica familiar, hemocromatosis o deficiencia de alfa-1-antitripsina⁽³²⁾.

Puede haber cirrosis subyacente en el 30% de los casos.

Clínicamente suelen presentarse con hepatomegalia. Puede haber fiebre, pérdida de peso, dolor y anorexia. La alfa-fetoproteína está elevada en el 50% de los casos. La resección quirúrgica completa es posible en menos del 30% de los casos por metástasis o multicentricidad o enfermedad invasiva. La supervivencia a los 2 años es menor del 30%⁽³¹⁾.

Patológicamente se presenta como una masa focal, multifocal o difusa^(20,24), con áreas de hemorragia y necrosis^(19,20) con cambios quísticos. Puede haber pseudocápsula periférica hipointensa en T1, iso/hiperintensa en T2.

En RM el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma tienen características similares. Ambos son generalmente solitarios, pero pueden ser multifocales y, con menos frecuencia difusos. El LHD se ve afectado con doble frecuencia, que el izquierdo. Ambos tumores tienen tendencia a invadir vasos sanguíneos, la vena porta con mayor frecuencia. El CHC en T1 suele ser hipointenso e hiperintenso en T2. Otras apariencias no son infrecuentes: iso/hiper en T1 y T2⁽³³⁾. Tras la administración de Gd ambos tumores muestran captación en fase arterial homogénea, o heterogénea con lavado rápido en fase portal y tardía. El grado de realce en fase arterial se correlaciona con el grado de neovascularización arterial del tumor. La heterogeneidad interna es frecuente por áreas de sangrado interno, degeneración grasa o necrosis tumoral. La hemorragia puede ser hipo o hiperintensa en T1, dependiendo del tiempo de la misma. Usualmente es hiperintensa en T2. La necrosis es hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. La esteatosis hiperintensa en T1 y T2 e hipointensa en STIR o supresión grasa. Se demuestra mejor con secuencias en fase y fuera de fase, donde los focos de grasa muestran disminución de señal en fuera de fase. La invasión vascular provoca hiperseñal intravascular (trombo tumoral) en SE; en EG con Gd se observa defecto de replección intravascular. La invasión biliar es menos frecuente, pudiendo ser demostrada con CPRM⁽³³⁾ (Fig. 7).

Carcinoma fibrolamelar

Es un subtipo histológico infrecuente del CHC con características clínicas y patológicas distintivas^(30,34).

Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes sin historia previa o subyacente de enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Suele presentarse con hepatomegalia y dolor abdominal. La alfa-fetoproteína es normal usualmente. Es menos agresivo que el CHC, con mejor pronóstico⁽³⁴⁾.

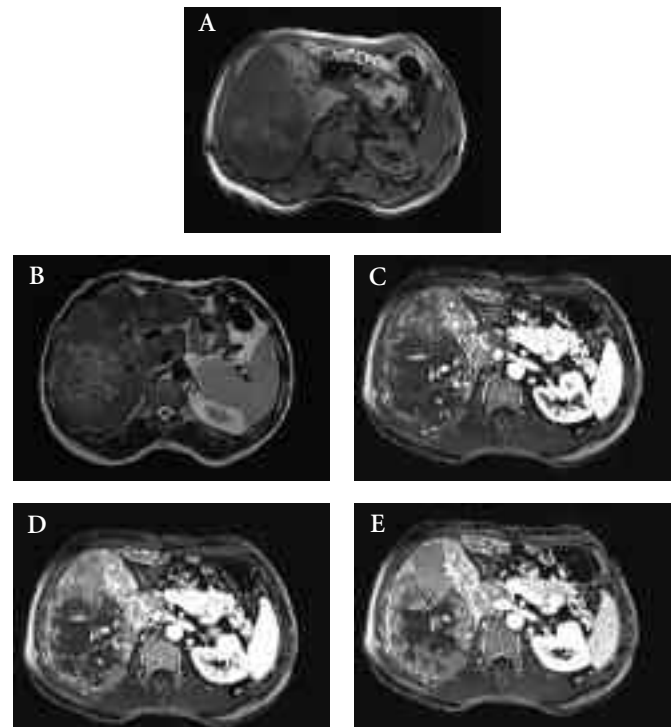


FIGURA 7. Hepatocarcinoma. A) Masa en LHD hipointensa en T1 (A) e hiperintensa en T2 (B), que muestra algunos focos de captación en fase arterial (C), con mayor captación periférica en fases portal (D) y tardía (E).

Macroscópicamente es una masa solitaria, grande, lobulada y bien delimitada, heterogénea. Raramente hay necrosis o hemorragia. No suele haber metamorfosis grasa. Es característica una cicatriz central, estrellada, en rueda de carro.

Microscópicamente el tumor contiene hepatocitos eosinofílicos dispuestos en cordones separados por bandas de fibrosis multilameladas.

En RM el tumor es heterogéneo, predominantemente hipointenso en T1 e hiperintenso en T2; menos frecuentemente es isointenso en T1 y T2^(27,30,34). En el estudio dinámico con Gd muestra realce difuso precoz⁽³⁰⁾. La cicatriz central es hipointensa en T1 y T2 y no realza en fase tardía, a diferencia de la cicatriz central de la HNF, que es hiperintensa en T2 y realza en fase tardía (Fig. 8).

Sarcoma embrionario indiferenciado

Tumor raro que representa el 5% de las neoplasias malignas hepáticas primarias pediátricas; es la tercera en frecuencia tras el hepatoblastoma y el CHC⁽²¹⁾.

La edad media de presentación son los 7 años, el 90% entre los 6 y los 15 años^(20,35). Clínicamente se presenta como una masa grande abdominal que crece con rapidez, con o sin dolor, pérdida de peso, fiebre e ictericia. La alfa-fetoproteína es normal. Macroscópicamente se presenta como un tumor bien circunscrito, heterogéneo, encapsulado a veces, formado por espacios quísticos y áreas celulares. Se encuentran grandes áreas de necrosis y hemorragia que pueden representar el 80% de la masa tumoral. Predomina el componente quístico sobre el sólido. Histológicamente está for-

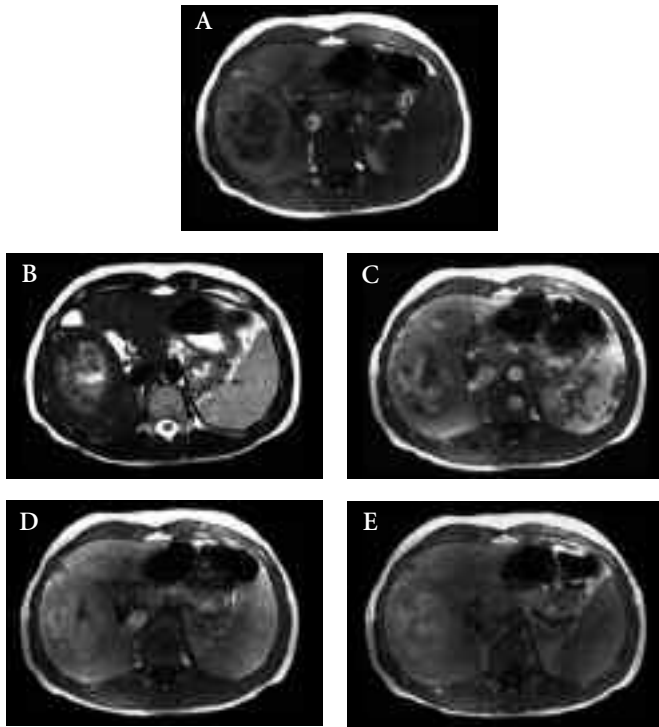


FIGURA 8. Carcinoma fibrolamelar. A) GE-T1. Masa en LHD heterogénea iso-hipointensa. B) FSE-T2. La lesión se muestra hiperintensa, con zonas necróticas internas. C,D,E) Dinámico con Gd-BOPTA (Multihance). En fase arterial muestra hipervascularización, con hipocaptación de la zona central que se define mejor en la fase portal (B), con persistencia del realce de la lesión en la fase tardía (C) (amablemente cedida por Lab. BRACO).

mado por tejido sarcomatoso indiferenciado en una matriz mixoide. El rápido crecimiento favorece el desarrollo de necrosis, hemorragia y degeneración quística.

En RM aparece como una masa bien definida predominantemente quística con señal heterogénea, predominantemente hipointensa en T1 e hiperintensa en T2^(20,24,36). Los focos de hemorragia pueden aparecer hiperintensos en T1 o con niveles líquido/líquido. En T2 el tumor es predominantemente hiperintenso. Los septos son hiperintensos en T1 y T2. En el estudio con Gd las porciones sólidas del tumor muestran realce heterogéneo moderado.

Las metástasis suelen ser a pulmón y hueso.

La supervivencia media es de un año.

Metástasis hepáticas

Las metástasis hepáticas son menos frecuentes en la población pediátrica que en los adultos. Los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan al hígado son el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma, linfoma y leucemia^(21,32). Las metástasis suelen ser múltiples, bien definidas, aunque pueden ser únicas o aparecer como un proceso infiltrativo difuso.

En RM las metástasis aparecen hipointensas en T1 y moderadamente hiperintensos en T2^(20,21,32).

La mayoría de las metástasis son hipovasculares en fase arterial y portal aunque pueden mostrar realce periférico en

anillo en fase arterial, así como llenado centripeto heterogéneo. Puede observarse realce perilesional, temprano, intenso y transitorio, mal definido o en cuña, que se extiende más allá del margen tumoral. Estos hallazgos se correlacionan con reacción desmoplástica peritumoral, infiltración celular inflamatoria y proliferación vascular.

Los tumores hipervasculares son raros en pediatría, incluyen sarcomas, tumor de células renales, tumor de islotes pancreáticos y tiroideos. Las metástasis hipervasculares muestran intensa captación en fase arterial, haciéndose isointensos en fase de equilibrio.

Masas hepáticas inflamatorias

Los abscesos hepáticos son infrecuentes en nuestro medio. Cuando ocurren son el resultado de un traumatismo penetrante, afectación hepática secundaria por diseminación sanguínea o pacientes inmunodeprimidos por tratamiento inmunosupresor o pacientes con enfermedad granulomatosa crónica de la infancia o anemia de células falciformes.

En RM los abscesos son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. En fase arterial suele observarse realce perilesional del parénquima hepático, lo que difumina los márgenes de la lesión, con un aspecto similar a las metástasis. Las metástasis suelen mostrar realce central progresivo en fases tardías, mientras que los abscesos no. En fase tardía puede ponerse de manifiesto una cápsula periférica que delimita la lesión.

Los abscesos fúngicos múltiples ocurren casi exclusivamente en inmunodeprimidos. *Candida albicans* es el más frecuente. Menos frecuente es *Aspergillus* o *Cryptococcus*. Pacientes con leucemia aguda mielógena en tratamiento quimioterápico presentan alto riesgo de candidiasis hepatoesplénica.

En RM los abscesos fúngicos son lesiones pequeñas múltiples, hipointensas en T1 e hiperintensos en T2.

Enfermedad parenquimatosa difusa

Esteatosis hepática

En niños normales el contenido graso del hígado es generalmente menor al 5%. La infiltración grasa hepática es el resultado del acúmulo excesivo de triglicéridos en los hepatocitos.

Generalmente es asintomática pero puede asociarse con hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho.

Se presenta en el contexto de fibrosis quística, malnutrición, diabetes, terapia esteroide, enf. de Cushing, enfermedad por depósito de glucógeno⁽¹⁶⁾.

La esteatosis puede ser difusa o focal (parcheada, segmentaria, lobar). Tanto la esteatosis focal como las áreas respetadas de esteatosis pueden simular una lesión focal hepática. En RM debe usarse secuencia EG en fase y fase opuesta que es la más sensible y específica para detectar y diagnosticar la infiltración grasa hepática. En fase opuesta, en la esteatosis se observará una disminución de la IS del parénquima respecto a la secuencia en fase.

La esteatosis focal generalmente presenta una distribución segmentaria o en cuña; no produce efecto masa ni pro-

trusión en la superficie hepática. No distorsiona la superficie hepática, y pueden verse vasos atravesando la lesión. Localizaciones típicas son anteriores a la vena porta o adyacente a la fisura del ligamento teres.

Sobrecarga hepática de hierro

La sobrecarga de hierro produce daño tisular al catalizar la conversión del peróxido de hidrógeno en radicales libres que inducen daño oxidativo en las membranas celulares, proteínas y ADN. Los cambios oxidativos pueden iniciar y promover cambios cancerosos. El 70% del hierro orgánico se localiza en la hemoglobina. Diariamente se absorbe el 10% del hierro necesario para la función hematopoyética, por lo que el hierro orgánico debe ser eficientemente reciclado de los eritrocitos viejos. Mediante hemólisis extravascular, los eritrocitos son destruidos por el SRE. Los macrófagos catabolizan la hemoglobina. El hierro es transferido y transportado por la transferrina sérica. El exceso de hierro es fijado por la ferritina y hemosiderina dentro de los hepatocitos y dentro de las células de Kupffer, bazo y hueso⁽¹²⁾.

La sobrecarga férrica ocurre por dos mecanismos diferentes: aumento de la absorción gastrointestinal o por transfusiones sanguíneas. El primer mecanismo causa sobrecarga de hierro parenquimatosa (hemocromatosis genética). El segundo mecanismo ocasiona sobrecarga en las células del SRE del hígado, bazo y médula ósea. La hemocromatosis genética es autosómica recesiva; se conocen 2 mutaciones en el gen HFE del cromosoma 6. Se cree que esta alteración es la responsable de una disregulación en la absorción intestinal de Fe que ocasiona aumento de la absorción duodenal de Fe. En la HG las células macrofágicas del SRE liberan fácilmente la ferritina intracelular y son incapaces de almacenar un exceso de Fe. Ello ocasiona depósito excesivo de Fe en el parénquima hepático, corazón y páncreas⁽³⁷⁾. La biopsia hepática ha sido considerada como el "gold standard" en el diagnóstico de hemocromatosis porque permite evaluar histológica y cuantitativamente el Fe hepático.

Mediante RM es posible detectar y cuantificar la sobrecarga hepática de Fe. Se realiza comparando la IS hepática con la del músculo esquelético. Para ello se emplean secuencias EG-T2*. En pacientes con HG conocida, la RM puede evaluar la distribución orgánica de Fe y revelar complicaciones de la enfermedad, como cirrosis o CHC. La sobrecarga pancreática es sugestiva de enfermedad avanzada y puede explicar una diabetes. Igualmente puede evaluarse la afectación miocárdica.

Las secuencias EG en fase y fuera de fase son de elección para el diagnóstico de sobrecarga de Fe. En fase (TE >) el parénquima hepático disminuye drásticamente de señal comparativamente con la secuencia en fase opuesta (TE <) debido al efecto T2. El bazo suele tener IS normal. El páncreas se afecta en estadios avanzados, disminuyendo su IS. La presencia de Fe en los tejidos reduce su T2 y T2* resultando en pérdida de señal por efecto de susceptibilidad magnética.

La hemocromatosis neonatal usualmente es grave y fatal. Se caracteriza por depósito hepático férrico masivo con fallo hepático fulminante en el periodo neonatal. El THO es el

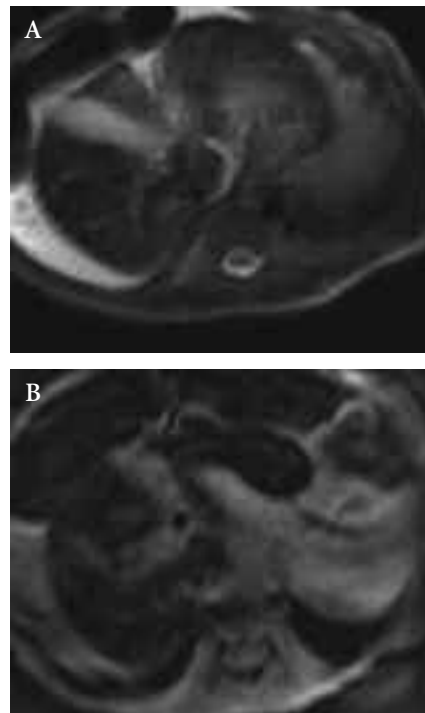


FIGURA 9. Hemocromatosis. Disminución generalizada de la intensidad de señal del parénquima hepático en FSE-T2 (A), que se hace más evidente en la secuencia eco del gradiente T2* (B), causado por el depósito de hierro hepático.

único tratamiento efectivo. El depósito férrico tiene la misma distribución que en la hemocromatosis genética, con afectación progresiva del parénquima hepático, páncreas y miocardio, respetando el bazo.

La RM, al permitir evaluar la existencia de sobrecarga extrahepática, puede ser de gran valor debido a que una siderosis hepática marcada puede ser fisiológica en el lactante en el periodo neonatal. La biopsia hepática sola puede ser por lo tanto, errónea⁽³⁸⁾.

La hemocromatosis 2ª puede ser debida a múltiples transfusiones, cirrosis o enfermedades con eritropoyesis ineficaz como la talasemia mayor. El exceso de Fe 2º a transfusiones múltiples se almacena en el SRE (cel de Kupffer hepáticas), bazo y médula ósea. En la cirrosis no 2ª a HG y en la hemocromatosis eritrogénica (talasemia) el patrón de distribución es similar al de la HG.

En niños las causas usuales de sobrecarga de Fe son las anemias hereditarias y postransfusional (Fig. 9).

Cirrosis

La cirrosis se define como destrucción del parénquima hepático irreversible, caracterizada por la existencia de fibrosis y nódulos regenerativos.

En niños las causas más frecuentes son la colostasis debida a atresia biliar o fibrosis quística, las enfermedades de depósito como glucogenosis, enfermedad de Wilson, tirosinemia, galactosemia y déficit de alfa-1-antitripsina, y la colostasis adquirida en relación con hepatitis viral⁽⁴⁸⁾.

La RM pondrá de manifiesto los cambios morfológicos de cirrosis, que incluyen atrofia del LHD y segmento medial del izquierdo, con hipertrofia del segmento lateral y lóbulo caudado. Es superior a otras técnicas de imagen para visualizar los nódulos regenerativos; en T1 y T2 son iso-hipoin-

tenso dependiendo de su contenido en Fe. Pueden observarse mejor tras la administración de Gd, por su menor realce respecto al tejido fibrótico que los rodea, sobre todo en fase intersticial.

Otros signos de cirrosis e hipertensión portal, demostrables por RM, son la esplenomegalia, ascitis y la presencia de varices. En secuencias SE o FSE T1 o T2 la circulación colateral se verá como estructuras tubulares serpiginosas con vacío de señal que, tras la administración de Gd, realzarán igual que el resto de las estructuras vasculares. Las colaterales más frecuentes son coronario-gastroesofágicas y paraumbilicales. Otras vías son la derivación esplenorenal, gastrorenal o hemorroidal.

Patología de las vías biliares

Ictericia neonatal

Las causas de ictericia neonatal son destrucción fisiológica de hematíes, hepatitis infecciosa, atresia biliar y hemólisis intravascular, fundamentalmente. La ictericia que se prolonga más allá de las 4 semanas de edad suele ser debida a hepatitis neonatal o atresia biliar en el 90% de los casos⁽²¹⁾. La distinción entre hepatitis neonatal y atresia biliar es importante porque la 1ª es tratada médicamente y la 2ª requiere cirugía en las primeras semanas de vida. La CPRM puede ser útil para diferenciar estas entidades. Si se consigue visualizar completamente la vía biliar extrahepática, la atresia biliar puede ser descartada con fiabilidad⁽⁴⁰⁾. En la hepatitis neonatal generalmente se visualiza la vía biliar extrahepática. La visualización de una vesícula biliar normal o agrandada sugiere hepatitis neonatal; en la atresia biliar sólo en un 20% de los casos se visualiza la vesícula biliar de pequeño tamaño.

Quiste de colédoco

El quiste de colédoco suele diagnosticarse en la infancia, pero puede pasar desapercibido hasta la adolescencia o edad adulta. Suele presentarse con ictericia, dolor abdominal o masa palpable (Fig. 10).

La clasificación de Todani⁽⁴¹⁾ establece 5 tipos según el sitio anatómico de la dilatación:

- Tipo I (80-90%): afecta a los conductos biliares extrahepáticos
 - IA: dilatación quística del colédoco.
 - IB: dilatación segmento distal del colédoco.
 - IC: dilatación fusiforme del colédoco y hepático común.
- Tipo II (2%): divertículo del colédoco supraduodenal.
- Tipo III (1-6%): dilatación del segmento intramural del colédoco (coledococoele).
- Tipo IV (18-43%):
 - IVA: múltiples dilataciones en la vía biliar intra y extrahepática.
 - IVB: múltiples dilataciones sólo en la vía biliar extrahepática.
- Tipo V (enfermedad de Caroli): dilataciones múltiples que afectan a la vía biliar intrahepática.

El quiste de colédoco suele descubrirse en la infancia o adolescencia. Se presenta con ictericia en el 80% de los casos. El 30% se diagnostican antes del primer año de vida. El 50%

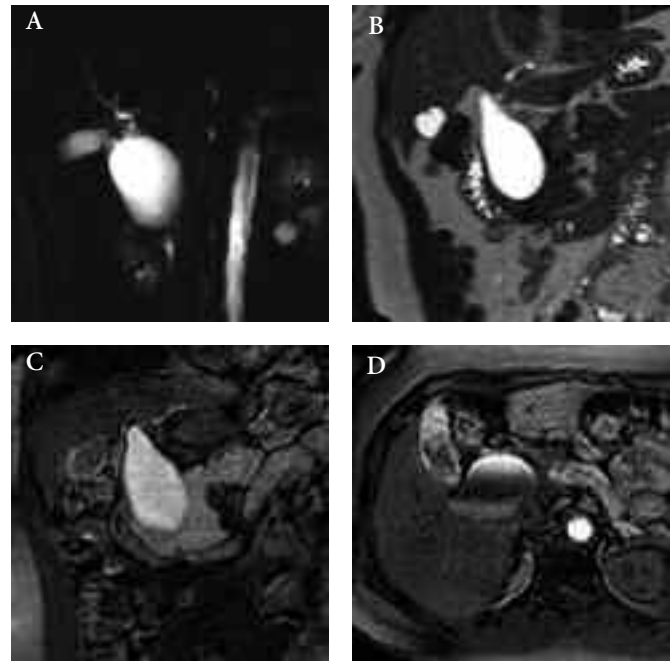


FIGURA 10. Quiste del colédoco. A) SS-FSE-T2. Imagen proyectiva que muestra una dilatación quística del colédoco. B) FSE-T2. El quiste del colédoco se extiende desde el hepático común hasta el segmento pancreático. C,D) GE-T1 tardío (90°) tras la administración de manganeso (Teslascan), observándose relleno del quiste con el contraste excretado por la bilis, lo que confirma el quiste del colédoco.

entre 1 y 10 años. La etiología es desconocida; suele haber una conexión anómala del conducto pancreático de Wirsung y el colédoco (canal común largo); ello provocaría un reflujo libre de enzimas pancreáticas al árbol biliar que ocasionaría debilitamiento de la pared del colédoco.

Puede asociarse a: dilatación/estenosis o atresia de otras porciones del árbol biliar, anomalías de la vesícula, enfermedad poliquística hepática, carcinoma de vesícula. Posibles complicaciones son: cálculos en el colédoco (8-70%), pancreatitis recurrente (1-34%), colangitis (20%), transformación maligna (3-28%), edad > 20 años, cirrosis biliar (1-13%), peritonitis biliar por ruptura (2%), sangrado. Los quistes de colédoco vistos en neonatos con atresia biliar se consideran una entidad separada.

El diagnóstico⁽⁴²⁾ puede hacerse con precisión y de forma incruenta mediante CPRM, empleando secuencias muy potenciadas en T2 (SS-FSE) que permiten adquirir imágenes volumétricas proyectivas de varios cm de grosor en segundos, proporcionando imágenes superponibles a las de la colangiografía directa.

Los hallazgos típicos son: vía biliar extrahepática muy dilatada, formando un canal único y largo con vía biliar intrahepática no dilatada o mínimamente dilatada.

Actualmente se dispone de contrastes que son eliminados por vía biliar, que permiten obtener imágenes colangiográficas funcionales; estos contrastes son el Mn-DPDP, Gd-EOB-DTPA y el Gd-BOPTA.

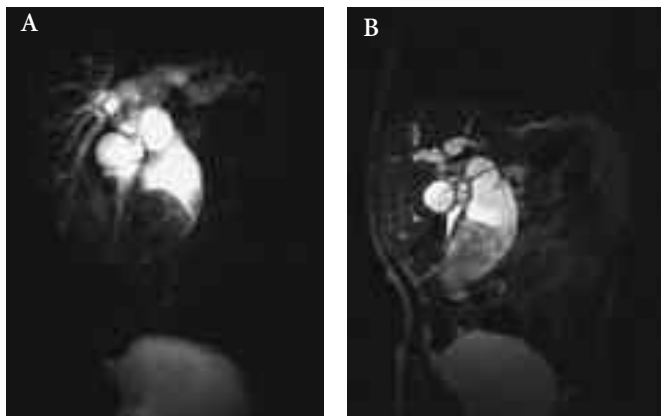


FIGURA 11. Rbdomiosarcoma embrionario del colédoco. A) CPRM. Dilatación generalizada de la vía biliar intrahepática con marcada dilatación del colédoco en el que se visualiza un defecto de repleción en su luz que ocupa la mitad distal. B) Coronal FSE-T2. Dilatación marcada del colédoco con masa que se amolda a su luz en la mitad distal.

Rbdomiosarcoma de colédoco

El rbdomiosarcoma de colédoco es una causa rara de ictericia en la edad pediátrica.

El sistema biliar extrahepático está generalmente ocupado por una masa en forma de racimo de uvas (botrioides). Esta forma característica facilita su reconocimiento y diagnóstico preoperatorio. La ecografía, el TC o la RM pueden reconocer el tumor y su relación con órganos vecinos. La CTPH permite determinar el grado de permeabilidad de la vía biliar y decidir la derivación externa transitoria para disminuir el grado de ictericia. La CPRM permite realizar el diagnóstico de sospecha, con imágenes de alta calidad.

Un porcentaje reducido del rbdomiosarcoma embrionario asienta en el tracto digestivo, siendo aquí el colédoco el sitio más frecuente.

La edad de aparición más frecuente es entre los dos y los cinco años de edad (se han descrito entre los cinco meses y los once años). No hay predominio de sexo. Clínicamente el síntoma más frecuente es la ictericia, presente en todos los casos. Puede observarse hepatomegalia, dolor abdominal inespecífico y fiebre (Fig. 11).

Trasplante hepático

Las indicaciones de THO más comunes en niños son la atresia biliar, fallo hepático fulminante, déficit de alfa-1-antitripsina, cirrosis criptogenética y hepatitis crónica activa. Otras causas menos frecuentes son la hepatitis neonatal grave, enfermedad de Wilson, colostasis crónica, tirosinemia y neoplasia hepática localizada.

Los métodos de imagen son necesarios para realizar una correcta evaluación hepática pretrasplante, así como en el manejo de las posibles complicaciones postrasplante. Mediante RM se pueden valorar parámetros importantes previos al trasplante, como diámetro y permeabilidad de la vena porta, VCI, variantes anatómicas de la A. hepática y vía biliar. Puede realizarse trasplante de hígado completo o parcial si

hay discordancia por tamaño. Las complicaciones postrasplante más frecuentes son infección (> 60%), rechazo (>50%), estenosis o trombosis vascular (30%), hemorragia (20%), estenosis y/o fuga biliar.

En el periodo posoperatorio inmediato es fundamental comprobar la permeabilidad vascular arterial y portal que suele hacerse con eco Doppler. La RM puede realizarse si persisten dudas o se sospechan otras complicaciones.

Las complicaciones biliares pueden aparecer hasta en un 25-40% de los casos⁽⁴⁰⁾. Pueden deberse a estenosis de conductos, en la anastomosis biliar, o ser 2^a a complicación vascular arterial (trombosis de la a. hepática), debido a que la suplencia vascular del árbol biliar se realiza por la arteria hepática. La CPRM es especialmente útil en la evaluación biliar. Valora el calibre y morfología de los conductos biliares, posible estenosis, grado y extensión de la misma.

La angiografía por RM en fase arterial y portal puede evaluar satisfactoriamente arterias y venas y excluir complicaciones vasculares.

RM DEL BAZO

La afectación esplénica con esplenomegalia puede ocurrir en el contexto de una gran variedad de procesos, como enfermedades inflamatorias, infiltrativas o por masas tumorales que ocupan el bazo. El bazo normal es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y STIR respecto al parénquima hepático. La esplenomegalia difusa puede no alterar significativamente la IS del bazo; no es un hallazgo específico. La presencia de adenopatías retroperitoneales o mesentéricas favorece el diagnóstico de linfoma. Las varices en el hilio esplénico sugieren hipertensión portal. En niños, las lesiones focales esplénicas que ocasionan esplenomegalia incluyen abscesos piogénicos o fúngicos, tumores (más frecuentes, linfoma y, más raro, hamartoma), malformaciones vasculares (linfangioma, hemangioma) y quistes esplénicos (Fig. 12). Las masas con contenido líquido, como abscesos, malformaciones vasculares y quistes muestran hipointensidad de señal en T1 e hiperseñal en T2 y STIR. Los tumores sólidos tienen IS intermedia, mayor que el músculo y menor que la grasa en T1, y mayor IS que la grasa en T2⁽⁴⁴⁾.

Las malformaciones vasculares como el hemangioma, muestran realce con Gd típico similar a los hemangiomas hepáticos. Los tumores 1^o malignos esplénicos pediátricos son muy raros. El más frecuente es el angiosarcoma, del que se han descrito pocos casos. Las metástasis son infrecuentes, excepto en linfomas.

RM DEL PÁNCREAS

La principal indicación de la RM pancreática es el estudio de tumores. Es útil en la valoración de la fibrosis quística del páncreas⁽⁴⁵⁾.

Fibrosis quística

La afectación pancreática y la hepatobiliar en la FQ son frecuentes. La afectación pancreática puede provocar déficit exocrino, con manifestaciones clínicas de disfunción en el 85-90% de los pacientes. La insuficiencia endocrina es menos

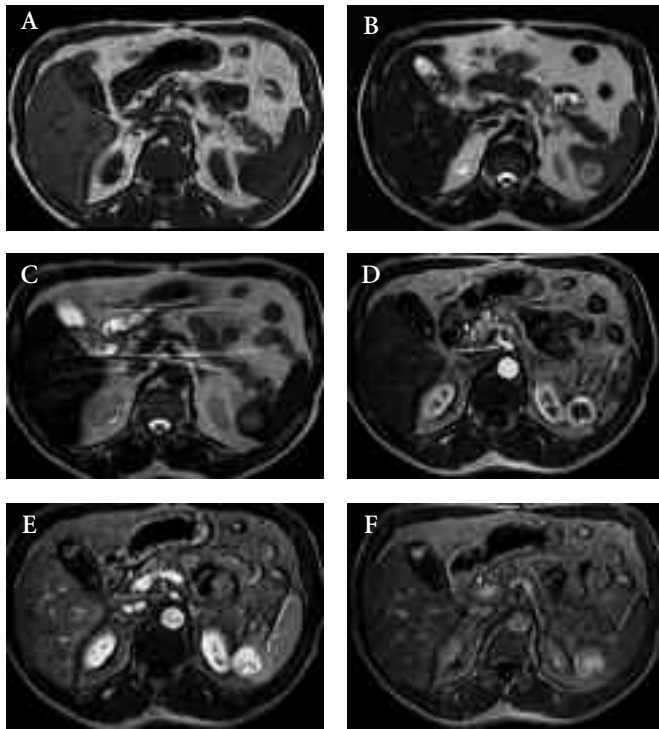


FIGURA 12. Hemangioma esplénico. A) Lesión nodular hipointensa en el polo inferior del bazo que protruye en la superficie. B) La lesión se hace hiperintensa. C) Tras la administración de SPIO (Resovist), el hígado y el bazo disminuyen de intensidad por el acúmulo del hierro en el SER, mientras que la lesión no acumula hierro. D,E,F) Dinámico con Gd-DTPA, que muestra realce precoz en la periferia en fase arterial (A) con llenado centripeto en fase portal (B), reteniendo el contraste en la fase tardía (C). Incidentalmente se observa un póliplo y cálculos en vesícula biliar.

frecuente: 30-50% muestran intolerancia a la glucosa y el 1-2% requieren insulina. La gravedad de la enfermedad pancreática y hepatobiliar aumenta con la edad. El avance en el tratamiento de las complicaciones pulmonares, junto con la mejora en el tratamiento de la insuficiencia exocrina pancreática, ha conducido a un aumento de la supervivencia. Consecuentemente, ha aumentado la prevalencia de hepatopatía crónica que está presente en el 24% de adultos con FQ y en el 72% de los estudios postmortem⁽⁴⁵⁾ (Fig. 13).

Hallazgos en RM

Manifestaciones pancreáticas

En la fibrosis quística característicamente se produce depósito de grasa y fibrosis pancreática. El depósito de grasa aumenta la señal del páncreas en T1, la fibrosis disminuye la IS tanto en T1 como en T2. Tham et al.⁽⁴⁶⁾ describen tres patrones en RM: a) páncreas agrandado, lobulado completamente, reemplazado por grasa y escasa fibrosis. B) páncreas pequeño, atrófico, con reemplazamiento graso parcial. C) Atrofia pancreática difusa sin reemplazamiento graso. Se han descrito otros dos patrones: 1) reemplazamiento graso completo con pérdida del contorno lobular, y 2) fibrosis pancreática completa⁽⁴⁵⁾.

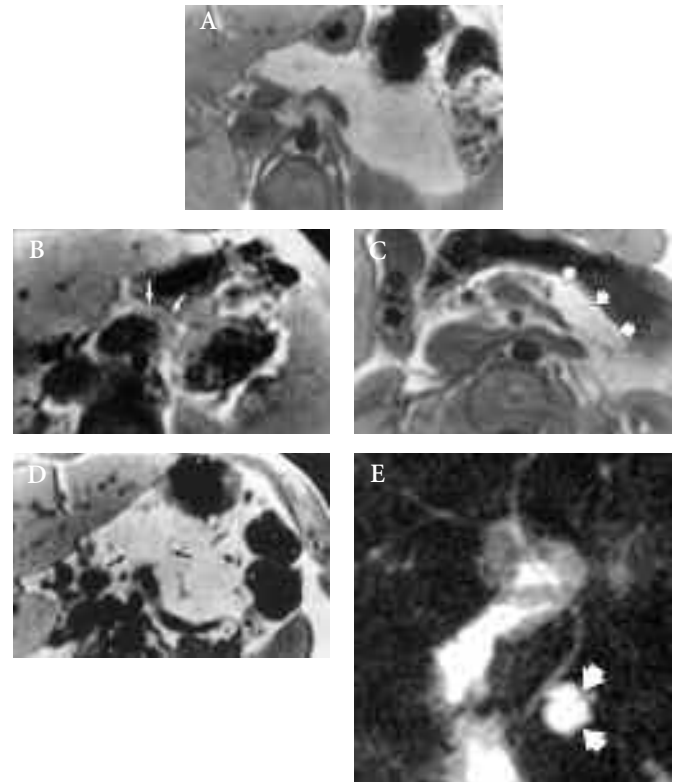


FIGURA 13. Fibrosis quística. A) Agrandamiento pancreático con sustitución grasa difusa y pérdida del contorno lobular. B) Atrofia pancreática difusa sin sustitución grasa. C) Atrofia pancreática con sustitución grasa parcial. D) Agrandamiento pancreático con sustitución grasa sin pérdida del contorno lobular. E) Quiste en cabeza pancreática.

El reemplazamiento graso completo es el patrón más frecuente. Suele correlacionarse con enfermedad pancreática clínicamente avanzada. La prevalencia oscila entre el 50-75%, parcialmente en el 7-30% y atrofia 27-35% de los casos. La RM no detecta bien las calcificaciones, que pueden presentarse en un 10% de los casos, generalmente dentro de conductos pancreáticos dilatados con secreciones espesas ricas en calcio. La fibrosis ha sido descrita en el 17% de los casos. Los quistes pancreáticos son frecuentes, probablemente 2ª a obstrucción ductal por secreciones espesadas. Son pequeños (1-3 mm), visibles con RM o CPRM por su hiperseñal en T2. El conducto de Wirsung no se ve o es difícil de visualizar, por estrechamiento generalizado. Cuando puede verse, suele ser estrecho difusamente, con dilataciones y estenosis interpuestas, junto a quistes en relación con los conductos⁽⁴⁵⁾.

Manifestaciones hepatobiliares

Se ha descrito hepatomegalia e infiltración grasa difusa, cirrosis con cambios fibróticos, nódulos regenerativos e hipertensión portal. La esplenomegalia suele ir asociada a nódulos sideróticos esplénicos que representan microhemorragias por la hipertensión portal (nódulos de Gamna-Gandy), que son hipointensos en T1 y T2.

Las manifestaciones biliares incluyen colelitiasis, estenosis e irregularidad de conductos intrahepáticos o estenosis con dilataciones de la vía intra y extrahepática. Puede asociarse microvesicular biliar. La CPRM puede ser útil para determinar la presencia y gravedad de las complicaciones biliares sin requerir procedimientos más invasivos y, junto a RM, puede ser útil en la valoración de pacientes con FQ que se presentan con síntomas abdominales que sugieren afectación hepatobiliar y pancreática⁽⁴⁵⁾.

Tumores pancreáticos

Los tumores pancreáticos son raros en niños. Los más importantes son el tumor de células de los islotes, pancreatoblastoma y la neoplasia papilar y sólida (SPEN).

T de células de los islotes

Se han descrito en la edad pediátrica el insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumor productor de polipéptido intestinal vasoactivo y somatostatino⁽⁴⁷⁾. Los tumores funcionantes se diagnostican clínicamente por su actividad hormonal. El papel de los métodos de imagen es la localización preoperatoria. La RM y la TC helicoidal son las técnicas de elección. Dada la menor disponibilidad de la RM respecto al TC y el hecho de requerir sedación anestésica hacen que su uso sea limitado^(48,49).

Hallazgos en RM

- Tumores funcionantes (85%): Hipointensos en T1 con supresión grasa. Hiperintensos en T2 y STIR. En T1 con Gd muestran realce periférico en anillo, comportándose como un tumor hipervascular; en T1 retrasado con supresión grasa aparece hiperintenso.
- Tumores no funcionantes (15%): en T1 son isointensos si son pequeños o heterogéneos si son grandes. En T2 son isointensos si son pequeños o hiperintensos si tienen degeneración quística/necrosis. En T1 con Gd y supresión grasa son hiperintensos. Muestran realce en fase arterial en el estudio dinámico.

Neoplasia epitelial papilar y sólida (SPEN)

Representa el 2-3% de todas las neoplasias pancreáticas. Se han descrito entre los 8-67 años, con media de 23 años. El 52% en menores de 20 años, el 32% menor de 15 años. El 90% de los casos son mujeres. Suele presentarse como una masa abdominal o con dolor abdominal^(48,49).

Patología: suelen ser tumores grandes (3-14 cm). Usualmente encapsulados que infiltran todo el páncreas. Macroscópicamente la arquitectura interna varía de masas sólidas, a masas mixtas quísticas y sólidas con quistes de pared gruesa. La RM muestra un tumor bien definido, con áreas hiperintensas en T1 focales o difusas que patológicamente corresponden a áreas de necrosis hemorrágica o debris. La IS en T2 es variable. Puede mostrar un anillo hipointenso.

Tratamiento y pronóstico: se consideran tumores de bajo grado de malignidad. La recurrencia local o las metástasis ocurren en el 13% de los casos. La excisión completa y de las metástasis es curativa en la mayoría de los casos.

El diagnóstico diferencial incluye tumores de islotes no funcionantes, cistoadenoma seroso, neoplasia quística mucinosa y pancreatoblastoma. Las características de imagen no son específicas; el SPEN debería considerarse como el tumor más probable en la 2ª década en el sexo femenino.

Pancreatoblastoma

Suele presentarse como una masa abdominal sin síntomas de disfunción pancreática ni obstrucción biliar. Puede presentarse tanto en lactantes como en adultos jóvenes. La edad promedio son los 6-8 años. Dos veces más frecuentes en mujeres. Varios casos en asociación con el S. de Beckwith-Wiedemann. La alfa-fetoproteína puede estar elevada. El hígado es el sitio más frecuente de metástasis. Es una neoplasia quística y sólida indiferenciada con componentes epiteliales y estromales. Pueden ocurrir en cualquier zona del páncreas.

La RM puede mostrar un tumor grande en páncreas hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. Puede englobar el tronco celíaco. Es útil para excluir que el tumor se origine de otros órganos abdominales.

Es un tumor de lento crecimiento, con pronóstico favorable si se extirpa completamente. Puede ser útil dar quimioterapia preoperatoria.

RM DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN NIÑOS

La resonancia magnética en patologías del tracto gastrointestinal del adulto, fundamentalmente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa es un método ampliamente establecido. Sin embargo, en los niños más pequeños su uso no está tan extendido por la necesidad de sedación. No obstante, en los niños debemos valorar siempre la posibilidad e indicación de una RM para evitar el uso de radiación innecesaria por TC.

Indicaciones

Seguimiento de enfermedad inflamatoria intestinal

Los avances técnicos han mejorado la calidad de los estudios por RM de la patología del tracto digestivo y especialmente de las enfermedades que afectan a la pared intestinal. Para valorar mejor las alteraciones intestinales, es determinante conseguir una buena distensión de las asas y alcanzar una intensidad de señal homogénea en la luz intestinal. Una de las técnicas propuestas para valorar la enfermedad inflamatoria es la enteroclasia por RM. Otras técnicas se basan en la ingesta oral de medios de contraste (MCO). Los más usados son la solución de agua con metilcelulosa o polietilenglicol con electrolitos. Además de la ingesta de MCO, se puede administrar un enema rectal con agua o aire para distender el intestino grueso.

Se recomienda también el uso de fármacos antiperistálticos para minimizar el artefacto producido por los movimientos intestinales.

Generalmente se adquieren imágenes en axial y coronal con grosor de corte de entre 4 y 7 mm, matriz de 256 x 256 y un FOV (*field of view*) que cubra el área de interés. El protocolo de RM debe incluir imágenes potenciadas tanto en T1 como en T2.

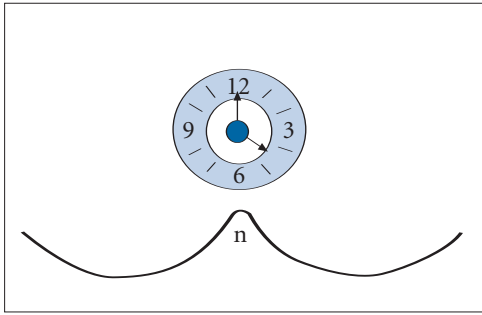


FIGURA 14. Esquema que muestra cómo se utilizan las horas del reloj para señalar la puerta de entrada de las fistulas (tomado de Radiographics).

Las imágenes potenciadas en T2 se adquieren con secuencias de pulso rápidas, como TSE y FSE. Particularmente la combinación con métodos de disparo único (HASTE) muestra un alto contraste entre la luz y la pared y disminuye los artefactos por movimiento y por desplazamiento químico. La utilización de la supresión grasa (SPIR) define mejor la inflamación en la pared y en el tejido mesentérico. Recientemente se han optimizado para los estudios intestinales las técnicas de gradiente completamente compensados (Balanced FFE, True Fisp o FIESTA, dependiendo del equipo utilizado).

Para las secuencias potenciadas en T1 se pueden usar secuencias 3D eco de gradiente, con destrucción de la magnetización transversal (T1 FFE, VIBE, FLASH) para mejorar la potenciación en T1. Las adquisiciones 3D permiten una partición más fina pero los artefactos son más relevantes.

La administración de Gadolinio intravenoso (0,1 mmol/kg, flujo de 2-3 mm/s y retraso de 60 segundos) en este tipo de secuencias es útil para definir el realce de las asas intestinales normales y las patológicas.

Hallazgos

El diagnóstico de enfermedad intestinal por RM se basa en la identificación de la pared intestinal engrosada (4-10 mm). Otras alteraciones murales que se pueden reconocer son la hiperintensidad de la pared en T2 y el realce con gadolinio en las secuencias T1.

Las manifestaciones extramurales se detectan mejor con la RM que con otros métodos de imagen. Las fisuras se identifican en la RM como irregularidades de la superficie externa de la pared inflamada, especialmente en las secuencias T2, o por la evidencia de dos asas en contacto de paredes engrosadas y rígidas con alta señal en T2 y aumento de la captación tras gadolinio. Las fistulas se identifican sobre todo en secuencias true *fisp* o *balanced* por la presencia de líquido en su trayecto. Abscesos y flemones se identifican especialmente en las secuencias potenciadas en T1 tras la administración de contraste i.v. Los flemones muestran realce homogéneo mientras que los abscesos presentan contenido líquido interno y el realce es sólo periférico.

Otros cambios que pueden ser valorados en la enfermedad de Crohn mediante RM son las adenopatías y el aumento de vascularización mesentérica, visualizando dilatación de los vasos mesentéricos. La RM también puede ayudar a diferenciar entre engrosamiento fibrótico o edematoso de la



FIGURA 15. Diagrama que muestra las principales relaciones anatómicas en el diagnóstico por imágenes de las fistulas anorrectales (tomado de Radiographics).

pared en los casos de estenosis. El colágeno es el principal componente del engrosamiento fibrótico, mostrándose con baja señal tanto en T1 como en T2, en cambio el edematoso presenta hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1. La diferenciación entre estenosis edematosa y fibrótica es útil para seleccionar a los pacientes que requieren tratamiento médico (edematoso) o quirúrgico (fibrótico).

La RM también se ha utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria, observándose variaciones significativas en el realce, en el grosor y en la intensidad de señal de la pared en T2, entre los pacientes en fase activa y los pacientes en remisión⁽⁵⁰⁾.

Sin duda una de las principales indicaciones de la RM en la enfermedad inflamatoria intestinal es ante la sospecha de fistulas perianales. Los cirujanos describen el sitio y la dirección de los tractos fistulosos haciendo referencia al “reloj anal”. Es decir, explorando la región anal con el paciente en posición de litotomía (Fig. 14).

A las 12 se localiza el periné anterior, a las 6 el pliegue interglúteo, a las 3 la pared lateral izquierda y a las 9 la pared derecha del canal anal. Esta descripción coincide con la imagen del canal anal en un corte axial:

- Esfínter externo: hipointenso en T2. Es la parte más periférica de la mitad inferior del canal.
- Músculo puborrectal. Porción más periférica de la mitad superior del esfínter externo.
- Esfínter interno: hiperintenso en T2. Se rodea del espacio interesfínterico, el que contiene grasa y al músculo longitudinal.

Los objetivos al estudiar una fistula son definir si es transesfínteriana (ambos esfínteres) o interesfínteriana (afecta sólo al esfínter interno) e identificar tractos fistulosos secundarios y pequeños abscesos (Fig. 15).

La resonancia magnética constituye la prueba con mayor concordancia con los hallazgos quirúrgicos.

En secuencias potenciadas en T1 sin gadolinio los tractos fistulosos, los cambios inflamatorios y los abscesos aparecen como áreas de baja señal. En secuencias potenciadas en T2 y STIR los procesos patológicos son claramente identificados ya que aparecen como áreas de alta señal en contraste con las zonas de baja señal de las partes blandas.

La clasificación del Hospital de St James es la más utilizada y considera cinco grados de fistulas perianales.

- Grado 1: fístula interesfinteriana simple: Es el tipo más frecuente, sin ramificaciones o abscesos asociados. El trayecto está confinado al espacio interesfinteriano.
- Grado 2: fístula interesfinteriana con absceso o tracto fistuloso secundario.
- Grado 3: fístula transesfinteriana: Ésta atraviesa el espacio interesfinteriano y alcanza el esfínter externo el cual cruza para llegar a la fosa isquiorrectal. Desde allí se dirige habitualmente hacia caudal para abocarse en la piel de la región perineal.
- Grado 4: fístula transesfinteriana con absceso o tracto fistuloso secundario hacia la fosa isquiorrectal.
- Grado 5: fístula perianal con afectación del elevador del ano. En algunos casos la enfermedad puede extenderse cranealmente hasta la pelvis sobre el nivel de los músculos elevadores del ano.

La ausencia de radiación y la alta capacidad de demostrar alteraciones murales justifican el uso cada vez más frecuente de la RM en pacientes con enfermedad de Crohn, teniendo su principal papel en el estudio de las fístulas perianales, siendo el método de elección en estos casos ya que permite establecer la relación del trayecto fistuloso con respecto al esfínter anal y estructuras relacionadas,

OTRAS INDICACIONES

Apendicitis

Algunos autores recomiendan el uso de la resonancia en casos de apendicitis aguda donde la ecografía no es definitiva, aunque en nuestro medio no es, por lo general, una técnica accesible en urgencias.

Los hallazgos que podemos observar son: aumento del diámetro del apéndice (mayor de 6 mm), pared del apéndice hiperintensa en secuencias potenciadas en T2, tejido adyacente también hiperintenso en secuencias potenciadas en T2 y en STIR por los cambios edematosos. También podemos identificar colecciones y adenopatías locorregionales.

Anomalías congénitas del tracto gastrointestinal

Fundamentalmente atresias anales para determinar el tipo de atresia o evaluar el suelo pélvico antes y después de la intervención.

Motilidad del tracto gastrointestinal

El potencial de la resonancia para valorar la motilidad del tracto gastrointestinal parece prometedor pero requiere aún más proyectos de investigación.

RM-Colonografía

Está en desarrollo e investigación sus indicaciones.

Enteropatía pierde proteínas

Recientemente se ha publicado un caso de diagnosticado por RM. Normalmente el diagnóstico se hace por escintigrafía.

ANGIORM DE ABDOMEN EN PEDIATRÍA

El uso de las técnicas angiográficas en abdomen y pelvis pediátrico es limitado en la actualidad, debido a su relativa

complejidad. En general son técnicas que requieren tiempos de exploración largos o la colaboración del paciente.

Pueden usarse 4 tipos de secuencias: sangre negra, TOF, PC y FFE-Gd. Son complementarias, basadas en principios físicos diferentes. Pueden emplearse varias en un mismo paciente. Sangre negra se obtiene con SE. Proporciona información de la anatomía vascular y patología. En TOF (*time of flight*) la señal dentro del vaso es máxima cuando la dirección del flujo es perpendicular al corte y la velocidad de la sangre máxima. Puede adquirirse en 2D o 3D. Pueden usarse para evaluar la aorta, VCI e ilíacas, porta.

La técnica PC (*phase contrast*) suele usarse para sistema portal y vasos renales. Puede determinar la dirección de flujo.

La técnica 3D-FFE-Gd se adquiere en coronal. Dado que es una adquisición volumétrica permite reconstrucciones multiplanares. Idealmente debe realizarse mientras el paciente mantiene la respiración. Si está sedado se hará en respiración suave. Puede emplearse para estudio de patología aórtica, de arterias renales, VCI, porta.

La angioRM tiene ventajas (ausencia de radiaciones ionizantes, contraste no nefrotóxico y muy seguro, mínima invasividad) que harán que su uso vaya aumentando y sustituyendo a otras técnicas invasivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Redpath TW. Signal-to-noise ratio in MRI. Br J Radiol. 1998; 71: 704-7.
2. Peterfy CG, Roberts T. Dedicated extremity MR imaging. An emerging technology. Radiol Clin North Am. 1997; 35: 1-20.
3. Patton JA. MR imaging instrumentation and image artifacts. Radiographics. 1994; 14:1083-98.
4. Creasy JL, Partain CL. Quality of clinical MR images and the use of contrast agents. Radiographics. 1005; 15: 683-96.
5. Potter HG, Linklater JM. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. J Bone Joint Surg Am. 1998; 1276-84.
6. Mirowitz SA. Rapid abdominal MR imaging. Magn Reson Imaging Clin North Am. 1995; 3: 1-12.
7. Pipe JG. Basic spin physics. Magn Reson Imaging Clin North Am. 1999; 607-27.
8. Plewes DB. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Contrast mechanisms in spin-echo MR imaging. Radiographics 1994; 14: 1389-406
9. Barnewolt CE, Chung T. Techniques, coils, pulse sequences and contrast enhancement in pediatric musculoskeletal MR imaging. Magn Reson Imaging Clin North Am. 1998; 6: 441-53.
10. Boxt LM. Cardiac MR imaging: a guide for the beginner. Radiographics. 1999; 19: 1009-28.
11. Rawson JV, Siegel MJ. Techniques and strategies in pediatric body MR imaging. Magn Reson Imaging Clin North Am. 1996; 4: 589-98.
12. Finn JP, Hall-Craggs MA. Primary malignant liver tumors in childhood: Assessment of resectability with high-field MR and comparison with CT. Pediatr Radiol. 21; 34: 1990.
13. Horton KM, Bluemke DA. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. Radiographics. 19; 431: 1999.

14. Semelka RC, Hussain SM. Liver metastasis: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. *Radiology* 213:86, 1999
15. Weinreb JC, Cohen JM. Imaging of the pediatric liver: MRI and CT *Am J Roentgenol* 147;785,1986
16. Siegel MJ. MR imaging of pediatric abdominal neoplasms. *MRI Clin North Am* 8; 837,2000.
17. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218:27-38.
18. Gazelle GS, Haaga JR. Hepatic neoplasms:surgically relevant segmental anatomy and imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:1015-8.
19. Boechar MI, Kangaroo H. Primary liver tumors in children: comparison of CT and MRI. *Radiology*,1988;169:727.
20. Buetow PC,Rao P: Imaging of pediatric liver tumors.*MRI Clin North Am*, 1997;5:397.
21. Donnelly LF,Bisset GS: Pediatric hepatic imaging. *Radiol Clin North Am* 1988; 36:413.
22. Greenberg M, Filler RM. Hepatic tumors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 717-32.
23. Koneru B, Flye MW. Liver transplantation for hepatoblastoma: The American experience. *Ann Surg* 1991;213.118-21.
24. Helmberger TK, Ros PR. Pediatric liver neoplasms: A radiologic-pathologic correlation.*European Radiology* 1999; 9: 1339.
25. Kirchner SG, Heller RM. Infantile hepatic hemangioendothelioma with subsequent malignant degeneration. *Pediatr Radiol* 1981;11:42-5.
26. Semelka RC, Sofka CM. Hepatic hemangiomas.*Magn Reson Imaging Clin North Am* 1997;5:241-53.
27. Powers C,Ros PR.Primary livers neoplasms: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics*1994;14:459-82.
28. Semelka RC, Brown ED. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium enhanced gradient echo MR images. *Radiology* 1994;192:401-6.
29. Horton KM, Bluemke DA. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999;19: 431
30. Ichikawa T, Federle M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213:352.
31. Ni Y-H, Chang M-H. Hepatocellular carcinoma in childhood: clinical manifestations and prognosis. *Cancer* 1991; 68:1737-41.
32. Pobeil RS, Bisset GS. Pictorial essay: imaging of liver tumors in the infant and child. *Pediatr Radiol* 1995;25:495-506.
33. Kelekis NL, Semelka RC. Hepatocellular carcinoma in North America: a multi-institutional study of appearance on T1-weighted, T2 -weighted and serial gadolinium-enhanced gradient echo images. *AJR* 1998;170:1005-13.
34. McLarney JK, Rucker PT. Fibrolamellar carcinoma of the liver: pathologic-radiologic correlation. *Radiographics* 1999;19:453-71.
35. Yoon W, Kim JK. Hepatic undifferentiated embryonal sarcoma. *J Comput Assit Tomogr* 1997;21:100.
36. Martí-Bonmatí L, Ferrer D. Hepatic mesenchymal sarcoma: MRI findings. *Abdominal Imaging* 1993;18(2).
37. Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC. Abdominal iron deposition: Metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology* 1996;199:13-22
38. Hayes AM, Jaramillo D. Neonatal hemochromatosis: diagnosis with MR imaging. *AJR* 1992; 159:623-625
39. Siegel MJ. Liver and biliary tract: Pediatric Body CT. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999.p 141
40. Guibaud L, Lachaud A. MR Cholangiography in neonates and infants: feasibility and preliminary applications. *AJR* 1998; 170:27.
41. Todani T, Watanabe Y. Congenital bile duct cysts: Clasifications, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledocal cyst. 1977; *Am J Surg* 134:263.
43. Wide et al. Cholecochal cyst. *Endoscopy* 1991;23:4-7
44. Hahn PF, Weissleder R. MR imaging of focal splenic tumors. *AJR* 1988; 150:823-827.
45. King LJ, Scurr ED. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis: MR imaging appearances. *Radiographics* 2000; 20:767-777)
46. Tham RT, Heyerman HG. Cystic fibrosis. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 1991; 179:183-186
47. Takano H, Smith WL. Gastrointestinal tumors of childhood. *Radiol Clinic North Am*, 1997;35:1375-1381.
48. BuetoW PC et al. islet cell tumors of pancreas: clinical,radiologic and pathologic correlation in diagnosis and localization. *Radiographics* 17:453-72.1997.
49. IchiKawa T, et al. islet cell tumor of the pancreas; biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 216:163-71,2000.
50. Alexopoulou E, Roma E, Loggitsi D, Economopoulos N, Papanstantinou O, Panagiotou I, Pahoula I, Kelekis NL. Magnetic resonance imaging of the small bowel in children with idiopathic inflammatory bowel disease: evaluation of disease activity. *Pediatr Radiol*. 2009;39:791-7.
51. Hörmann M. MR imaging of the gastro-intestinal tract in children *European Journal of Radiology*, 2008; 68:271-277.
52. Liu NF, Lu Q, Wang CG, Zhou JG. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. *Lymphology*. 2008;41(3):111-5.

Estudios con radioisótopos

J. Castro Montaño, T. Cambil Molina, C. Calvo Morón, B. Rodríguez de Quesada Tello, F. Argüelles Martín

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de diagnóstico basadas en la administración de isótopos radioactivos reúnen una serie de características que las hacen idóneas y muy útiles en pediatría. No sólo facilitan información morfológica de los órganos estudiados sino que también estudian la función⁽¹⁾.

Estas técnicas precisan para su realización de la administración de pequeñas cantidades de isótopos con lo que la radiación que recibe el paciente es muy baja y además son técnicas no invasivas, de fácil realización y con muy escasa incidencia de efectos adversos.

Como inconveniente relativo tienen el hecho de precisar instalaciones de coste elevado, la necesidad de personal muy especializado y de contar con la colaboración del paciente en la mayoría de los casos. Como en otros procedimientos de diagnóstico y/o tratamiento hay que informar previamente a la familia y al propio paciente si la edad lo permite y obtener el consentimiento para la aplicación de la técnica.

Con frecuencia es precisa la inmovilización del paciente por lo que puede ser imprescindible la fijación con tiras adhesivas o algún otro método, como sacos de arena y también contar con la presencia de familiares.

En algunos casos se requiere la sedación y en nuestra experiencia el hidrato de cloral por vía oral o rectal ha resultado muy útil.

En general estas técnicas precisan poca preparación del paciente, salvo el ayuno para examinar el tracto digestivo y el isótopo suele administrarse por vía endovenosa u oral mezclado con algún alimento.

Hay que intentar conseguir el mejor estudio con la menor dosis de isótopo para disminuir la radiación que recibe el niño. *El Paediatric Task Group* de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear ha publicado unas normas para calcular las dosis a utilizar en niños según peso y superficie corporal⁽²⁾.

ESÓFAGO

El esófago tiene como misión el transporte de los alimentos desde la faringe al estómago, en ese sentido. Esta función la realiza con leves contracciones de su pared que termina en una especie de esfínter, el esfínter esofágico inferior (EEI), que impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.

El estudio de los trastornos de la motilidad esofágica o de la deglución se hace con ayuda de varias técnicas, entre ellas, las más útiles son: la manometría, que valora la contracción peristáltica y la pHmetría intraluminal de 24 horas que se utiliza para la monitorización del pH intraesofágico, lo que permite estudiar el reflujo ácido.

La gammagrafía esofágica es mucho menos utilizada a pesar de aportar algunas ventajas, como ser fisiológica, no ser invasiva, relativamente fácil de realizar y con posibilidad de estudiar la deglución para sólidos y líquidos. Además, permite cuantificar el ritmo de vaciamiento gástrico^(3,4).

GAMMAGRAFÍA ESOFÁGICA

Esta técnica gammagrafica^(4,5) se realiza con el paciente situado en la gammacámara, sentado cómodamente, con la gammacámara en su espalda o bien en decúbito y debajo de la misma. La administración del isótopo se hace en lactantes con el biberón y en niños mayores en vaso y alimento líquido. El trazador radiactivo se añade a los mismos en dosis de 0,2 a 0,5 mci de Tc99msulfuro de coloides que no se adhiere a la pared del esófago. En el momento en que se le hace beber al paciente, se toma un área de interés en esófago y se comienzan a registrar imágenes a la secuencia de 1/15 seg, sumando al final, 40-50 imágenes. El cálculo del % de tránsito se realiza mediante la fórmula:

- $ETt = \frac{Emáx - Et}{Emáx} \times 100$
- ETt es el tránsito esofágico en un tiempo t.
- Emáx es la actividad esofágica máxima detectada.
- Et es la actividad esofágica en el tiempo t.
- Esta fórmula relaciona la máxima actividad con la actividad en esófago en un tiempo determinado (t).

En nuestra experiencia en niños normales, $ETt = 90\%$ ($t=120$ seg). Esta técnica de estudio de dinámica esofágica se puede realizar calculando áreas de interés en tres áreas del esófago y observando su vaciamiento⁽⁶⁾.

ESTUDIO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Con independencia de la situación funcional del esfínter esofágico, los niños presentan un reflujo gastroesofágico que se puede clasificar en: fisiológico o patológico, siendo este



FIGURA 1.
Reflujo gastroesofágico. Se puede observar actividad en estómago y en esófago.

último debido a la incompetencia del esfínter con relajaciones espontáneas frecuentes o, con menos frecuencia, a alteración anatómica⁽⁷⁾.

- **Metodología:** se recomienda que los niños guarden un ayuno de al menos 2 horas y hacer coincidir la exploración con la hora de la toma de alimentos. El alimento que se administra suele ser líquido mezclado con una dosis de 3,7 a 37 Mbq de Tc99m sulfuro coloidal. El alimento suele ser leche, leche y cereales o zumo, dependiendo de la edad del paciente. La mezcla se homogeneiza a un total de entre 20 y 200 cc, que se administran bien en biberón o en vaso con protector de plomo.

Al niño se le sienta con la gammacámara a la espalda y en lactantes se realiza en decúbito con la gammacámara encima. En ambos casos debe estar colocada de forma que la imagen del estómago relleno de trazador aparezca en la parte inferior del detector.

Las imágenes dinámicas se toman cuando comienza la ingesta a secuencia de 1/0,5 seg durante 200 segundos. Una vez completada la ingesta, se adquieren nuevas imágenes estáticas cada 3-30 seg durante una hora. También pueden realizarse imágenes tardías hasta 24 h en campos pulmonares si se sospecha aspiración pulmonar (Fig. 1).

Para evaluar el reflujo se eligen áreas de interés sobre esófago y estómago, calculándose un índice de reflujo (IR) según la fórmula:

- $IR = \frac{AAE \times 100}{\text{actividad en estómago}}$
- AAE es la actividad en esófago

A partir de 3% ya se puede considerar al reflujo como patológico^(4,8). Esta prueba tiene una sensibilidad de entre 88-91% (Fig. 2).

ESTUDIO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO

El estómago tiene dos funciones que se concretan en dos zonas distintas del mismo. Una parte actúa como reservorio de los alimentos y se corresponde con el fundus y la porción superior del cuerpo. La segunda, que abarca el antro y la porción distal actúa como bomba y fragmenta, homogeneiza y reduce el bolo.

La velocidad de evacuación del estómago depende de muchos factores que lo influyen relacionadas con la ingesta, contenido calórico y proteico de la ingesta, volumen, osmolaridad, temperatura, acidez, tamaño y densidad de las partículas.

La técnica de estudio de vaciamiento, tanto para sólidos como para líquidos, con radioisótopos permite estudiar este vaciamiento por separado y de manera simultánea⁽⁹⁾.

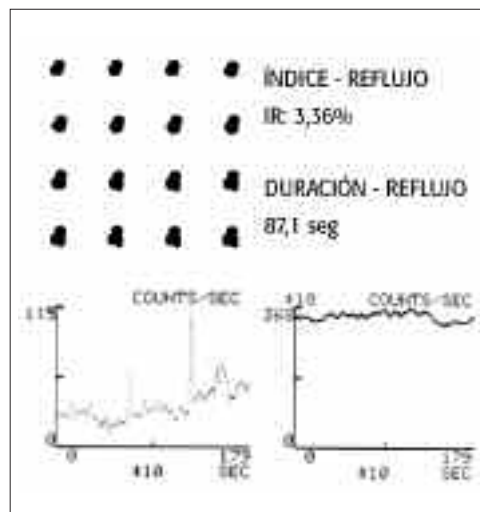


FIGURA 2.
Reflujo gastroesofágico. En la curva correspondiente a esófago se observan los picos producidos por el reflujo de estómago a esófago.

Metodología y técnica

El paciente ha de estar en ayunas por un periodo de tiempo dependiente de la edad del niño. El alimento que se le deberá suministrar, sólido o líquido, no está estandarizado y esta es una de las dificultades con la que nos encontramos al comparar experiencias. Lo más habitual es que cada servicio establezca su propio alimento, sólido y líquido, y el marcaje del mismo.

Para los niños el más utilizado suele ser, para sólidos, los tarritos comercializados y purés, marcados con Tc99m-sulfuro coloidal. Para los mayores suele ser tortilla o revuelto, también marcados con Tc99m-sulfuro coloidal. Las dosis varían entre 3,7 y 37 MBq.

Para los líquidos se emplean biberones con leche o zumos. Se marcan de la misma forma y con el mismo radioisótopo, si no se van a evaluar de forma simultánea. Si se evalúa el vaciamiento de forma simultánea, se emplea el In111DTPA (ácido dietilén-triamino-pentaacético).

Se puede realizar con el paciente sentado o en decúbito con la gammacámara centrada en estómago y, una vez realizada la ingesta, se van tomando imágenes estáticas cada 10 minutos durante 20 min, 2 h, y 4 h máximo. El procesado de las imágenes se realiza creando un área de interés que englobe toda la actividad en estómago. El parámetro más utilizado en clínica es el llamado T50, que indica el tiempo que tarda el estómago en vaciar el 50%⁽¹⁰⁾.

En pediatría la indicación más común del estudio de vaciamiento gástrico es el estudio del reflujo gastroesofágico en cuanto a evaluar el pronóstico. Se ha comprobado que niños con reflujo gastroesofágico y vaciamiento lento responden peor a las intervenciones antirreflujo si no se añade piloroplastia o piloromiotomía.

Las principales ventajas de esta técnica son la administración fisiológica del trazador en la comida⁽¹¹⁾; la buena tolerancia, el no requerir sedación, la monitorización continua del contenido gástrico, una baja dosimetría, inferior a la de las técnicas radiológicas y aceptable sensibilidad (80%), especificidad (81%) y seguridad (88%).

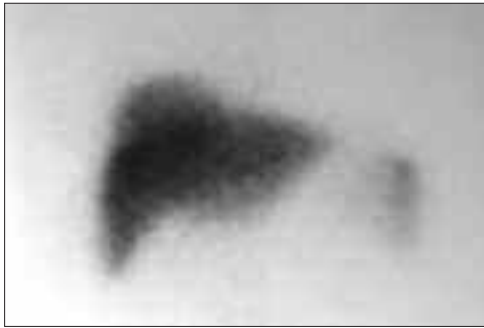


FIGURA 3. Gammagrafía hepatoesplénica normal realizada con sulfuro coloidal marcado con Tc99m. Proyección anterior.



FIGURA 4. Gammagrafía hepatoesplénica en la que se visualiza un área fotopénica ocupando la mayor parte del lóbulo derecho hepático. Proyecciones posterior y anterior.

GAMMAGRAFÍA HEPÁTICA CON TC99M-SULFURO COLOIDAL

Las imágenes hepáticas con radionúclidos comenzaron a mediados de los 1950 con la utilización de coloides de Au158. Desde entonces, una amplia variedad de radiofármacos ha sido utilizada para detectar y caracterizar anomalías hepáticas, siendo el Tc99m-sulfuro coloidal (SC) el agente más utilizado actualmente, ya que su vida media física de 6 horas y su fotopico de 140 keV le confieren características ideales para la evaluación morfológica del hígado.

Consideraciones técnicas

Normalmente no se requiere preparación alguna del paciente al que se le va a realizar una gammagrafía hepática con SC, si bien es importante conocer si se han administrado recientemente contrastes de bario, ya que pueden provocar artefactos por atenuación.

Las dosis que se administran habitualmente oscilan entre los 30-50 microCi/kg con una dosis mínima de 300 microcurios, siendo la tasa de dosis absorbida hepática de unos 0,34 - 0,63 mrad/mCi.

El SC es rápidamente aclarado del torrente circulatorio por un mecanismo de fagocitosis por parte de las células de Kupffer en el hígado, así como por otras células del sistema reticuloendotelial, tanto en el bazo como en la médula ósea. El aclaramiento está influenciado por tres factores: tamaño de las partículas del coloide, número de partículas y flujo sanguíneo hepático.

La distribución hepática comprende un 80% del radiocoloide, encontrándose en el bazo entre un 5-10% y el resto en médula ósea la cual, en ausencia de enfermedad hepática, no es posible visualizar.

Instrumentación y procedimiento

Las imágenes estáticas se adquieren a partir de los 15 minutos de la administración endovenosa del radiocoloide, obteniendo entre 3 y 5 imágenes⁽¹²⁾.

Adicionalmente pueden adquirirse imágenes de SPECT (tomografía por emisión de un fotón único) en aquellos casos en que queramos mejorar resolución, sensibilidad y precisión, tanto en el caso de masas vasculares como en las no vasculares.

Hallazgos normales

El hígado puede presentar amplias variaciones en cuanto a morfología y tamaño sin embargo, en el sujeto normal

los radiocoloides se distribuyen homogéneamente en el hígado, mostrando un aumento relativo de la captación en el lóbulo derecho y a nivel del bazo (Fig. 3). También es frecuente observar una hipocaptación en la mitad superior (proyección posterior) correspondiente a la unión de la vena hepática con la vena cava inferior.

Aplicaciones clínicas

La gammagrafía hepática valora tanto las anomalías de forma como de posición, permitiendo diferenciar la verdadera visceromegalia del desplazamiento debido a deformidad o descenso diafragmático. Asimismo nos posibilita en la misma imagen el estudio tanto de lesiones focales, como de afecciones del sistema reticuloendotelial o alteración del flujo sanguíneo.

LESIONES FOCALES

Cualquier lesión que provoque una sustitución del parénquima hepático y, por tanto, del tejido reticuloendotelial, producirá una imagen de alteración en la distribución del SC, en forma de área de hipocaptación o "fría" (Fig. 4).

La causa más común de defectos focales de captación en hígado en los niños es tumoral, ya sean malignos (primario o metastásico) o benignos. La mayoría de los tumores serán metastásis, frecuentemente del neuroblastoma o del tumor de Wilms.

Desde la aparición de nuevos trazadores, como MIBG (metayodo-benzil-guanidina)-I¹³¹ y MIBG-I¹²³, el estudio de las metastásis hepáticas del neuroblastoma con SC ha quedado prácticamente en desuso, siendo los hallazgos gammagráficos del radiocoloide tan diversos como hepatomegalia, distribución no homogénea del trazador o bien lesiones multifocales.

El hepatoma es gammagráficamente indistinguible de la enfermedad metastásica, sin embargo, típicamente se acompaña de cirrosis y es normalmente avascular, lo cual nos permite distinguirlo del pseudotumor, que muestra un aumento de actividad en fase dinámica.

Los abscesos hepáticos pueden aparecer en neonatos con cateterización de la vena umbilical, niños con leucemia aguda, amebiasis intestinal, niños menores de 5 años con septicemia o en niños que padecen enfermedad granulomatosa crónica. La gammagrafía hepática en estos casos es capaz de detectarlos de forma precoz en su presentación clínica.

AFECTACIÓN HEPÁTICA DIFUSA

El espectro de patologías que afectan de forma difusa al hígado en los niños incluye enfermedades similares a las del adulto, siendo las más frecuentes: hepatitis, esteatosis y cirrosis.

Independientemente de la causa que la produce, en los primeros estadios la cirrosis se caracteriza por infiltración grasa que conduce a hepatomegalia; la gammagrafía con SC muestra una distribución parcheada del trazador asociada a hepatomegalia.

En los estadios avanzados el patrón específico aparece como un hígado pequeño e irregular con distribución moteada del trazador, bazo hipercaptador y aumentado de tamaño y captación del radiocoloide por parte de la médula ósea.

En enfermedades infecciosas, como la hepatitis la imagen gammagráfica, puede ser muy variable desde hepatomegalia moderada a hallazgos similares a los de la cirrosis en estadio final, sin embargo se ha podido observar, como característica más específica, la hipertrofia del lóbulo izquierdo.

La gammagrafía hepática es una técnica de alta sensibilidad pero de especificidad muy limitada a la hora de hacer el diagnóstico diferencial de las lesiones, por ello se ha visto sustituida por otras técnicas de imagen, como la ecografía, RNM, o TAC, viéndose relegada su utilización a aquellas circunstancias en las cuales las demás técnicas no se encuentran disponibles o están contraindicadas.

ESTUDIO ISOTÓPICO DEL FLUJO BILIAR

El tránsito de la bilis a través del árbol biliar es controlado por una serie de factores que incluyen: cantidad de bilis formada, estado del esfínter de Oddi, niveles séricos de colecistoquinina (CCK) y otras hormonas, y la actividad neural.

A partir de la introducción de los derivados del ácido imidodiacético (IDA) marcados con Tc99m a mediados de los 1970, podemos marcar y seguir la bilis a través del árbol biliar mediante la colescintigrafía. Para ello disponemos de dos radiofármacos: Tc99m-DISOFENIN y Tc99m-MEBROFENIN, ampliamente utilizados por mostrar una excelente visualización de la vesícula biliar, conductos císticos y colédoco, dentro de la primera hora postinyección del trazador⁽¹³⁾.

Los compuestos derivados del IDA son extraídos por los hepatocitos y excretados en la bilis, lo cual permite estudiar la función del hepatocito y el drenaje biliar.

INDICACIONES

- Evaluación de la permeabilidad del conducto cístico y del colédoco.
- Estudio de la función del hepatocito y evaluación del drenaje biliar.
- Evaluación del paciente tras las intervenciones hepáticas/biliares.
- No es un test para detectar colelitiasis ya que muchos pacientes con cálculos pueden tener una función hepatobiliar normal.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

- Radiofármaco: Tc99m-MEBROFENIN
- Dosis: 1- 4 mCi i.v. en niños.
- Contraindicaciones: ninguna

Se adquieren imágenes de abdomen en proyección anterior incluyendo hígado e intestino delgado. Realizamos un estudio dinámico en dos fases, obteniendo en la primera fase una imagen por segundo hasta completar 60 segundos y, en una segunda fase, se prolonga el estudio durante una hora. También podemos realizar imágenes estáticas adicionales, tardías, pre y postprandiales.

La preparación del paciente debe contemplar los siguientes pasos:

- Ayuno de 2-4 horas previas a la realización del estudio. El ayuno no debe prolongarse más allá de 24 - 48 h ya que puede dar lugar a falsos positivos por no visualizarse la vesícula, circunstancia que también puede ocurrir en el caso en que el paciente haya comido recientemente.
- Si el paciente está con nutrición parenteral ésta debe ser suspendida 4 h antes del estudio.
- Investigar si el paciente ha recibido morfina en las 4 h previas a la gammagrafía, ya que la morfina puede retrasar la visualización del intestino delgado debido a la constricción del esfínter de Oddi.

En los sujetos normales el trazador se distribuye homogéneamente en el hígado en los 1-5 minutos postinyección endovenosa, visualizándose vesícula, colédoco y tracto intestinal en la primera hora.

PATRONES GAMMAGRÁFICOS

1. Normal: la vesícula biliar se visualiza dentro de los 60 minutos tras la inyección del trazador. Establece la permeabilidad del conducto cístico y excluye la colecistitis aguda (Fig. 5).
2. Ausencia persistente de visualización de la vesícula biliar: la vesícula biliar no se visualiza aunque se adquieran imágenes tardías a las 4 h e incluso a las 24 h. Es el patrón característico de la colecistitis aguda. Aquí la colescintigrafía se muestra altamente sensible y específica. Pueden existir falsos positivos en el caso de colecistitis crónica, si el paciente no ha realizado ayuno o éste sea muy prolongado, en el caso de una enfermedad grave intercurrente, pancreatitis aguda, enfermedad hepática grave o nutrición parenteral.
3. Retraso en la visualización de la vesícula biliar. Se visualiza en imágenes tardías a partir de la primera e incluso a partir de las 4 horas, siendo un hallazgo característico de la colecistitis crónica. En estos casos la colescintigrafía tiene clara indicación en pacientes con signos y síntomas de cólico biliar y ecografía negativa para enfermedad calculosa, ya que puede documentar, disfunción vesicular, tanto por el retraso en la visualización, como por una falta permanente de visualización. También puede ser de gran utilidad el cálculo de la fracción de eyección de la vesícula biliar, de tal forma que una fracción de eyección normal excluye en principio la enfermedad biliar acalculosa crónica.

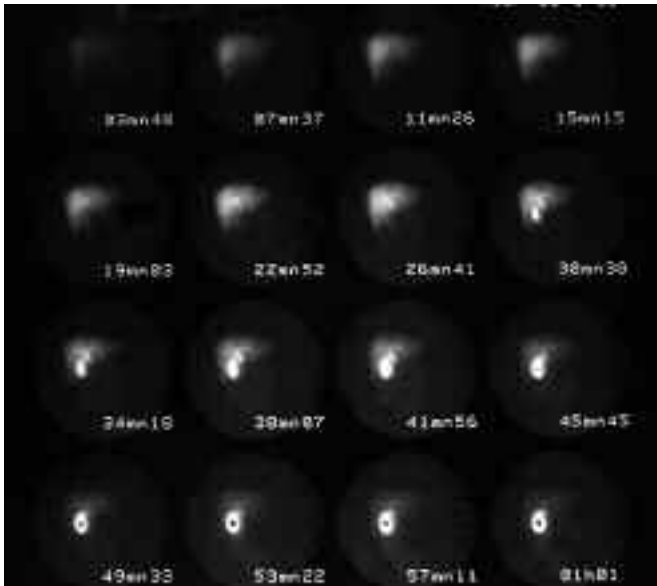


FIGURA 5. Estudio isotópico normal del flujo biliar con Tc99m-MEBROFENIN. Suma de imágenes cada 5 minutos durante una hora. Se visualizan los conductos hepáticos derecho, izquierdo y común en el minuto 22 y la vesícula biliar en el minuto 30.

4. Obstruivo: no se ven estructuras del tracto biliar dentro de la primera hora ni en las imágenes tardías a pesar de existir una buena captación hepática (Fig. 6). Indica obstrucción del conducto colédoco casi invariablemente.

APLICACIONES CLÍNICAS

En el caso de la fibrosis quística la gammagrafía de vías biliares se ha mostrado útil para el diagnóstico de ectasia de vías biliares en pacientes que aún no presentan alteraciones clínicas ni analíticas. Los hallazgos gammagrafícos pueden ser tanto normales como encontrarnos con vesícula biliar pequeña, coledocitis e incluso dilatación de la vesícula biliar debido a la obstrucción distal del conducto colédoco. En nuestro medio, el hallazgo común en todos los enfermos fue de ectasia leve acompañada de un enlentecimiento del vaciamiento vesicular.

El quiste del colédoco es una malformación congénita del sistema pancreático-biliar, presentando normalmente una dilatación del colédoco. En niños puede aparecer ictericia asintomática secundaria a la obstrucción. Aunque el diagnóstico es ecográfico, la colescintigrafía es útil para demostrar la relación del quiste y el sistema hepatobiliar y, además, determinar la existencia de enfermedad quística intrahepática, obstrucción parcial o ambas.

Si se sospecha atresia de vías biliares y se observa excreción intestinal del radiotrazador se puede excluir la atresia con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 82%: sin embargo, la falta de visualización intestinal del radiotrazador no es patognomónica de atresia ya que puede tratarse de enfermedades con colestasis en las cuales la excreción se encuentra retrasada, siendo necesario obtener imágenes tardías a las 4 horas e incluso a las 24 horas o bien puede tratarse de una enfermedad parenquimatosa grave, como es la



FIGURA 6. Estudio con Tc99m-Mebrofenin. Imagen tardía en la que no se observa ninguna estructura del árbol biliar, existiendo una buena captación hepática (patrón obstructivo).

hepatitis neonatal. En estos casos se debe realizar una valoración funcional del hígado comparando el *pool* cardíaco con la actividad hepática en los primeros 5 minutos. Normalmente la actividad cardíaca no debe ser evidente, aumentando a medida que aumenta la disfunción hepática pudiendo incluso establecer una graduación. Grado 0 = actividad cardíaca ausente; grado 1 = actividad inferior a la hepática; grado 2 = actividad cardíaca similar a la actividad en hígado y grado 3 = actividad cardíaca superior a la hepática.

Si se trata de un niño menor de 3 meses en el que no se observa excreción intestinal del trazador y la captación inicial sugiere disfunción hepática, el síndrome de hepatitis neonatal debe ser sospechado.

DIVERTÍCULO DE MECKEL

El divertículo de Meckel es un vestigio del conducto onfalomesentérico. Constituye una malformación congénita bastante común (0,3-3%), pero sólo produce síntomas en el 25-30% de los que lo portan. Tiene una morfología en fondo de saco, de tamaño variable (1 a 12 cm.), y nace del borde antemesentérico del íleon, habitualmente a unos 30-50 cm de la válvula ileocecal. En un porcentaje que oscila entre el 5 y 60% según series posee mucosa gástrica ectópica, lo que favorece el desarrollo de complicaciones, como la ulceración y el sangrado y la aparición de un cuadro clínico caracterizado por rectorragias y dolor abdominal. La presencia de mucosa gástrica en la mayor parte o totalidad de los divertículos sangrantes es el factor que hace posible su detección gammagrafía, ya que las células gástricas (células parietales o las células productoras de moco) concentran y segregan el ^{99m}Tc-pertecnetato administrado por vía intravenosa.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

- Ayuno en las 6 horas previas a la realización del estudio.

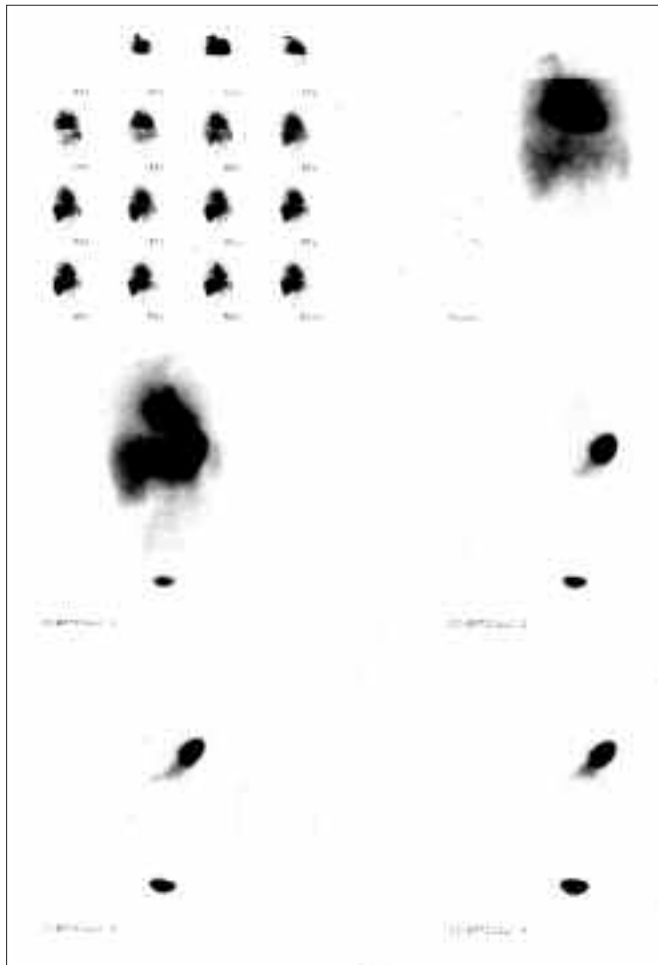


FIGURA 7. Presentación de imágenes seriadas en un estudio normal (negativo para la existencia de divertículo de Meckel).

- Evitar exploraciones (radiología con bario) o fármacos irritantes intestinales en los 2-3 días anteriores a la realización del estudio gammagráfico.
- No debe administrarse perclorato de forma previa al procedimiento⁽¹⁴⁾.
- Para aumentar la captación del isótopo administrado pueden utilizarse estímulos farmacológicos, como inhibidores de la secreción ácida administrados 48 horas antes de la exploración, o pentagastrina a dosis de 6 µg/kg por vía subcutánea media hora antes⁽¹⁾.

RADIOFÁRMACO Y DOSIS UTILIZADA

Se administran por vía intravenosa entre 30-100 microcurios por kilo de peso y nunca menos de 1 milicurio de ^{99m}Tc-pertecnetato.

PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Se coloca al paciente en decúbito supino, incluyendo en el campo de exploración desde el apéndice xifoides a pelvis, cuidando de no excluir la vejiga urinaria, adquiriendo imágenes seriadas de un segundo durante el primer minuto y de un minuto durante una hora, lo que implica una larga duración del estudio (un mínimo de unos 75-90 minutos),

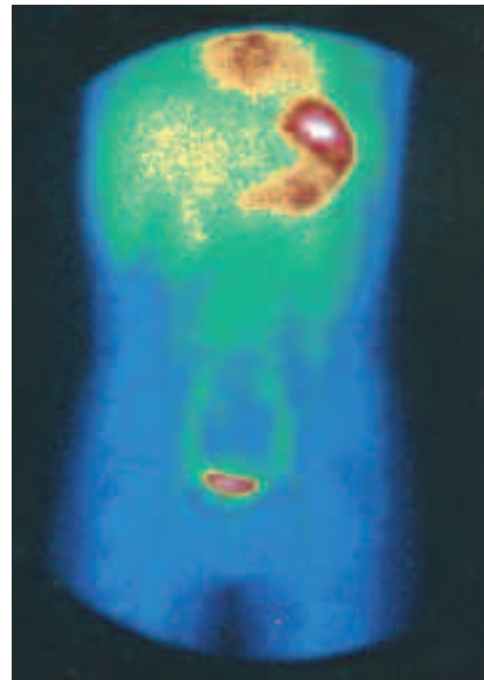


FIGURA 8. Imagen suma de los primeros quince minutos en un estudio normal.

ya que al final de este período se toman imágenes postmicciones de pelvis, en proyecciones anterior y a veces laterales y oblicuas (Fig. 7).

INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO

En el sujeto normal se aprecia captación inmediata en el área gástrica, con acumulación progresiva durante los primeros quince minutos (Fig. 8). Es frecuente que se observen en las primeras imágenes los grandes vasos abdominales, con intensidad decreciente conforme se reduce la actividad sanguínea. Más tarde puede observarse actividad en pelvis renales y, en ocasiones, de forma transitoria en el trayecto ureteral, seguida del relleno de la vejiga urinaria. Conforme progresa el estudio, parte del pertecnetato pasa de la pared a la luz gástrica y de ahí a la intestinal (Fig. 9). El divertículo de Meckel que contiene mucosa gástrica se manifiesta en la gammagrafía por la aparición de un área focal de hiperconcentración del radiotrazador con comportamiento temporal idéntico al de la captación en estómago y que persiste a lo largo de la exploración (Fig. 10). Es usual su localización anterior, a nivel periumbilical o en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pero puede tener una situación retro o perivesical lo que obliga a obtener imágenes postmicciones. Se han descrito falsos positivos por confusión con la actividad en pelvis renal (Fig. 11) generalmente en casos de obstrucción, en duplicaciones intestinales, intususcepción yeyunal, ectasia vascular sangrante de ciego y enfermedad de Crohn. La fijación en los procesos inflamatorios es, sin embargo, difusa y más lenta (Figs. 12 y 13). El procedimiento posee una alta eficacia diagnóstica cuando se realiza correctamente (sensibilidad 85% y especificidad, 95%).

En la tabla I se relacionan causas de falsos positivos y en la tabla II, causas de falsos negativos (Tabla III).



FIGURA 9. Imagen suma desde el minuto quince al treinta en un estudio normal.

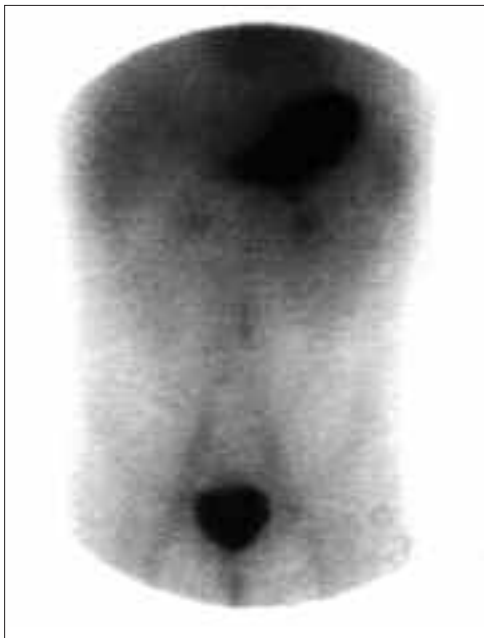


FIGURA 11. Se observan dos focos de captación debido a la actividad que se elimina por vía renal.

DETECCIÓN DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

Existen dos técnicas para la detección de sangrado gastrointestinal en pacientes con melenas y endoscopia superior negativa y, para que ambas sean efectivas, necesitan durante el tiempo de la exploración, de sangrado activo por tracto gastrointestinal⁽¹⁵⁾. En una de ellas, la menos utilizada, ya que se necesita sangrado activo y continuo de al menos 2-3 ml/min, el agente utilizado es ^{99m}Tc-sulfuro coloidal, de rápido aclaramiento y corto tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo. Tiene la ventaja de acortar el tiempo de exploración y el inconveniente ya mencionado de necesitar la presencia de sangrado activo abundante. La segunda téc-



FIGURA 10. Imágenes seriadas en las que se observa la existencia de divertículo de Meckel en fosa iliaca derecha.



FIGURAS 12 y 13. El depósito de gran tamaño y difuso en hemiabdomen izquierdo es debido a la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

nica y más utilizada es marcar con ^{99m}Tc-pertecnetato los eritrocitos del paciente. Esta técnica permite prolongar el estudio hasta 24 horas y puede detectar pérdidas hemáticas de hasta 0,1 ml/min, si bien se considera que clínicamente se precisan pérdidas 3-4 veces superiores para una detección fiable.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Es preferible que el paciente se encuentre en ayunas. La exploración en las 48 horas inmediatas a la administración de contrastes de bario puede conllevar artefactos por atenuación. En el caso de realizar la exploración con hematíes marcados, la presencia de un hematocrito bajo reduce la eficien-

TABLA I. Causas de falsos positivos según la frecuencia.**A. Comunes**

Actividad en tracto urinario

B. No comunesEsófago de Barrett
Pelvis extrarrenal
Hemangioma
Intususcepción
Actividad uterina**C. Raras**Apendicitis
Malformación arteriovenosa
Diverticulitis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Medicaciones que irritan el tracto gastrointestinal
Enteritis regional**TABLA III.** Causas de falsos positivos agrupados según patología.**1. Anomalías caracterizadas por hiperemia del intestino**Úlcera péptica
Intususcepción
Obstrucción
Enteritis regional**2. Masas vasculares**Malformaciones arteriovenosas
Hemangioma
Tumores vasculares**3. Anomalías del tracto urinario**Hidronefrosis
Riñón ectópico y riñón en herradura
Reflujo vesicoureteral
Divertículo vesical**4. Otras lesiones que contienen mucosa gástrica ectópica**Duplicación intestinal
Esófago de Barrett

cia del marcaje de los mismos, lo que da lugar a la presencia de tecnecio libre y la exploración se hace poco valorable.

RADIOFÁRMACO Y DOSIS UTILIZADA

Se utiliza Tc99m marcando los hematíes del paciente o sulfuro coloidal.

PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Fase dinámica inmediata: registro de imágenes cada 1-3 segundos hasta los 60 segundos.

Fase dinámica: secuencia de imágenes de 30-60 segundos por imagen durante una hora en proyección anterior. En función de los hallazgos de esta fase, puede finalizarse el estudio o adquirir imágenes estáticas hasta las dos, cuatro o veinticuatro horas.

TABLA II. Causas de falsos negativos según la frecuencia.**A. Comunes**Divertículo de Meckel que no contiene mucosa gástrica
Hipermotilidad intestinal**B. No comunes**

Pequeña cantidad de mucosa gástrica en el divertículo de Meckel

C. RarasNecrosis del divertículo de Meckel
Exploraciones previas con bario
Toma de medicamentos que bloquean la captación (por ejemplo: perclorato)**INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO**

En condiciones normales solamente se visualizan los vasos abdomino-pélvicos de grueso calibre y órganos de *pool* sanguíneo elevado (hígado, bazo); toda la actividad ligada a los hematíes debe estar confinada en éstas estructuras (Fig. 14). En las proyecciones más diferidas es común la aparición de cierto grado de actividad a nivel del sistema urinario (Fig. 15). La hemorragia, si se produce en un volumen suficiente para la detección y acontece durante el tiempo en que se efectúa la exploración, se manifiesta por la aparición de un foco de acumulación, producto de la extravasación del trazador (Fig. 16), que puede aumentar progresivamente de intensidad sin desplazamiento o, lo que es más frecuente, cambiar de localización por migración y desplazamiento intraluminal. A tener en cuenta que la migración también puede ser retrógrada y que la situación del foco en una proyección tardía puede no corresponder al punto inicial de extravasación.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EEI) es un grupo de trastornos crónicos idiopáticos que comprende la enfermedad de Crohn (E.C), la colitis ulcerosa (C.U.) y la colitis indeterminada⁽¹⁶⁾. La distinción entre EC y CU suele ser posible gracias a la combinación de la clínica y de los hallazgos radiográficos, endoscópicos e histopatológicos, pero no siempre es fácil. A pesar de todo, no se consigue establecer un diagnóstico definitivo en cerca de un 10% de los individuos con colitis crónica.

GAMMAGRAFÍA CON LEUCOCITOS MARCADOS

El marcaje de células con radionúclidos emisores gamma fue desarrollado en 1976 para detectar procesos infecciosos⁽¹⁷⁾. La ¹¹¹In Oxina fue el primer radiotrazador que se comercializó. En 1985 se introdujo el HMPAO (hexametilpropileno-amino-oxina) -^{99m}Tc, que es un compuesto lipofílico capaz de penetrar en las células sanguíneas, quedando atrapado en el interior de éstas al volverse hidrofílico. Ofrece buenas imágenes con dosimetrías bajas, lo que permite su utilización en pediatría.



FIGURA 14. Imagen precoz de un estudio realizado con hematíes marcados para localizar punto de sangrado intestinal.

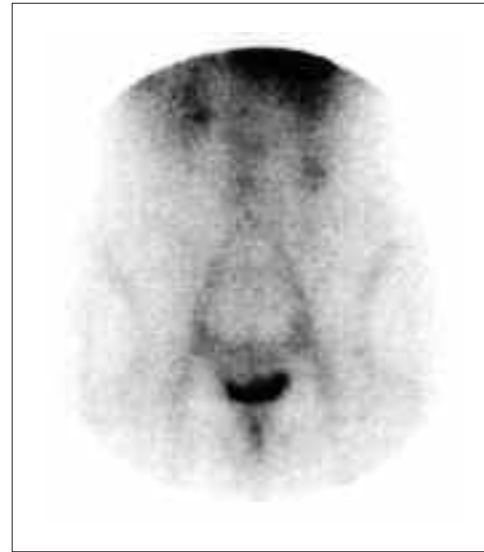


FIGURA 15. Imagen tardía de un estudio realizado con hematíes marcados. Es normal que se observe actividad en pelvis renales.



FIGURA 16. Imágenes realizadas a las 2 y 24 horas que nos muestran la presencia de sangrado intestinal.

Su eliminación biliar y urinaria provoca una captación fisiológica intestinal del HMPAO- ^{99m}Tc que permite cuantificar la actividad de la EII⁽¹⁸⁾.

En la actualidad se están desarrollando otros trazadores como son: IgG policlonal marcada con ^{111}In o con ^{99m}Tc , anticuerpos antigranulocitos- ^{99m}Tc y los péptidos quimiotácticos ^{99m}Tc .

El HMPAO- ^{99m}Tc , de forma relativamente selectiva, se une a los granulocitos cuando es incubado con una población de leucocitos mixta⁽¹⁹⁾, siendo suficiente para su marcaje separar los leucocitos del resto de las células sanguíneas.

Técnica de marcaje celular

Se trata de una técnica de laboratorio que debe realizarse en condiciones de asepsia. Tiene una duración aproximadamente de 2 horas (Tabla IV). La dosis de ^{99m}Tc utilizada va a depender de la edad y el peso del niño.

- Dosimetría media: la dosis efectiva equivalente es de 3mSv, mientras que en un enema de bario es de 8,5 y en un tránsito digestivo es de 6 mSv.

TABLA IV. Procedimiento del marcaje de leucocitos.

Preparación

- Ayunas de 6 horas

Marcaje de leucocitos

- Extraer 20-40 ml de sangre en jeringa con ACD
- Añadir HESPAN y sedimentar durante 60 minutos
- Extraer plasma rico en leucocitos y centrifugar. Reservar el plasma pobre en células
- Aislar el botón leucocitario
- Preparar HMPAO- ^{99m}Tc y añadir al botón, mezclando suavemente, e incubar
- Añadir plasma pobre en células y centrifugar
- Aislar el botón leucocitario y resuspender con plasma pobre en células
- Calcular rendimiento de marcaje
- Reinyectar los leucocitos marcados con HMPAO- ^{99m}Tc al enfermo

Protocolo de exploración

Se obtienen imágenes precoces (15 minutos) y tardías de abdomen (120 minutos, y/o a las 3 o 4 horas de la reinyección) con el enfermo en decúbito supino. Utilizamos otras proyecciones en caso de dificultad para localizar los depósitos de leucocitos, tales como la proyección caudal de pelvis (separa vejiga de ampolla rectal) y laterales de abdomen.

Interpretación del estudio

Normal

Se observa captación fisiológica en: la médula ósea de intensidad débil, en el hígado con mayor intensidad y en el bazo, que será máxima. Se podrán visualizar riñones, la vejiga urinaria y la vesícula biliar. No deberán apreciarse depósitos del trazador en el intestino hasta transcurridas de 2-3 horas.

TABLA V. Interpretación de las imágenes.

Localización	Intensidad
<ul style="list-style-type: none"> • I. Delgado • Ileon terminal • Ciego • C. ascendente • C Transverso • C.Descendente • Sigma • Recto 	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 0: Ausencia de actividad en intestino • Grado I: Actividad inflamatoria leve. La intensidad es menor que médula ósea (cresta iliaca o vértebra) • Grado II: Actividad inflamatoria moderada. La intensidad es mayor que en médula ósea y menor que hígado • Grado III: Actividad inflamatoria intensa. La intensidad es igual o mayor que hígado.

IMÁGENES PATOLÓGICAS

Se considera una imagen patológica cuando se observa actividad en algún lugar del intestino. Para describir la **localización** de estas alteraciones se divide el intestino de 5 a 8 segmentos (Tabla V). No siempre es posible identificar el o los segmentos afectados, sobre todo cuando se trata de la EC.

En cuanto a la **intensidad** de la captación, se valora de una manera semicuantitativa, en la que tomamos como referencia los depósitos de leucocitos fisiológicos (Tabla V) (Fig. 17).

La correlación entre la histología y la gammagrafía, en general, es mejor en la CU que en la EC. Los factores que pueden contribuir son: la distribución segmentaria y parcheada, así como, la localización submucosa y el predominio de granulocitos de las lesiones inflamatorias de la EC.

INDICACIONES

Test inicial para el diagnóstico de la enfermedad

Los síntomas de la EII pueden no ser específicos y hay muchos síndromes gastrointestinales crónicos que los pueden simular, retrasando a menudo el diagnóstico⁽¹⁷⁾.

La radiología convencional administra una alta dosis de radiación al paciente y no es demasiado resolutiva en muchos casos. El diagnóstico se basa sobre todo en el estudio endoscópico y anatomopatológico, y actualmente se cuenta con la posibilidad de usar la capsuloendoscopia en niños mayores de tres años. No obstante, la valoración de la extensión no siempre es posible y en tales casos el estudio gammagráfico aporta algunas ventajas.

Es una técnica útil para el seguimiento de la enfermedad⁽²⁰⁾.

La gammagrafía con leucocitos marcados es útil como test de despistaje⁽²¹⁾. La sensibilidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal está entre el 85 y 100% y la especificidad, entre el 97-100%. Martín Charrón⁽²²⁾ describe una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 92%.

En la tabla VI se muestran sus ventajas y limitaciones.



FIGURA 17. Gammagrafía abdominal con leucocitos autólogos marcados con HMPAO-99mTc, en la que se visualiza intensa actividad (grado III) a nivel del ciego, colon transverso, colon descendente, recto y sigma. EII con intensa actividad inflamatoria en dichas localizaciones.

En el tabla VII se muestra el lugar que ocuparía la gammagrafía con leucocitos-HMPAO ante la sospecha de EII:

Valoración de la gravedad de la enfermedad

La prueba ideal debería ser simple, objetiva y reproducible, a fin de poder evaluar los resultados de los tratamientos.

La colonoscopia con múltiples biopsias es el método más exacto, pero no el más sensible para valorar la gravedad de la enfermedad inflamatoria. Los leucocitos pueden ayudar a localizar los lugares más óptimos para realizar las biopsias, evitándose el error de muestreo en la EC.

La gammagrafía con leucocitos HMPAO-99mTC nos muestra la extensión y, de forma aproximada, la actividad inflamatoria (Fig. 18). La valoración de esta actividad se realiza de una forma semicuantitativa, pero es válida para la práctica clínica diaria.

Los resultados obtenidos tienen buena correlación con los índices clínicos, la radiología y la colonoscopia, con una sensibilidad del 90%, especificidad del 97%, y un valor predictivo positivo del 97, y negativo del 93%

La gammagrafía con leucocitos -HMPAO-99mTc no es de primera elección para realizar el diagnóstico de la EII, pero es útil para valorar la extensión y grado de actividad de ésta en las siguientes ocasiones⁽²³⁾:

TABLA VI. Ventajas y limitaciones.**Ventajas**

- Dosimetrías bajas
- Buena aceptación
- No preparación
- No sedación
- Barata
- Valora todo el intestino
- No está contraindicada en enfermos graves y cuadros agudos

Limitaciones*Falsos negativos*

- Inflamación leve o moderada, sobre todo en íleon terminal.

Falsos positivos

- Colitis infecciosa
- Carcinoma, linfomas
- Hematomas, vasculitis, isquemia
- Enteritis por radiación, apendicitis subclínicas
- Dificultad de interpretación en hemorragias digestivas activas.
- No define detalles anatómicos: fibrosis, estenosis, dilataciones preestenóticas y fistulas

- Cuando sea necesario la estimación exacta de la actividad y extensión de la enfermedad porque tengan implicaciones terapéuticas
- Resultados discordantes entre las distintas pruebas, en niños con endoscopia negativa y sospecha de enfermedad.

Alternativa a la endoscopia⁽²⁴⁾

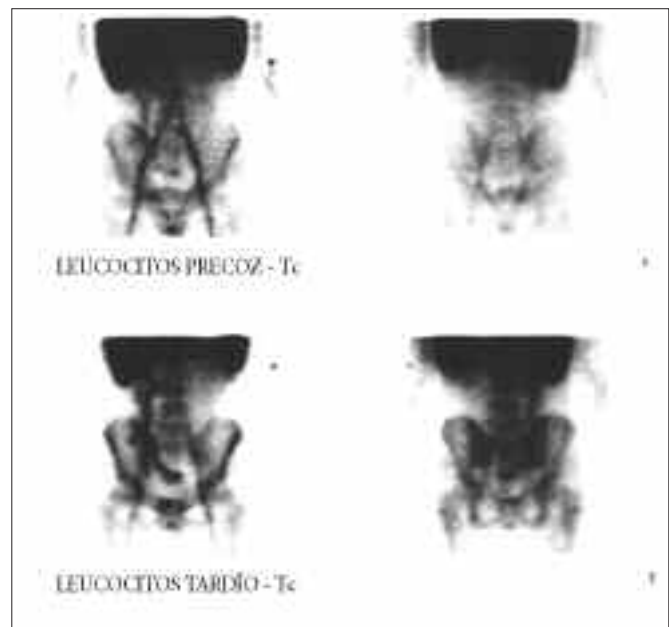
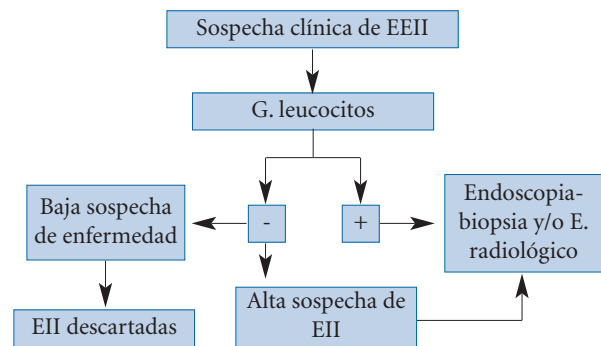
- La gammagrafía con leucocitos está indicada en niños muy enfermos y con cuadros agudos (megacolon tóxico) en los que está contraindicada la endoscopia..
- En aquellas ocasiones que puede ser complicado o hay dificultades técnicas para obtener la endoscopia. y/o estudios radiológicos: estenosis, espasmos, riesgo de sangrado, dificultad de progresión del endoscopio. La dificultad de conseguir una colonoscopia e ileoscopia en la E.C es de un 20-40%
- En las proctosigmoiditis ulcerativas para valorar la extensión proximal de la enfermedad.

Identificación de remisiones, recidivas y monitorización del tratamiento

La gammagrafía con leucocitos ofrece un mapa en tiempo real de la distribución y la intensidad de la enfermedad en el momento de realizarse la prueba a diferencia de la radiología, en la que no se pueden diferenciar lesiones antiguas de actuales y la colonoscopia que no es apropiada para repetirla de forma rutinaria^(24,25).

Podemos decir que está indicada para:

- Monitorizar la actividad inflamatoria una vez instaurado el tratamiento o con vistas a modificarlo.
- Identificar segmentos intestinales afectados para su resección en la EC.

TABLA VII. Lugar que ocupa el diagnóstico de despistaje la gammagrafía.**FIGURA 18.** Gammagrafía abdominal con leucocitos marcados con 99mTc-HMPAO. Intensa actividad inflamatoria en intestino delgado, íleon terminal y ciego. E. de Crohn.

- Valorar el componente inflamatorio de las estenosis.
- Detectar las recurrencias postoperatorias en la zona intervenida en la EC.
- Detectar recurrencias cuando el enfermo está sintomático y los marcadores bioquímicos son negativos o cuando es asintomático y los marcadores están elevados.

Limitaciones

- No muestra detalles anatómicos (estenosis, fistulas, dilataciones pre-estenóticas).
- Se ha publicado una disminución de la sensibilidad bajo tratamiento con dosis elevadas de corticoides y con antibióticos, que pudieran deberse a una disminución de la quimiotaxis leucocitaria.

- Falsos positivos: en anastomosis recientes y en hemorragia digestiva. Activas.

Diagnóstico diferencial entre E. de Crohn y colitis Ulcerosa

Los hallazgos gammagráficos pueden diferenciar las dos enfermedades, ya que reflejan la distribución anatómica de la inflamación, pero puede confundirlas cuando la actividad inflamatoria es mínima.

BIBLIOGRAFÍA

- Balsa MA, Garcerant M. Medicina Nuclear en Pediatría. www.apccontinuada.com. 2009; 7(3): 165-172.
- Piepsz A, Hahn K, Roca I, Cioferta G, Toth G, Gordon I et al. Pediatric Task Group European Association Nuclear Medicine Members. A radiopharmaceuticals scheduler imaging in paediatrics. Eur J Nucl Med. 1990; 17: 127-12.
- Rodríguez de Quesada B. Gastroenterología pediátrica. Rev Esp Med Nucl. 1987; 6(sup 3): 45-50.
- González-Fernández F, Argüelles-Martín F, Rodríguez de Quesada B, González-Hachero J, Valls A et al. Gastroesophageal scintigraphy: a useful screening test for gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987; 8(2): 217-219.
- Casson D, Williams HJ. Radionuclide diagnosis. En: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. th edition. Hamilton, Ontario 2004. BC Decker Inc.
- Klein HA. Improving esophageal scintigraphy JNM. 1991; 32: 1371-1374.
- Taillefer R, Beauchps G. Radionuclide esophagogram Clin. Nucl. Med. 1984; 9: 465-483.
- Avila E. Alteraciones de la motilidad digestiva en Pediatría. En: Carrió I, González P (ed). Medicina Nuclear. Aplicaciones clínicas. Barcelona Masson. 2003. p. 275-279.
- Gainey M. Radionuclide Diagnosis. En: Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins (ed) Pediatric Gastrointestinal Disease. 3rd ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 1655-1675.
- Heyman S. Gastric emptying in children. J Nucl Med. 1998; 39: 865-869.
- Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML, y col. Intestinal transit of solid and liquids components of a meal in health. Gastroenterology. 1984; 87: 1255-63.
- L. Datz FL. Gamuts in Nuclear Medicine. 3rd de. Saint Louis 1995. Mosby.
- Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen E. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore, 1988 William & Wilkins. 1988; 631:662-22.
- Datz FL, Christian PE, Hutson WR et al. Physiological and Pharmacological interventions in radionuclide imaging of the tubular gastrointestinal tract. Semin Nucl Med. 1991; 21:140-152.
- Mullan BP. Detection of gastrointestinal bleeding. En: O'Connor MK, ed. The Mayo Clinic Manual of Nuclear Medicine. New York: Churchill Livingstone; 1996. p.329-336.
- Charron M. Inflammatory bowel disease in pediatric patients. Q. J. Nucl Med. 1997; 41(4): 309-20.
- Peters AM. The utility of 99mTc -HMPAO-leucocytes for imaging of infection. Sem Nucl Med. 1994; 24: 92-109.
- Choleman RE, Datz FL. Detection of Inflammatory Disease Using Radiolabeled cells. En: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJ, Gottschalk A, editors. Diagnostic nuclear medicine, 3ª ed. Baltimore: Lippincot, Williams & Wilkins; 1996. p. 1509-1524.
- Verdú Rico J, Juste Ruiz M, Jover R, Muñoz Acosta J, Muñoz J et al. La gammagrafía con leucocitos marcados con 99m Tc HMPAO en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. An Pediatr (Barc). 2006; 64: 457-63.
- Martín-Comín J, Alvarado N, Fedchteyn de Eskenazi s, Valle MP. Estudio de la motilidad digestiva. Absorción y pérdidas proteicas. Enfermedad inflamatoria intestinal. Test del aliento. En: Carrió I, González P, (eds). Medicina Nuclear. Aplicaciones Clínicas. Barcelona: Masson; 2003. p.239-247.
- Shah D LE, Cosgrove J, Rees IS, Jenkins HR. The Technetium White Cell Scan as an Initial Imaging Investigation for Evaluating Suspected Childhood Inflammatory Bowel Disease. J. Pediatr Gastroenterol. 1997; 25: 524-8.
- Charron M, Di Lorenzo, C, Kocoshis, S. Are 99m Tc Leukocyte Scintigraphy and SBFT Studies Useful in Children Suspected of Having Inflammatory Bowel Disease? Am J Gastroenterol. 2000; 95: 1208-12.
- Jewell FM, Davies A, Sandhu B, Duncan A., Grier D: Technetium -99m HMPAO labeled leucocytes in the detection and monitoring of inflammatory bowel disease in children. Br J Radiol. 1996; 69: 508-514.
- Charron M, Del Rosario FJ, Kocoshis S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Assesment with Scintigraphy with 99mTc White Blood Cells. Radiology. 1999; 212: 507-13.
- Alberini JL, Freneau E, Hadji et cols. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32(3): 278-86.

Manometría ano-rectal. Indicaciones y metodología

M. López-Alonso, J.L. Vinuesa Salgueiro, I. Tuduri, J.A. Cabo

INTRODUCCIÓN

La manometría anorrectal (MR) es un método diagnóstico, fundamental y universalmente reconocido de los trastornos funcionales del intestino distal, especialmente de la enfermedad de Hirschsprung (EH)^(1,2).

Se basa en el estudio del registro de los cambios de presión en el canal anal. Cuando el complejo muscular se relaja para permitir la defecación, la presión en el canal anal cae prácticamente a cero y en el otro extremo cuando queremos voluntariamente cerrar el canal para evitar la salida de heces o aire, la presión alcanza su máxima altura. Constantemente y mediante la acción mantenida de la musculatura lisa representada por el esfínter anal interno en el canal anal siempre existe una elevación significativa respecto a la presión rectal. Para medir estos cambios de presión utilizamos unas sondas de distintas formas y materiales.

Los mecanismos de la defecación y de la continencia están en el canal anal y las estructuras fundamentales son una doble envoltura muscular en forma de embudo de músculos voluntarios por fuera (el puborectalis y el esfínter anal externo), y de musculatura lisa el esfínter anal interno por dentro.

Los trastornos que provocan una obstrucción funcional distal son en su mayoría ocasionados por alteraciones de la inervación intrínseca del intestino que alcanzan su parte distal; nos referimos a la EH, displasia neuronal colónica (DNC), hipoganglionismos, etc. En todos ellos suele haber una ausencia o alteración del reflejo rectoesfinteriano (RIA). En el otro extremo, la salida involuntaria de heces puede deberse a deficiencias de los músculos del canal como vemos en muchas de las anomalías anorrectales congénitas corregidas quirúrgicamente. Es en estos casos cuando hablamos de incontinencia o bien puede deberse a la pérdida del canal anal por almacenamiento progresivo de heces que, actuando como un ariete, terminan abriendo y borrando el complejo esfinteriano comenzando el manchado continuo y maloliente; en estos casos hablamos de encopresis.

Para ambos problemas un método diagnóstico ineludible es la manometría anorrectal: en las alteraciones de la inervación intrínseca lo fundamental es demostrar la presencia o ausencia del reflejo rectoesfinteriano y las características de este reflejo. Para la incontinencia y la encopresis, la longitud y presión del canal anal, sensación rectal, cierre voluntario, maniobra de expulsión, etc., son los parámetros más interesantes encaminados a valorar fundamentalmente el mecanismo voluntario de cierre y expulsión^(2,3).

La aplicación de la manometría anorrectal en pediatría se inició en la década de los 1970 y uno de los pioneros fue *H H Nixon* en el *Hospital for Sick Children (Great Ormond Street, London)*. Empezó a utilizarse para demostrar la presencia de reflejo rectoesfinteriano ausente en la EH^(4,5).

En ese momento nosotros sólo disponíamos como métodos diagnósticos para los trastornos de motilidad distal: del enema opaco y la biopsia formal en quirófano mediante una esfinteromiectomía parcial. Los pacientes se eternizaban en las consultas y en las plantas de hospitalización porque el diagnóstico era realmente difícil y éste se realizaba generalmente en niños mayores. La esfinteromiectomía no estaba exenta de complicaciones, siendo la más importante la posibilidad de afectar la continencia del paciente. En 1974 iniciamos nuestra experiencia con la manometría anorrectal, con las sondas y el método aprendido con *H H Nixon*⁽⁶⁾.

SISTEMAS

Necesitamos una sonda con unos sensores adecuados para registrar los cambios de presión y un balón en el extremo para distender el recto y desencadenar el reflejo rectoesfinteriano.

La misión del recto no es la de almacenar heces. Periódicamente, mediante los movimientos peristálticos del colon llegan heces al recto. Éste se distiende y si la distensión es suficiente desencadena, a través de la inervación intrínseca del intestino, la relajación del esfínter interno, músculo involuntario que representa la parte distal engrosada de la musculatura circular del intestino. Así se prepara el canal anal para desalojar el contenido fecal, que alcanza el recto. Esta distensión provoca una sensación rectal molesta que nos apremia a evacuar el contenido mediante contracción voluntaria de la prensa abdominal y diafragma. El recto tiene la propiedad de adaptarse hasta cierto grado a esta distensión. A pesar de la sensación de ganas de defecar, si nosotros voluntariamente no realizamos la defecación por el motivo que sea, esta sensación de ganas de defecar cesa hasta que otra cantidad de heces alcanza el recto y vuelve a repetirse la secuencia.

El balón situado en el extremo de la sonda sirve para provocar el reflejo de relajación, para evaluar y medir la sensación rectal y para chequear la maniobra de expulsión, y debe alojarse en el recto.

Alejados del balón varios cm, dependiendo de la edad del niño, situamos dos o más cámaras de presión o varios agu-

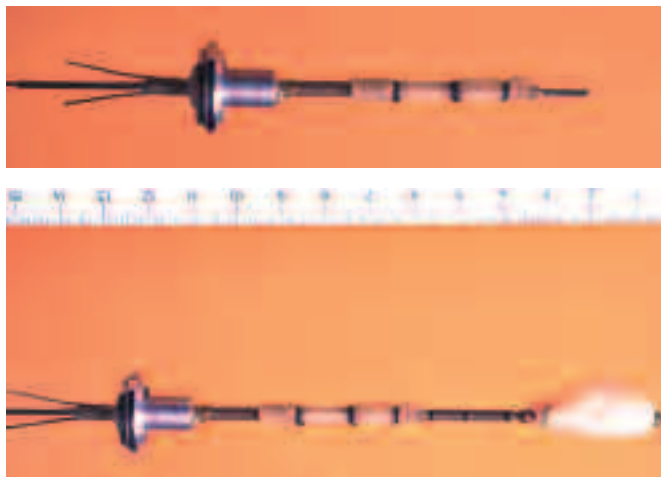


FIGURA 1. Minicámaras de la sonda de manometría.

jeros en los sistemas de perfusión abiertos para medir los cambios de presión en el canal anal y, fundamentalmente, el reflejo rectoesfinteriano.

Esta sonda debe ir conectada a transductores de presión que transforman la presión en una señal eléctrica, la cual a continuación es amplificada, filtrada y digitalizada, siendo almacenada en una cinta de vídeo o un CD y se envía a un inscriptor y simultáneamente a un ordenador donde un programa de monitorización permite visualizar los valores de presión medidos e incluso realizar medidas en tiempo real, a la vez que presenta la opción de realizar un análisis una vez el estudio haya acabado, para poder realizar un informe de diagnóstico.

Tenemos muchísimas posibilidades y las unidades de motilidad pediátrica son muy escasas. Esto supone un problema ya que con multitud de sistemas y pocas unidades de motilidad difícilmente encontramos dos donde se utilicen los mismos métodos. No se pueden comparar resultados ya que los diversos sistemas utilizados no son idénticos, las sondas distintas, etc., de tal forma que los valores registrados no pueden generalizarse y sólo son útiles para sistemas de medida y registro totalmente idénticos.

Sondas

De minicámaras

Éste es un sistema cerrado⁽⁵⁻⁷⁾, generalmente tienen dos pequeñas cámaras para registrar el área de influencia del esfínter interno y la del esfínter externo y un balón en el extre-

mo para distender el recto. La transmisión de los cambios de presión ocurrida en las cámaras al transductor de presión puede hacerse a través de aire o agua pero en ambos casos se trata de un sistema cerrado (Fig. 1).

Agujeros laterales

La sonda tiene varios canales y un balón de distensión en el extremo⁽⁸⁾. A cierta distancia del balón cada canal tiene una abertura circular por donde perfunde agua, existen varios canales y la disposición de los agujeros es radial estando separados una distancia determinada dependiendo de la edad del paciente. Éste es un sistema abierto. Mediante una bomba de baja complianza se perfunde agua a un flujo muy bajo, suficiente para transmitir los cambios de presión y no desencadenar el reflejo de defecación. Generalmente en niños utilizamos la perfusión de 0,05 mL/m. Existen diferentes tipos de sondas y distintos tamaños, no es la misma sonda para un neonato cuyo canal anal mide 15 mm que la de un preescolar que puede medir el doble; en la primera los agujeros de perfusión no pueden estar separados más de 5 mm y en la segunda pueden estar separados 10 mm para que tres agujeros de registro queden situados dentro del canal anal (Fig. 2).

Existen sondas comercializadas y unidades de estudios de motilidad que fabrican sus propias sondas⁶⁻¹¹. Estas últimas tienen el inconveniente de que sus resultados no pueden compararse con los obtenidos con unidades y sondas diferentes.

Microtransductores

Los transductores de presión están situados en la misma sonda. Tienen la ventaja de que eliminan la transmisión de los dos sistemas precedentes y el inconveniente de que son mucho más caros y requieren una cierta distancia entre los sensores. Hay mucha menos experiencia y disponibilidad de este sistema que de los dos anteriores.

Transductores

Permiten registrar los cambios de presión que se dan a lo largo del canal anal mediante una conversión de presión a señal eléctrica permitiendo, los más habituales, un registro en un rango de presión de -10 a 300 mm/Hg (Fig. 3).

Amplificadores

Existe una etapa de amplificación y filtrado que permite adecuar la señal para ser estudiada mediante el osciloscopio. Además, una vez la señal es acondicionada eléctricamen-

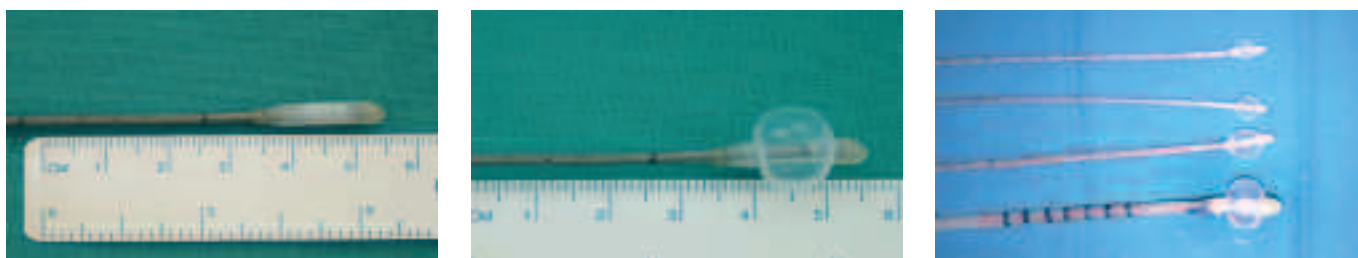


FIGURA 2. Sonda de manometría de 4 canales con tres agujeros laterales para toma de presiones.

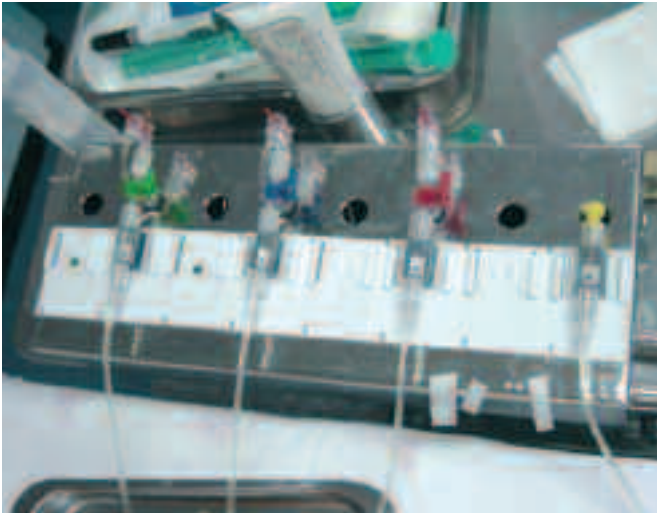


FIGURA 3. Transductores de presión.



FIGURA 5. Tarjeta de adquisición de datos externa.

te, se introduce en una tarjeta de adquisición de datos externa la cual se comunica con un PC a través del puerto serie RS232 para enviarle la señal digitalizada (Fig. 4).

Convertidor analógico digital

El convertidor digitaliza la señal para poder ser grabada en un vídeo y representadas en papel continuo a través de un inscriptor (Fig. 4).

PC

En el PC un programa se encarga de gestionar la comunicación con el microprocesador que gobierna la tarjeta de adquisición de datos (Fig. 5) para recibir los datos digitalizados de las señales y representarlo por pantalla. El programa a su vez incorpora módulos de cálculo de parámetros característicos *online* y *offline*. Este sistema es totalmente abierto y barato. Precisa la colaboración de un experto en señales que pueda diseñarlo, programar los distintos módulos de los que se compone la aplicación, etc. Es ideal para realizar trabajos de investigación ya que nos permite realizar toda clase de mediciones, adaptarlo a nuestras necesidades e incorporarle los distintos elementos tanto de medición como de programa que vamos conociendo.



FIGURA 4. Columna para el registro de presiones. De abajo arriba y derecha a izquierda: etapa de amplificado y filtrado de las señales provenientes de los transductores de presión (A); osciloscopio para la visualización de las señales analógicas provenientes de los transductores (B); convertidor analógico-digital de 16 bits, convierte a digital las señales de presión (C); vídeo (D) e inscriptor (E).

En el mercado existen diferentes equipos para realizar manometrías rectales, esofágicas, *biofeedback*, etc.

Estos equipos son cerrados aunque permiten ciertas personalizaciones de algunos parámetros pero no permiten medir otras señales que las predeterminadas en sus programas ni modificarlas si a lo largo de los estudios introducimos nuevos parámetros a estudiar. Tienen otra particularidad: que son mucho más caros.

PREPARACIÓN

El canal anal debe estar limpio, sin retención fecal. Varios días antes del estudio recomendamos enemas de limpieza diarios. Inicialmente, si existe una retención fecal grande, utilizamos enemas de dihidrogenofosfato de sodio. Una vez solucionada la retención fecal suele ser suficiente un enema de suero fisiológico diario hasta el día anterior al estudio. En neonatos y lactantes nunca empleamos el hidrogenofosfato, sino siempre suero fisiológico. La sonda no debe ser rígida que pueda dañar el intestino, aconsejamos utilizar una sonda maleable semejante a las utilizadas para el sondaje vesical. Durante el enema de limpieza debemos introducir cantidades prudentes de suero teniendo en cuenta la edad del paciente; si introducimos demasiada agua sin vaciarla podemos forzar la válvula ileocecal y contaminar el ileon terminal ocasionando un daño añadido no pretendido.

La complicación de los enemas de limpieza, sobre todo en neonatos, es la perforación intestinal; esto nunca ocurrirá si utilizamos sondas maleables de goma y nunca sondas rígidas.

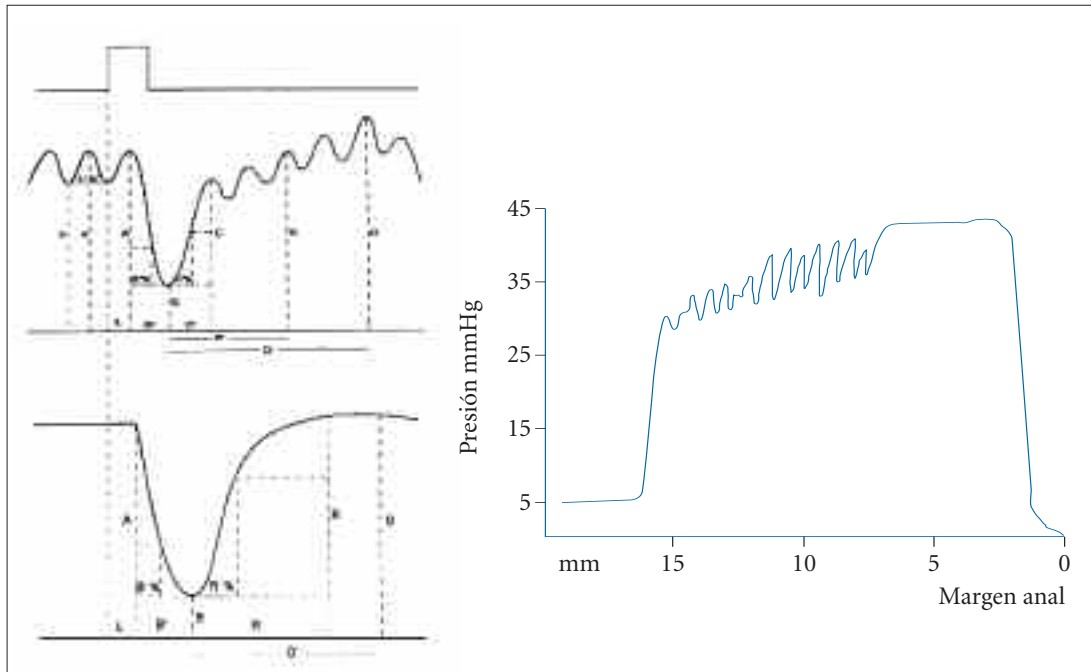


FIGURA 6. Representación esquemática del tono y la actividad rítmica del canal anal. Zona de fluctuaciones (ZF) proximal y zona lisa distal (ZL).

SEDACIÓN

Generalmente los niños mayores que podrían colaborar explicándoles cómo se realiza el registro, que no es doloroso, etc., tienen un mal recuerdo de múltiples exploraciones, enemas, deposiciones dolorosas, etc., y no quieren prestarse voluntariamente a ningún tipo de exploración anal. Igual respuesta obtenemos de los niños pequeños que no pueden entender lo que vamos a hacer y es imposible que colaboren. Por este motivo generalmente utilizamos siempre sedación⁽³⁾; en neonatos y lactantes solemos utilizar *midazolán* nasal a 0,2 mg/kg. En niños mayores utilizamos hidrato de cloral a 75 mg/kg oral. El niño ingresa y viene en ayunas. En neonatos y lactantes pequeños es suficiente una ayuna de 3 horas y la última toma que realizan es a las 07:00 del día del estudio; en los niños mayores la cena es la última comida. Monitorizamos al niño mediante un pulsioxímetro, lo sedamos y, una vez obtenidas las condiciones de reposo adecuadas (el tiempo que tardan en dormirse con el hidrato de cloral es más variable y lento que con el *midazolán*), iniciamos el registro.

PARÁMETROS MANOMÉTRICOS

Iniciamos el registro midiendo la longitud y la presión del canal anal; para ello utilizamos una sonda sin balón con 3 agujeros para medir la presión a la misma altura en una circunferencia en posición radial. Realizamos varias retiradas estacionarias, es decir, cm a cm. A continuación hacemos varias retiradas seguidas para obtener la presión al inicio, la presión máxima y la presión al final del canal anal. Tenemos la longitud y la presión media y máxima del canal anal. El canal anal tiene dos zonas muy bien definidas, una proximal con fluctuaciones anorrectales que son ondas de polarización y despolarización de la fibra muscular lisa y que hemos llamado “zona de fluctuaciones anorrectales” (ZF),

que corresponden al área de influencia del esfínter interno anal y una zona distal sin ondas que hemos llamado “Zona lisa” (ZL) y que corresponde al área de influencia del esfínter externo⁽⁸⁾ (Fig. 6).

A continuación introducimos la sonda con balón y esperamos unos minutos. Iniciamos el registro con el estudio del reflejo rectoesfíneriano distendiendo el balón con aire empezando con volúmenes pequeños para obtener el “umbral del reflejo”; aumentamos poco a poco el volumen de inflado del balón hasta que alcanzamos “el volumen crítico” cuando ya se provoca una contracción voluntaria e intentos de expulsión de la sonda y una onda de relajación mantenida. Con un volumen intermedio realizamos suficientes estímulos para obtener la presencia o ausencia de reflejo en 4 estímulos seguidos tanto en la zona proximal del canal, zona de fluctuaciones, como en la parte distal o zona lisa (Fig. 7).

Medimos la “latencia” de la onda refleja, que es el tiempo transcurrido desde el inicio de la distensión rectal hasta que se desencadena la onda de relajación refleja. Mediante la latencia hemos demostrado que la onda refleja no es una onda propagada desde el inicio del canal anal en dirección distal, sino que obedece a un mecanismo reflejo y que, dependiendo del momento de la onda de polarización, puede desencadenarse antes en la parte distal que en la parte proximal.

Comparamos la onda de relajación refleja con las ondas de fluctuación midiendo la presión al inicio de la onda, en el punto de caída máxima y la duración en ambas para objetivar la naturaleza de la onda refleja y si la relajación es completa o incompleta (Fig. 8).

Esto es lo fundamental para aquellos pacientes con estreñimiento en que nos interesa confirmar o descartar la enfermedad de Hirschsprung⁽¹⁻³⁾.

Cuando no existe reflejo (Fig. 9) realizamos a continuación del registro manométrico una biopsia rectal por suc-

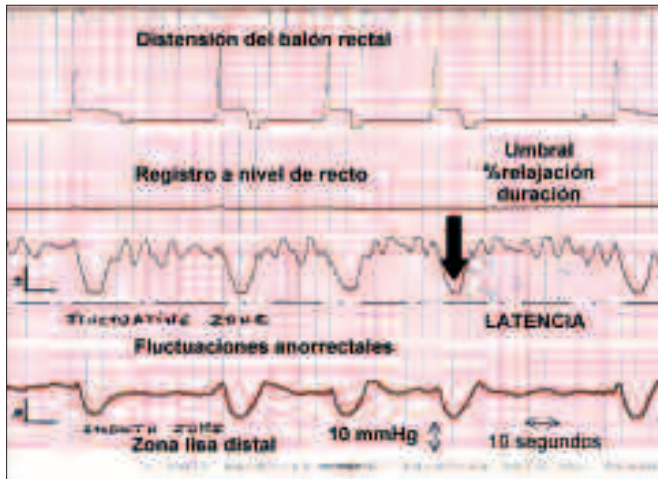


FIGURA 7. Registro demostrativo de presencia de reflejo rectoesfinteriano.

ción generalmente a 3, 5 y 7 cm del margen anal dependiendo de la edad del paciente.

En los pacientes con problemas de encopresis o incontinencia, además del reflejo medimos otros parámetros; generalmente son niños mayores a los que no hace falta sedar y que colaboran con el estudio.

Inicialmente medimos la “sensación rectal” introduciendo volúmenes crecientes de aire en el balón rectal y preguntándole al niño cuándo lo siente y anotando como sensación rectal el volumen de balón con la menor distensión que el niño siente.

Durante el proceso de “cierre voluntario” le pedimos al niño que cierre el canal anal y lo mantenga cerrado todo el tiempo que le sea posible. El paciente está viendo en el osciloscopio las variaciones de la presión a lo largo del canal anal mediante el registro de los 3 agujeros de perfusión y observa cómo al cerrar el canal anal asciende la presión del canal y se mantiene hasta que deja de hacer fuerza. Una vez que el niño aprende, le decimos que suba el valor de la presión lo más alto posible y lo mantenga también todo el tiempo que pueda. Realizamos este ejercicio varias veces teniendo en cuenta que demasiadas repeticiones cansan al niño y damos como valor de cierre voluntario la media de la presión en cada canal en mm de mercurio (mmHg) y la media de la duración en segundos.

Finalmente realizamos “la maniobra de expulsión” inflando el balón rectal y explicando al niño que haga la maniobra contraria, es decir, hacer fuerza para defecar relajando el canal anal y contrayendo la prensa abdominal. En muchas ocasiones observamos que esta maniobra es deficiente y que el niño en realidad, no sólo no relaja el canal anal, sino que lo contrae, siendo incapaz de expulsar la sonda.

AUSENCIA DE REFLEJO EN LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

La enfermedad de Hirschsprung se caracteriza desde el punto de vista clínico por un cuadro de obstrucción intestinal funcional distal. Suele debutar con retraso de la prime-

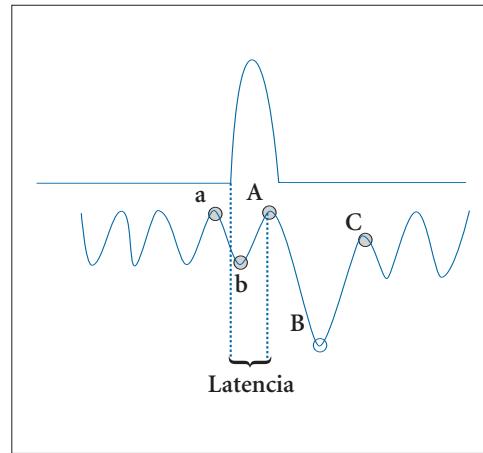


FIGURA 8. Parámetros descriptivos de la onda. La latencia se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo y el inicio de la onda reflejo (A-C). La onda de fluctuación es a-A.

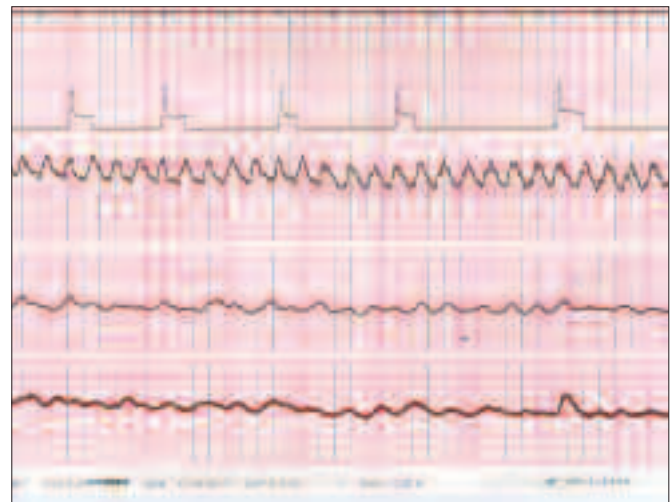


FIGURA 9. Enfermedad de Hirschsprung. Ausencia de reflejo.

ra deposición de meconio mayor de 24 horas y un cuadro de ausencia de deposiciones, distensión abdominal y vómitos en el periodo neonatal⁽¹²⁾.

Los métodos diagnósticos son el enema opaco, la manometría anorrectal y la biopsia rectal por succión³. Es muy importante el diagnóstico precoz porque la incidencia de la más grave complicación de esta enfermedad con elevada morbi-mortalidad, la enterocolitis, aumenta proporcionalmente al retraso del diagnóstico⁽¹³⁾.

Los tres métodos plantean problemas en el periodo neonatal. Generalmente la zona estrecha, el embudo que forma la zona de transición y la parte proximal dilatada, no están bien desarrollados por lo que el enema opaco no suele ser demostrativo. La biopsia rectal por succión en el periodo neonatal no está exenta de complicaciones importantes¹⁴ como la perforación y además en muchos casos el diagnóstico es dudoso.

La manometría anorrectal en el periodo neonatal es el método de elección. Es un método escasamente invasivo, puede realizarse dentro de la incubadora y se basa en la demostración de ausencia de reflejo rectoesfinteriano^(8,12,15,16) (Fig. 10).



FIGURA 10. Realización de la manometría dentro de la incubadora.

No necesita preparación previa del canal anal, se realiza con sedación mediante *midazolam IV* si tiene perfusión endovenosa o nasal si no la tiene.

Se utiliza una sonda especial fabricada por nosotros a partir de catéteres ureterales⁸, tiene 4 canales: 1 para distender el balón y 3 para toma de presiones separadas por 5 mm, estando el proximal a 20 mm del balón rectal en posición radial (Fig. 11). Obtenidas las condiciones de reposo introducimos la sonda, quedando el agujero distal en recto e iniciamos una retirada estacionaria para obtener la longitud y presión del canal anal. A continuación situamos los 3 agujeros de toma de presión en el canal anal e iniciamos la distensión del balón con 1 cc³ de aire que vamos aumentando progresivamente hasta 3 cc³.

Si no demostramos la presencia de reflejo con el diagnóstico de obstrucción intestinal distal funcional (OIFD), iniciamos tratamiento con enemas de suero fisiológico diarios.

Periódicamente, una vez a la semana, repetimos el estudio y, si al final del periodo neonatal seguimos sin demostrar la presencia de reflejo, realizamos 2 ó 3 tomas de biopsia rectal por succión a 2, 4 y 6 cm del margen anal.

Entre 10-15 días después de realizar la biopsia, si en ésta se demuestra hiperplasia intensa y ausencia de células ganglionares, realizamos la intervención.

La intervención consiste en eliminar el segmento agangliónico y realizar una anastomosis coloanal con el intestino bien inervado. En este momento lo realizamos en todos los casos en que la longitud del segmento agangliónico está limitada al rectosigmoides a través del recto sin necesidad de realizar laparotomía. Dos o tres días después de la intervención inician la alimentación oral y más o menos entre 7-10 días son alta hospitalaria.

A todos los recién nacidos con retraso de la primera deposición de meconio mayor de 24 horas o con un cuadro de OIFD recomendamos realizar una manometría anorrectal lo más precozmente posible^(15,16).

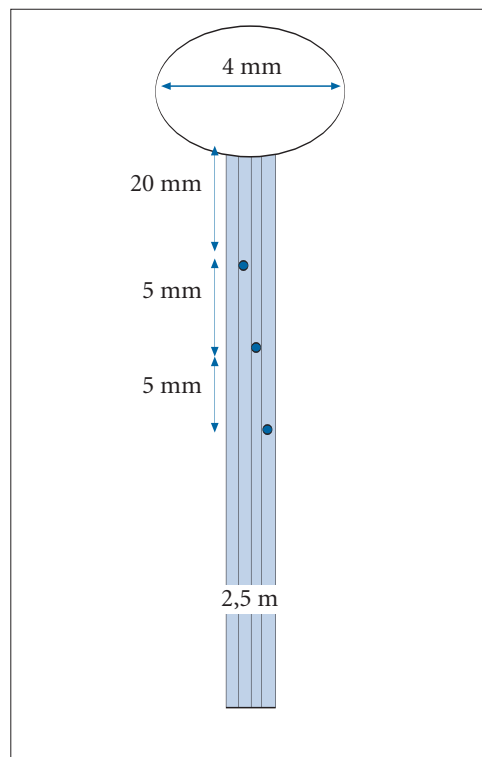


FIGURA 11. Esquema de la sonda de 4 canales con un balón de distensión en el extremo y 3 agujeros de toma de presión separados 5 mm.

Con este algoritmo diagnóstico-tratamiento hemos eliminado casi la totalidad de incidencia de enterocolitis disminuyendo la morbi-mortalidad neonatal de la EH.

En los casos más frecuentes de EH en que el segmento agangliónico está limitado al rectosigmoides los pacientes pueden estar curados a los 45 días de vida con el diagnóstico y tratamiento adecuados y una sola intervención.

Hemos visto a pacientes con uno o varios registros manométricos iniciales en los que no se demuestra la presencia de reflejo y que aparece posteriormente.

No existe un retraso en la aparición de reflejo relacionada con la edad de vida, peso de recién nacido o semanas de gestación. Nosotros hemos demostrado que en recién nacidos menores de 12 días de vida, peso inferior a 2.500 g y semanas de gestación inferior a 38 en todos, se demuestra la presencia de reflejo⁽⁸⁾ (Tablas I y II).

No sabemos la causa que ha provocado un retraso en la aparición del reflejo⁽¹²⁾. Esto ha supuesto un retraso en la edad del diagnóstico. No podemos decir que en los neonatos la ausencia de reflejo es diagnóstico de EH con unas sensibilidad y especificidad del 100%. Por este motivo realizamos registros semanales hasta el final del periodo neonatal cuando realizamos además la biopsia rectal por succión y confirmamos el diagnóstico. Sin la existencia de estos casos en que la demostración del reflejo se retrasa podríamos haber tenido el diagnóstico de EH en la primera semana de vida y no precisar la biopsia rectal.

En estos momentos la gran mayoría de pacientes con EH en nuestro medio se diagnostican en el periodo neonatal. En el lactante y preescolar el diagnóstico es mucho más fácil. Generalmente sólo se necesita un registro manométrico y la biopsia rectal^(1,17,18).

TABLA I. Parámetros morfológicos en 31 neonatos⁽⁸⁾.

Parámetros	Rango	Media ± SD
Edad de gestación (sem)	30 - 38	25,38 ± 2,37
Edad de vida (d)	1 - 7	4,51 ± 2,12
Peso (g)	1.650 - 2.560	2,066 ± 176
Perímetro craneal (cm)	26 - 35	31,29 ± 1,50
Perímetro torácico (cm)	26 - 30	28,06 ± 0,95
Longitud (cm)	40 - 50	44,87 ± 2,52

TABLA III. Demostración del reflejo⁽¹⁹⁾.

	Reflejo No	Reflejo Sí	Total
EH	340	6	346
Sin EH	62	1.795	1.857
Total	402	1.801	2.203

En los pocos casos que llegan a la adolescencia el diagnóstico manométrico es más complicado. Éstos, debido a la obstrucción crónica, desarrollan un megarrectosigma con gran retención fecal. La preparación previa a la realización de la manometría es más compleja. En principio puede precisar una extracción manual de fecalomas durante varios días. Una vez eliminado el tapón hay que administrar enemas de limpieza diarios hasta que, mediante la palpación abdominal, comprobemos que no hay retención fecal. No es conveniente abusar de las exploraciones rectales, que son molestas y dolorosas en pacientes que arrastran este problema durante muchos años y suelen estar muy sensibilizados respecto a la región rectoanal. Cuando realizamos el registro solemos encontrar un canal anal con presión muy baja, ausencia o disminución de fluctuaciones anorrectales y sensación rectal muy disminuida precisan balones muy grandes para distender el recto y poder sentirlo. En estas condiciones, si no podemos demostrar la presencia de reflejo, nos cabe siempre la duda, si realmente no hay reflejo o la ausencia está enmascarada por las condiciones de dilatación rectal y pérdida de presión en el canal anal. La biopsia rectal presenta en estos casos ciertas dificultades; con mucha frecuencia las tomas tienen escasa submucosa y es difícil para el anatomopatólogo realizar el diagnóstico de EH.

Hemos valorado nuestra experiencia en la aplicación de la manometría anorrectal para el diagnóstico de la EH mediante los índices estadísticos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo^(1,17-20) (Tablas III y IV).

Es el método de elección y aplicado conjuntamente con la biopsia rectal por succión asegura el diagnóstico correcto de la EH en el 100% de los casos desde el recién nacido hasta el adulto. No tiene ninguna complicación y requiere una inversión en material no excesiva. Requiere un personal especializado en la realización de la técnica.

Esto debe ser valorado por los gestores y decidir cuántas unidades de motilidad deben existir de acuerdo con la población, área geográfica, etc.

TABLA II. Parámetros manométricos en 31 neonatos⁽⁸⁾.

Parámetros	Rango	Media ± SD
Longitud canal anal (cm)	1,25 - 2,00	1,50 ± 0,17
Presión ZF (mmHg)	17,55 - 60,80	38,65 ± 1,47
Presión ZL (mmHg)	21,33 - 67,33	41,24 ± 12,40
Onda fluctuación (%)	12,2 - 34,2	20,1 ± 4,5
Onda refleja (%)	65,3 - 82,4	70,1 ± 5,2

TABLA IV. Índices de fiabilidad diagnóstica de la manometría anorrectal⁽¹⁹⁾.

Sensibilidad	340/346	0,982	98%
Especificidad	1.795/1.857	0,966	97%
Valor P positivo	340/402	0,845	85%
Valor P negativo	1.795/1.801	0,996	99%
Prevalencia	346/2.203	0,157	16%
Falsos (+)	1 - 0,966	0,034	3,4%
Falsos (-)	1 - 0,982	0,018	1,8%

MANOMETRÍA ANORRECTAL EN LA INCONTINENCIA

En las malformaciones anorrectales altas el paciente presenta incontinencia en un porcentaje que puede alcanzar el 50%. En las anomalías altas no existe esfínter interno o es muy deficiente. El esfínter externo existe pero suele estar poco desarrollado y en el descenso las fibras parasaguales pueden dañarse.

La manometría anorrectal nos sirve para valorar las condiciones basales del canal anal. La longitud del canal anal manométrico es corta y en muchos no existe gradiente de presión anorrectal por lo cual definir la longitud de éste es a veces complicada. La presión basal en toda la longitud del canal está muy disminuida o no existe diferencia respecto al recto. La sensación rectal puede ser normal. El cierre voluntario está disminuido.

En estos pacientes podemos intentar mejorar el grado de continencia mediante *Biofeedback*. Consiste en enseñar al niño los mecanismos de la continencia; en el osciloscopio o pantalla del ordenador el niño comprueba el efecto que sobre los puntos de presión colocados en el canal anal tiene el cierre voluntario del mismo. Una vez que el niño aprende a cerrar el canal anal, realiza estos ejercicios tres veces al día durante 10-15 minutos. Periódicamente, una vez a la semana, comprobamos si se modifica la presión y la musculatura del canal anal se hipertrofia con el ejercicio mejorando tanto las condiciones basales como el cierre voluntario del canal. Si después de varias sesiones no observamos ninguna mejoría, no conviene prolongar las sesiones ya que el niño a pesar de realizar un esfuerzo considerable, no progresa y, por tanto, se frustra aún más; en ese caso hemos de recurrir a otras medidas para mantener limpio al paciente. Debemos tener en cuenta en estos casos que, si no existe musculatura adecuada o tanto la involuntaria como la voluntaria son muy deficientes, difícilmente vamos a conseguir algo positivo.

MANOMETRÍA EN LA ENCOPIRESIS POR RETENCIÓN FECAL

En el 95% de los casos de encopresis la causa es la retención fecal. En estos pacientes desaparece el canal anal borrado por la retención de heces en el recto.

Encontramos un canal anal corto con poca presión. La sensación rectal está muy disminuida, existe reflejo rectoesfinteriano, el cierre voluntario puede ser normal o estar disminuido y la maniobra de expulsión puede hacerla correctamente o, por el contrario, puede cerrar paradójicamente el canal anal aumentando la presión durante la maniobra de expulsión. Lo que ocurre en este caso es que la experiencia repetida de muchas deposiciones dolorosas han enseñado al niño a evitarlas, cerrando el canal anal y empujando las heces hacia arriba con lo que consigue diferir la deposición tanto como le es posible para evitar el dolor cuando las heces son duras y voluminosas. Una y otra vez realizando esta maniobra le lleva a invertir el mecanismo y, de esta forma, en vez de relajar el canal anal, lo contrae impidiendo la defecación.

Todos estos datos los podemos obtener con el registro manométrico. Con la demostración del reflejo descartamos la EH. Las condiciones basales del canal anal, la sensación rectal y el cierre voluntario nos pueden dar una idea de cuál es el estado del recto y del canal anal después de la dilatación crónica realizada por la retención fecal.

El *biofeedback* sólo está indicado en aquellos casos en que existe cierre paradójico del canal anal durante la maniobra defecatoria. Consiste en explicar la maniobra al niño y realizarla tantas veces y sesiones como sean necesarias para que, cuando contraiga la prensa abdominal y el diafragma para expulsar la sonda, no eleve la presión en el canal anal.

Los demás pacientes en que esta maniobra sea correcta no precisan ningún tipo de *biofeedback* y, en cuanto solucionemos la retención fecal, dejarán de mancharse.

CONCLUSIÓN

La manometría anorrectal es un método diagnóstico muy útil para el diagnóstico del estreñimiento la obstrucción funcional distal, la obstrucción funcional transitoria del recién nacido, la enfermedad de Hirschsprung, la incontinencia y la encopresis. Es un método asequible y escasamente invasivo sin complicaciones, solamente requiere sedación en la mayoría de los pacientes.

Existen muchos métodos diferentes útiles pero que hacen imposible comparar resultados si el método utilizado no es exactamente igual.

Precisa dedicación y personal especializado, lo que lo convierte en una exploración cara. Los índices de fiabilidad diagnóstica son muy elevados. En el periodo neonatal la ausencia de reflejo no es, en el 100% de los pacientes, diagnóstico de EH. La ausencia de reflejo puede ser transitoria. Esto nos obliga a repetir el registro y realizar conjuntamente la biopsia al final del periodo neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Morais MB, Sdepanian VL, Tahan S, Goshima S, Soares AC, Motta ME, et al. [Effectiveness of anorectal manometry using the balloon method to identify the inhibitory recto-anal reflex for

- diagnosis of Hirschsprung's disease]. Rev Assoc Med Bras. 2005; 51(6): 313-7.
- Kozutski T, Bohosiewicz J, Kudela G, Owczarek K. [Diagnostics and treatment of chronic constipation in children—the experience of the department of paediatric surgery.] Wiad Lek. 2004; 57(3-4): 193-6.
- De Lorign F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. J Pediatr 2005; 146(6): 787-92.
- Callaghan RP, Nixon HH. Megarectum: physiological observations. Arch dis child. 1964; 39: 153-7.
- Lawson JO, Nixon HH. Anal canal pressures in the diagnosis of Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 1967; 2(6): 544-52.
- Ito Y, Donahoe PK, Hendren WH. Maturation of the rectoanal response in premature and perinatal infants. J Pediatr Surg. 1977; 12(3): 477-82.
- Boston VE, Scott JE. Anorectal Manometry as a diagnostic method in the neonatal period. J Pediatr Surg. 1976; 11(1): 9-16.
- López-Alonso M, Ribas J. Technical improvement for anorectal manometry in newborns. J Pediatr Surg. 1991; 26(10): 1215-8.
- Bowes KL, Kling S. Anorectal manometry in premature infants. J Pediatr Surg 1979; 14(5): 533-5.
- Tamate S, Shiokawa C, Yamada C, Takeuchi S, Nakahira M, Kadowaki H. Manometric diagnosis of Hirschsprung's disease in the neonatal period. J Pediatr Surg. 1984; 19(3): 285-8.
- Benninga MA, Omari TI, Haslam RR, Barnett CP, Dent J, Davidson GP. Characterization of anorectal pressure and the anorectal inhibitory reflex in healthy preterm and term infants. J Pediatr 2001; 139(2): 233-7.
- De Lorign F, Voskuil WP, Omari TI, Kok JH, Taminiau JA, Benninga MA. Assessment of the rectoanal inhibitory reflex in preterm infants with delayed meconium passage. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(4): 434-7.
- Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, Sieber WK. Hirschsprung's disease—a survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics—. J Pediatr Surg. 1979; 14(5): 588-97.
- Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Watanabe T, et al. Anorectal sleeve micromanometry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns. J Pediatr Surg 2007; 42(12): 2075-9.
- De Lorign F, Omari TI, Kok JH, Taminiau JA, Benninga MA. Maturation of the rectoanal inhibitory reflex in very premature infants. J Pediatr. 2003; 143(5): 630-3.
- Benninga MA, Omari TI, Haslam RR, Barnett CP, Dent J, Davidson GP. Characterization of anorectal pressure and the anorectal inhibitory reflex in healthy preterm and term infants. J Pediatr. 2001; 139(2): 233-7.
- Emir H, Akman M, Sarimurat N, Kilic N, Erdogan E, Soylet Y. Anorectal manometry during the neonatal period: its specificity in the diagnosis of Hirschsprung's disease. Eur J Pediatr Surg. 1999; 9(2): 101-3.
- Gil Vernet JM, Casasa JM, Lloret J, Marhuenda C, Broto J, Boix OJ. (Anorectal manometry in Hirschsprung disease.) Cir Pediatr. 1992; 5(3): 135-40.
- López AM, Hernández Org, Ribas SJ. [Reliability index of anorectal manometry for the diagnosis of Hirschsprung disease]. Cir Pediatr. 2005; 18(1): 13-6.
- Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry. Am J Gastroenterol. 2007; 102(4): 850-5.

Manometría esofágica

M. Rodríguez Téllez, F. Argüelles Arias, C. Castro Márquez

La manometría esofágica es sin duda, una técnica fundamental para el estudio de la función contráctil del esófago y el diagnóstico de procesos que causan una alteración en su motilidad normal⁽¹⁾. Se trata de una técnica de cierta complejidad técnica y aplicación clínica relativamente reciente, que básicamente detecta las variaciones presivas en el interior de la luz esofágica en varios niveles de forma simultánea⁽²⁾. Para comprender los datos que una manometría puede aportar es importante conocer algunos aspectos fisiológicos de la motilidad esofágica, así como aspectos técnicos y metodológicos de los sistemas habitualmente empleados. De esta forma se pueden comprender las aplicaciones clínicas de los estudios manométricos, que se describen en la segunda parte del capítulo.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE INTERÉS EN MANOMETRÍA ESOFÁGICA

El esófago es un órgano tubular, cuya función primordial es la de transportar el bolo alimenticio desde la orofaringe hasta el estómago, evitando a su vez el reflujo del contenido gástrico hasta la faringe. Su longitud en el adulto es variable, oscilando de 20 a 25 centímetros. En el niño varía con la edad y ello dificulta la obtención de patrones de normalidad⁽³⁾. Se localiza a nivel del mediastino posterior y está limitado en sus dos extremos por el esfínter esofágico superior (que lo separa de la faringe) y el esfínter esofágico inferior (que lo separa del estómago). Por tanto, funcionalmente podemos dividir el esófago en tres tramos claramente diferenciados, cada uno con un comportamiento manométrico distinto y peculiar: esfínter esofágico superior (EES), cuerpo esofágico y esfínter esofágico inferior (EEI)⁽⁴⁾. A nivel de los esfínteres es importante considerar su tono, tiempo y calidad de relajación, así como su respuesta a estímulos externos. En cuanto al cuerpo esofágico lo relevante es constatar la presencia, propagación e intensidad de la peristalsis, así como la duración o velocidad de las ondas registradas⁽⁵⁾ y la presencia de ondas no peristálticas.

Esfínter esofágico superior (EES)

El esfínter esofágico superior constituye el extremo proximal del esófago. Está constituido por músculo estriado, fundamentalmente por fibras del músculo cricofaríngeo, aunque también lo forma en parte fibras de la porción cau-

dal del músculo constrictor inferior de la faringe, acompañadas también de fibras estriadas circulares que ascienden de la porción adyacente del cuerpo esofágico superior. Constituye una zona de alta presión que impide el paso del aire al esófago con la inspiración y además actúa como parte de un complejo anatómico-funcional que protege a la faringe y vías aéreas superiores del reflujo de material esofagogástrico. El EES mantiene una contracción tónica, demostrada manométricamente por una zona de alta presión de 2 a 4,5 centímetros aproximadamente (longitud manométrica).

El músculo cricofaríngeo, es pues, su principal componente. Ese músculo se inserta bilateralmente en los márgenes laterales-inferiores de la lámina cricoidea, de manera que la zona de máxima presión intraluminal del esfínter (de aproximadamente 1 centímetro de longitud) se encuentra precisamente en esta localización. Cerrado tiene forma de hendidura, con un límite anterior a nivel de la lámina del cartílago cricoides y otro posterolateral formado por el propio músculo cricofaríngeo, adherido en forma de "C" (en sentido transversal). El hecho de que el músculo cricofaríngeo se inserte únicamente en el cartílago cricoides, y que presente una fijación laxa a través de una lámina de tejido fibroso en la parte posterior hace que larínge y esfínter esofágico superior se muevan al unísono.

La presión intraluminal del esfínter es asimétrica debido a la forma en hendidura descrita anteriormente, presentado más presión anteroposterior que lateral. Esta asimetría desaparece tras una laringuectomía. Podemos considerar dos componentes dentro de la presión intraluminal que mantiene cerrado el esfínter esofágico superior: un componente activo, formado por la contracción del músculo cricofaríngeo y otro pasivo, formado por la elasticidad de los tejidos y al que podemos atribuir unos 10 mmHg. La presión activa de reposo está generada por descargas constantes de potenciales de acción motores que se anulan por la inhibición neural en el curso de la deglución, produciéndose entonces la relajación.

La medida de la presión del esfínter esofágico superior es de tal forma dependiente de factores metodológicos, que no existen valores de consenso, siendo prácticamente imposible definir un rango normal de presión. A pesar de esto se admite que la presión basal del esfínter oscila entre 80 a 120 mmHg en el plano anteroposterior y de 30 a 50 mmHg en el plano lateral.

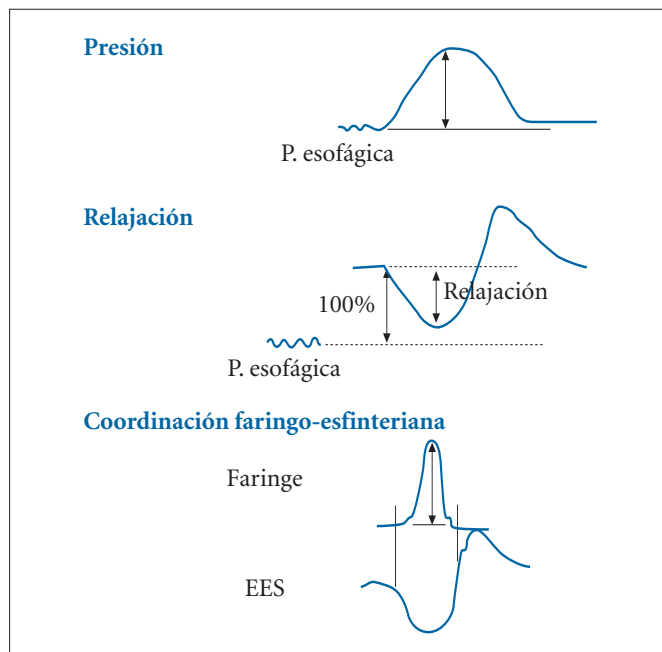


FIGURA 1. Esfínter esofágico superior. Fuente: Técnicas para el estudio de la actividad motora digestiva. Grupo Español de Motilidad Digestiva.

La presión basal del esfínter se puede aumentar en ciertas circunstancias como la distensión del cuerpo esofágico con balón, el estrés emocional y la inspiración. Es controvertido el papel del reflujo ácido sobre el tono del esfínter, aunque parece que la acidificación esofágica no influye en su tono. Por otro lado disminuyen la presión del esfínter (provocando incluso una relajación completa): el sueño, la distensión esofágica por eructos o por insuflación de aire, así como la anestesia. Sin embargo es la deglución el principal factor modificador de la presión del esfínter esofágico superior, induciendo una relajación del mismo (Fig. 1). Esta relajación ocurre durante la elevación laríngea asociada a la deglución y precede a la apertura en 0,1 segundos. El diámetro y la duración de la apertura aumentan con el aumento de volumen deglutido.

Cuerpo esofágico

El cuerpo esofágico presenta una longitud variable, entre 20-25 cm, extendiéndose desde el borde inferior del EES al borde superior del EEI. La zona de cambio entre el músculo estriado de la faringe y el músculo liso esofágico recibe el nombre de “zona de transición”. Consta de tres capas: mucosa, submucosa y muscular, careciendo de serosa. A su vez la muscular está formada por dos capas, una interna formada por fibras dispuestas circularmente y otra externa, formada por fibras dispuestas longitudinalmente. Dispone a la vez de fibras musculares lisas y estriadas, pero en proporción variable: la parte proximal presenta sobre todo fibras estriadas, el tercio medio fibras estriadas, pero mezcladas con fibras lisas, de tal forma que las fibras lisas aumentan a medida que se desciende de nivel. El tercio distal presenta exclusivamen-

te fibras musculares lisas. En la pared esofágica existen dos plexos nerviosos: el plexo submucoso de Meissner (entre la submucosa y capa muscular circular) y el plexo mientérico de Auerbach, que se sitúa entre las dos capas musculares y que constituye el punto intermedio de relevo entre el nervio vago y la musculatura lisa⁽⁶⁾.

Existen dos tipos de neuronas eefectoras entre el plexo mientérico: neuronas excitadoras, que median la contracción de la musculatura longitudinal vía receptores colinérgicos y neuronas inhibitorias, que afectan sobre todo a la musculatura circular vía noadrenérgica, no colinérgica. Ambos tipos de neuronas se encuentra en esófago distal y esfínter esofágico inferior. Parece que el óxido nítrico es el principal neurotransmisor no adrenérgico, no colinérgico, en lugar del VIP como se pensaba antes, aunque los dos podrían actuar como mediadores de la relajación del esfínter esofágico inferior. En la capa circular existen dos tipos de respuesta: una mediada por la acetilcolina que aparece ante una estimulación de baja frecuencia, propagándose distalmente a una velocidad más lenta, denominada respuesta en *on*, y otra respuesta, denominada en *off*, que es de transmisión más rápida y que está provocada por la despolarización muscular no mediada por acetilcolina.

Por otro lado, la inervación extrínseca del cuerpo esofágico se realiza vía nervio vago. Las fibras que inervan la musculatura estriada parten del núcleo ambiguo, mientras que las fibras que inervan la musculatura lisa parten del núcleo dorsal del vago. La inervación sensorial varía según el segmento considerado: el esófago cervical depende del laríngeo superior, mientras que el resto del esófago depende del recurrente laríngeo, salvo en la parte más distal, en la que la información sensorial viaja a través de ramas del vago. Estas aferencias vagales se estimulan estrechamente con la distensión esofágica.

La **peristalsis primaria** se inicia con la deglución, comenzando de forma instantánea a la contracción faríngea, atravesando el EES y propagándose posteriormente por el cuerpo esofágico a una velocidad de 2-4 cm/seg (Fig. 2). La amplitud, duración y velocidad de propagación de la onda peristáltica primaria aumenta al descender de segmento esofágico. Además la amplitud de la onda peristáltica se modifica con la consistencia del bolo alimenticio, de manera que es menor con degluciones secas, algo mayor con líquidas y máxima con alimentos sólidos. La **peristalsis secundaria** es idéntica a la anterior, pero no se desencadena por la deglución, pudiendo comenzar en cualquier punto en respuesta a la distensión por aire, líquido o balón esofágico.

Otro aspecto a considerar es la **inhibición deglutoria**, de manera que una segunda deglución iniciada mientras la primera onda estaba progresando inhibe la contracción iniciada por la primera deglución, la cual entra en “periodo refractario”. Cuando se realizan degluciones repetidas en intervalos cortos el esófago permanece inhibido con el esfínter esofágico inferior relajado, ocurriendo entonces la peristalsis primaria tras la última deglución. Esta inhibición persiste más tiempo cuanto más distal sea el segmento de esófago considerado, facilitando la contracción esofágica peristáltica.

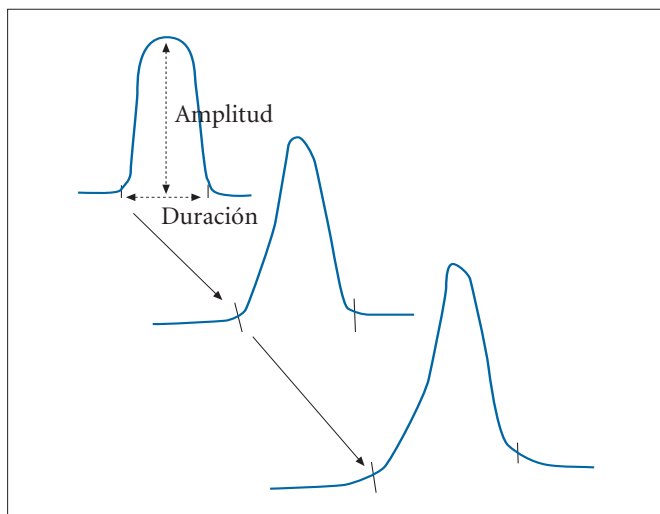


FIGURA 2. Cuerpo esofágico, onda peristáltica. Fuente: Técnicas para el estudio de la actividad motora digestiva. Grupo Español de Motilidad Digestiva.

En situación basal, el cuerpo esofágico se encuentra en reposo, no presentando actividad contráctil alguna. La llegada del bolo al esófago genera una onda de peristalsis que “exprime” literalmente el contenido del esófago por el segmento por el que va circulando, de proximal a distal. Las fibras circulares justo por encima del bolo se contraen, mientras que las situadas por debajo se relajan, facilitando así la propulsión del contenido esofágico. Simultáneamente la musculatura longitudinal produce un acortamiento transitorio del esófago de 2-2,5 cm al principio de la peristalsis. La eficacia del vaciamiento es dependiente de la amplitud de la peristalsis, empeorando progresivamente con amplitudes por debajo de 40 mmHg. Recientemente, la impedanciometría multicanal ha sido utilizada para evaluar la eficacia del vaciamiento esofágico. El análisis de los datos de manometría/ impedanciometría combinada mostró que un límite de 30 mmHg para la amplitud peistáltica del esófago distal tenía una sensibilidad del 85% y una especificidad del 66% para identificar tránsito incompleto del bolo⁽⁷⁾. La contracción de las fibras muculares del cuerpo esofágico se corresponde con la contracción manométrica, pero hay que tener en cuenta que las contracciones no peristálticas o débiles (<40 mmHg) no son infrecuentes, apareciendo en un $4,1 \pm 8,3\%$ de las degluciones en sanos⁽⁶⁾. La amplitud normal de la onda peristáltica también está sujeta a controversias, aunque se puede estimar una amplitud de 40 a 120 mmHg en tercio proximal, que disminuye en tercio medio para ser máxima en esófago distal (hasta 150 mmHg). Richter⁽⁸⁾ describió un aumento en la amplitud de la onda peristáltica en voluntarios sanos entre 40-60 años, respecto a otros más jóvenes, aunque esto no se ha confirmado mediante estudios posteriores. La duración de la contracción es de 4 ± 1 segundos y su velocidad de propagación de $3,0 \pm 1$ cm/seg en esófago distal, siendo algo menos en tramos superiores. En general las contracciones de doble pico presivo no deben aparecer en más del 10-15% de las degluciones, aunque este autor encontró un 44%

en voluntarios sanos. Este doble pico presivo se explica por la presencia de dos segmentos neuromusculares que se solapan en el cuerpo esofágico, de forma que en cada uno de ellos se inicia una contracción propia para la propulsión del bolo alimenticio con un ligero retraso respecto al anterior. Por encima del primero se registra igualmente una zona de mayor presión que corresponde a la región del arco aórtico y en el tercio esofágico inferior otra que abarca al esfínter esofágico inferior, quedando así dividida la secuencia contráctil en 4 discretos segmentos presivos⁽⁹⁾. La progresión de los líquidos es más rápida que la de los sólidos debido a la acción de la gravedad, de manera que alcanzan el esfínter esofágico inferior antes de la llegada de la onda peristáltica.

Esfínter esofágico inferior (EEI)

Entre el cuerpo esofágico y la cavidad gástrica existe una zona de alta presión, que funcionalmente se comporta como un esfínter, con dos funciones principales: por un lado relajarse en respuesta a la deglución, permitiendo el paso del bolo al estómago y por otro evitar el reflujo del contenido del estómago hacia esófago. Durante muchos años se ha tratado de relacionar esta zona de alta presión con una estructura anatómica determinada. Así, se ha identificado un círculo de condensación de músculo liso circular que adopta una disposición en espiral, formando óvalos semicirculares, algunos de los cuales se mezclan con fibras de la capa oblicua del estómago. Este engrosamiento, que decrece a nivel proximal y distal podría ser la correspondencia anatómica de esa zona de alta presión anteriormente descrita. La localización media del EEI sería el hiato diafragmático, de manera que una proporción de su presión la aporta la compresión que ejerce el diafragma crural. Por ello, el EEI es considerado una zona asimétrica de alta presión⁽⁹⁾. Fisiológicamente se trata de un segmento de 3-4 cm, tónicamente contraído por la musculatura lisa. Su presión oscila entre 10-45 mmHg en relación a la presión intragástrica, siendo máxima por la noche y mínima en el período postprandial. La contracción tónica del esfínter se debe al tono intrínseco de la musculatura lisa a ese nivel, a lo que se le suma las variaciones sobre el tono debido a impulsos nerviosos que afectan al esfínter. La presión intraabdominal, la distensión gástrica, algunos péptidos, hormonas, comidas y drogas modifican la presión del esfínter. Así la gastrina aumenta el tono del EEI, mientras que la colecistoquinina, la secretina y la progesterona lo disminuyen.

El EEI se inhibe y relaja por la deglución (Fig. 3), por el mismo mecanismo que la inhibición deglutoria. Por otro lado la presión del EEI aumenta con la inspiración. Aunque esto parcialmente puede ser atribuido al movimiento del catéter, se debe principalmente a la contracción del diafragma, que rodea al EEI. Posiblemente este músculo sólo contribuya durante la inspiración a la presión intrínseca del EEI. Por otro lado la distensión esofágica, los vómitos y eructos inhiben las fibras crurales del diafragma, permaneciendo el resto activo. Así también participa en la relajación, desapareciendo este reflejo tras la vagotomía.

Un fenómeno a tener en cuenta son las relajaciones transitorias del EEI, componente esencial en el reflejo del eructo

y vómito. Las relajaciones transitorias aumentan con la distensión del estómago por gases. No se conocen con exactitud los mecanismos implicados en estas relajaciones transitorias, que juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico⁽¹⁰⁾. El EEI presenta también una asimetría radial en su porción abdominal, con presiones más altas en su cara posterior izquierda, debido al pilar izquierdo del diafragma y a la angulación de la porción inferior del esófago. Además el hecho de que tenga una porción inferior intraabdominal y otra superior torácica hace que tenga un comportamiento irregular durante los movimientos respiratorios, de manera que durante la inspiración aumenta la presión en la porción intraabdominal y disminuye en la porción intratorácica. El punto donde ocurre este cambio se denomina punto de inversión respiratoria (PIR), corresponde con el hiato diafragmático, y puede ser identificado manométricamente. Como veremos en otra parte del presente capítulo, la presión basal del EEI se puede medir por diferentes métodos (retirada rápida, retirada estacionaria, manguito sensor), variando según el método usado, existiendo además una relación entre la presión y el diámetro del catéter. En un estudio, usando la retirada estacionaria se comprobó que la presión variaba de 15 ± 11 mmHg al final de la espiración a 40 ± 13 mmHg al final de la inspiración, posiblemente debido a la contribución del diafragma en la presión de la unión esofago-gástrica. Otros autores como Dent et al⁽¹¹⁾ han comprobado la variación temporal, horaria e incluso minuto a minuto del tono del esfínter. Es difícil establecer el rango normal de presión, que oscilaría entre 10-30 mmHg. Lo único verdaderamente cierto es que es anormal presentar un valor extremadamente bajo, por debajo de 4-6 mmHg.

ASPECTOS TÉCNICOS GENERALES DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría esofágica es la técnica más exacta para el estudio de la actividad contráctil del esófago, tanto de un punto de vista cuantitativo como cualitativo, pero hay que tener en cuenta que se trata de una exploración altamente técnica y muchas veces, más cerca de los estudios fisiológicos que de los clínicos. Por tanto, proporciona una descripción exacta de la contractibilidad esofágica sólo si se respetan los principios físicos y características del equipo.

Para obtener un registro de alta fidelidad de la actividad contráctil el equipo manométrico debe reproducir fielmente las ondas de contracción peristáltica, siendo la frecuencia y la forma de las ondas las que definen los requerimientos de cualquier aparato de registro manométrico. Básicamente un equipo de registro de manometría consta de: catéter (sensor de presión), transductor y artefactos de registro para amplificar, registrar y guardar la señal eléctrica generada (fisiógrafo u ordenador) (Fig. 4). El sistema catéter-transductor detecta el complejo de presión esofágica y lo transforma en una señal eléctrica, que posteriormente se amplifica, registra y almacena. Durante los últimos años se ha generalizado el uso de equipos informáticos, que permiten visualizar, almacenar y analizar todos los datos que proporciona el conjunto sensor-transductor.

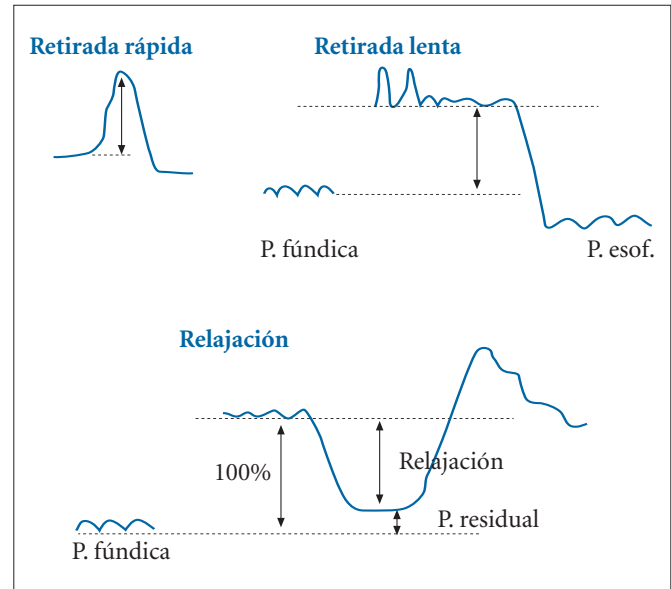


FIGURA 3. Esfínter esofágico inferior. Fuente: Técnicas para el estudio de la actividad motora digestiva. Grupo Español de Motilidad Digestiva.

Aunque potencialmente cualquier componente puede afectar a la fidelidad del registro, la atención se centra en el catéter o sensor de presión combinado con el transductor. De hecho los sistemas empleados para el registro (polígrafos de tinta, termales, sistemas computerizados con convertidores digitales o analógicos) poseen normalmente una capacidad de registro mucho mayor que la requerida para registrar los complejos de presión esofágica.

Existen básicamente dos sistemas de catéteres-transductores:

- Los sistemas de perfusión de agua, con transductores de volumen movilizado.
- Los sistemas sólidos, con transductores de tensión (presión/superficie).

Esto define los dos tipos principales de métodos de registro, siendo el sistema de perfusión de agua, con catéteres con orificio lateral abierto el más ampliamente usado en nuestro medio, y el que analizaremos más pormenorizadamente.

Manometría con sistema de perfusión de agua (manometría convencional)

Aspectos generales

Básicamente el sistema consta de un catéter formado, a su vez, por pequeños tubos capilares, un sistema de perfusión de baja distensibilidad (bomba neumohidráulica) y un transductor externo. Así, la bomba neumohidráulica bombea agua destilada a cada una de los pequeños tubos capilares (entre 3-8) de los que consta el catéter multiluz. Cada luz de esos pequeños tubos capilares finaliza en un orificio situado en la pared lateral del catéter. A su vez, cada luz de cada pequeño tubo capilar está conectada a un transductor externo que traduce el volumen de agua desalojado en señal eléctrica. Así, cada orificio lateral del catéter registra la pre-



FIGURA 4. Polígrafo y bomba de perfusión hidroneumocapilar.

sión intraluminal en su porción en función de la resistencia relativa del flujo de perfusión, ejercida por la propia presión intraluminal.

Para un sistema manométrico de perfusión se define la compliance como los cambios de volumen dentro del sistema de registro en función de un aumento determinado en la presión administrada. Siguiendo este concepto se entiende que el sistema de infusión neumocapilar por bomba ha sido un gran avance respecto a los sistemas anteriores (sobre todo bombeo mediante jeringa) por su baja compliance, de manera que se pueden realizar registros precisos con infusiones inferiores a 0,5 ml/minuto y canal. La compliance total del sistema depende de la de la bomba de infusión más la del catéter manométrico y más la del transductor. Precisamente los transductores de volumen desalojado tienen una compliance extremadamente baja, siendo pues la del catéter la mayor determinante de la compliance del sistema. Esto se minimiza usando catéteres mínimamente elásticos, de paredes gruesas y de la menor longitud y diámetro interno posible. Sin duda, en los sistemas de perfusión, el catéter es el principal factor limitante para la fidelidad del registro.

El **equipamiento básico** para la realización de una manometría convencional (sistema de perfusión de agua), es pues el siguiente:

1. Catéter.
2. Bomba de infusión.
3. Transductores de presión externos
4. Polígrafo.

Catéter

El catéter está formado, como ya hemos comentado, por varios tubos capilares (de 3 a 8), de 0.8 mm de diámetro interno, unidos alrededor de un tubo central. Cada tubo capilar presenta una apertura en punto determinado de su longitud de igual diámetro que el calibre de luz, “abriéndose” de esta manera en las paredes laterales del catéter. Los orificios de los tubos capilares en el catéter están orientados espacialmente (60°, 90°, 120°). Habitualmente se usan dos tipos de catéteres en los estudios de manometría esofágica, uno con 4 y otro con 8 tubos capilares. El de 4 es el más usado, presentando los 4 orificios dispuestos radialmente, de tal forma

que cubre la circunferencia del catéter y, encontrándose los orificios separados por una distancia de 5 cm. Cada luz está conectada a la bomba de perfusión, que bombea agua destilada a un flujo constante de 0,5 cc/minuto y la vez, por su extremo proximal, a un adaptador que permite conectarlo al transductor externo, estando pues abierto sólo por su extremo distal, en la pared lateral del catéter. Así los cambios de presión intraesofágicos actúan sobre este orificio lateral aumentando la presión en la luz capilar, que está llena de agua perfundida a un flujo constante. Así el transductor externo capta esa resistencia como una movilización de volumen y lo transforma en una señal eléctrica.

Para obtener un registro exacto de la presión intraluminal dentro del esfínter durante un período determinado de tiempo o durante la deglución se requiere que el catéter mantenga una posición constante dentro de la zona de alta presión, lo cual no es fácil. Ambos esfínteres sufren oscilaciones en su localización durante la deglución, debido a la elevación laríngea en el caso del EES o a la contracción de la musculatura longitudinal del cuerpo esofágico en el caso del EEI, de manera que cada esfínter se puede desplazar 2-3 cm durante el curso de la deglución. Además, en el caso de la manometría realizada por vía nasal se experimenta un desplazamiento extra de 1-2 cm debido a la elevación del paladar blando durante la deglución. Todos estos desplazamientos suponen que la posición del sensor (localizado inicialmente en la zona de alta presión) varíe, registrando menores presiones, que pueden interpretarse erróneamente como una relajación. Esto hace que disminuya la exactitud de un sensor puntual para detectar la actividad dinámica del esfínter. Sin embargo estos puntos simples de detección pueden usarse para la determinación estática del esfínter usando técnicas de retirada, en las que se “empuja” el sensor por la zona de alta presión, mostrando el perfil de presión axial del esfínter.

Para intentar obviar el problema del movimiento del esfínter durante su estudio dinámico Dent⁽¹²⁾ diseñó un sensor en forma de manguito. Este sensor, llamado manguito de Dent consiste en un catéter de perfusión con agua, formado por un manguito de silicona de longitud variable (4-6cm), bajo el cual se perfunde el agua a un flujo constante, y cuyo otro extremo está abierto a la luz esofágica, de manera que al aplicar una presión en cualquier punto de la membrana del manguito la resistencia al flujo de agua que circula por debajo aumenta, registrando de esta forma la presión. Detecta la mayor presión que actúa en cualquier punto de su longitud. Presenta como ventaja el hecho de que proporciona registros exactos de la presión intraluminal del esfínter y puede incorporarse a los sistemas de perfusión. Como inconvenientes destacar que requiere tres canales de registro, su frecuencia de respuesta es limitada, registra defectuosamente la duración de la relajación del esfínter, solo registra una orientación radial (insensible para la asimetría radial) y requiere personal más entrenado.

Bomba de infusión

Se basa en un sistema hidroneumocapilar de baja distensibilidad. Imprescindible para la exactitud del registro que

el flujo sea constante, a 0,5 ml/minuto, evitando así la obstrucción de los orificios de registro.

Normalmente se suele usar un depósito de agua destilada, que se mantiene a una presión alta, constante, habitualmente mediante una bala de nitrógeno y que se conecta a los transductores a través de los tubos capilares que proceden del catéter. Este conjunto (Fig. 4), como hemos explicado anteriormente tiene una compliance muy baja, ofreciendo un flujo constante y registra las presiones según la resistencia que se vaya ofreciendo a ese flujo constante, en virtud de la presión que llega de los orificios del catéter⁽¹³⁾.

Transductores externos de presión

Son los elementos que se encargan de transformar las variaciones de presión en señal eléctrica, registrable, medible y almacenable. En otras palabras: traducen el volumen desalojado en función de la resistencia al flujo de agua en corriente eléctrica.

Polígrafos

Se encargan de transformar la señal eléctrica que le proporciona el transductor en un registro gráfico fácilmente medible y almacenable, pudiendo presentar varios números de canales (tantos como tubos capilares tenga el catéter). Antes se utilizaban sistema de registro con polígrafos con chorro de tinta, papel térmico, fotográfico. Como en otros campos la informática ha revolucionado también los estudios manométricos, generalizándose el uso de equipos que permiten visualizar, analizar y almacenarlos de forma casi instantánea. En todo caso debe el polígrafo incluir varios canales de registro de presión y un sensor de deglución. También es recomendable un marcador de eventos. La velocidad de avance del papel (o de la gráfica en pantalla) debe ser variable (de 1 a 25 mm/seg), así como las escalas de presión (de 50 a 500 mmHg).

Ventajas de los sistemas de perfusión

- Son relativamente baratos y potencialmente disponibles.
- Posibilidad de usar tubos de polivinilo, de hasta 8 luces.
- Compatibilidad con sistemas de manguito para medir la presión y función del esfínter.
- Son sistemas estables a la temperatura.

Inconvenientes

- Necesidad de mantenimiento del equipo.
- Necesidad de personal cualificado y entrenado.
- No apropiado para estudios de faringe y EES.
- Dificultad de desplazamiento del laboratorio.
- Necesidad de realizar la exploración con el paciente en decúbito supino, ya que transductores y catéter intraluminar deben encontrarse a la misma altura, para eliminar la influencia de la gravedad.

Manometría con sistemas sólidos (microtransductores)

Esta manometría no difiere ostensiblemente de la realizada mediante el sistema de perfusión, en lo que se refiere a la calidad de los registros obtenidos, ni en cuanto a la meto-

dología a seguir. Sin embargo, el mecanismo de registro de las variaciones presivas sí difiere respecto al anterior sistema, ya que mientras en los sistema de perfusión se mide la resistencia a la salida del agua perfundida, con los microtransductores se mide directamente la fuerza ejercida sobre la membrana sensible del transductor por la musculatura esofágica. Desde un punto de vista teórico se trata de un sistema mejor, pues presenta menos fuentes de posibles errores como obstrucción del orificio de salida, variaciones del flujo de perfusión, variaciones en función de la sonda utilizada, etc. Al liberarse del sistema de perfusión de flujo permite realizar la prueba en situaciones en la que la técnica estándar es difícilmente utilizable, como durante la bipedestación o ingesta. Sin embargo los inconvenientes que presenta han hecho que no se extienda su uso más allá de los estudios ambulatorios^(14,15). Los sistemas sólidos están formados por catéteres que incorporan en su interior microtransductores, transductores de tensión en localizaciones fijas a lo largo de su longitud. Miden directamente las contracciones esofágicas, es decir la presión ejercida por unidad de superficie sobre la membrana sensible del microtransductor. Posteriormente se ha desarrollado un transductor sólido que detecta presiones en una circunferencia de 360°, formado por un anillo de silastic lleno de glicerina, que a su vez rodea a un único manómetro de tensión de titanio, permitiendo determinar la presión en áreas con asimetría radial importante, como el EES, al proporcionar medidas de compresión circular.

Ventajas de los sistemas sólidos

- No requieren perfusión continua, permitiendo registros de presión ambulatorios de larga duración (manometría de 24 horas).
- No dependen de la posición relativa de paciente y equipo.
- Presenta una mayor capacidad de respuesta (0-20000 Hz), haciéndolo adecuado para registrar cualquier actividad presiva (ej. orofaringe y EES).
- Requiere personal menos entrenado.
- Requiere menos mantenimiento del equipo.

Inconvenientes de los sistemas sólidos.

- El diámetro puede variar de unos modelos a otros más del doble, influyendo así en los valores presivos de los esfínteres.
- La consistencia o textura de la sonda de exploración también varía de unas sondas a otras. Estas diferencias también se traducen en una mayor o menor tolerancia en la maniobras de retirada.
- Son sensibles a la temperatura, los cambios de temperatura modifican la resistencia. Esto es importante tenerlo en cuenta si el líquido que se administra para la deglución no está a la misma temperatura del cuerpo.
- Presentan un elevado costo, el tiempo de reparación es prolongado, siendo su reparación también de coste alto.
- Fragilidad: los microtransductores son frágiles y de corta duración. Las posibilidades de rotura aumentan al exponerse al jugo gástrico durante largos períodos de tiempo.

- Las distancias intertransductores son fijas, precisándose sondas distintas para diferentes exploraciones y para explorar diferentes tramos digestivos.
- No permiten acoplar sistemas de manguito.
- Requieren métodos adecuados de limpieza y esterilización.

Indicaciones de los microtransductores.

- Estudios del esfínter esofágico superior, pues evita la perfusión de agua en el canal faríngeo (que induce degluciones y puede pasar a vías respiratorias). Según algunos autores los microtransductores ofrecen las mejores posibilidades para registrar las presiones a nivel del EES.
- Manometría ambulatoria: pues no depende de la posición de decúbito supino para la realización del estudio. Parece que los registros ambulatorios del cuerpo esofágico son de buena calidad, siendo peores a nivel del EEI.

TÉCNICA DE EXPLORACIÓN.

Aspectos generales y preparación⁽⁸⁾

Es importante, antes de comenzar a realizar la prueba, proceder al ajuste y calibración de los transductores, lo cual es fácil con los nuevos equipos informáticos, que incorporan un sistema que realiza la calibración de los transductores de forma automática.

La manometría requiere, al menos, un período de ayuno de 6 horas. Es importante también que el paciente suprima 24-48 horas antes de la exploración cualquier fármaco que pueda alterar o afectar a la actividad contráctil del esófago. Así deben suprimir, si los tomase: los nitritos, calcioantagonistas, anticolinérgicos, procinéticos, sedantes y antagonistas D2 (como levodopa o bromocriptina). Es importante informar previamente al paciente sobre la técnica, con el fin de obtener la máxima colaboración.

Tras colocar al paciente en decúbito supino y colocar los sensores para detectar las degluciones y movimientos respiratorios se procede a pasar el catéter de manometría, previa lubricación de su punta. Aunque se puede introducir tanto por vía oral como nasal, ésta última es, sin duda, la más recomendable, ya que induce menos náuseas. Tras pasar la sonda por vía nasal y atravesar las fosas nasales, ésta llega a la pared posterior de la faringe, donde induce el reflejo faríngeo, presentando el paciente algo de náusea. En ese momento se le pide que realice una deglución, que facilitará el paso de la sonda al esófago, introduciéndola entonces unos 60 cm, distancia en la cual todos los sensores (habitualmente 4) se encontraran en estómago, momento en el que se puede iniciar el estudio manométrico propiamente dicho.

La información fisiológica se debe obtener de forma estandarizada, midiendo la función peristáltica del cuerpo esofágico y de ambos esfínteres. Así en el estudio manométrico del esófago se consideran tres zonas de estudio claramente diferenciadas: EEI, cuerpo esofágico y EES-faringe. Es menos importante el estudio del EES en la manometría clínica por las múltiples limitaciones asociadas con su estudio y porque los catéteres usados habitualmente, de orificio lateral abierto, son poco aptos para el estudio del EES y orofaringe. Cada

una de estas zonas debe evaluarse tanto en reposo como tras deglutir un volumen conocido de agua (5 ml).

Registro presión basal gástrica

Tras introducir unos 60 cm la sonda de exploración, todos los orificios de registro se encuentran en cavidad gástrica. En esa situación no se aprecia onda peristáltica al deglutir, detectándose una ligera presión positiva respecto a la presión atmosférica, que además varía con los movimientos respiratorios, de manera que aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración. Es esa presión registrada durante el fin de la espiración la que se considera presión de referencia, respecto a la cual se miden el resto de presiones generadas en el esófago.

Esfínter esofágico inferior

Al retirar la sonda lentamente en sentido craneal, se produce una onda irregular de aumento de presión respecto a la presión intragástrica de referencia, de unos 3-4 cm de longitud y que finaliza, descendiendo a una presión más baja respecto a la registrada intragástricamente. Esa zona de alta presión corresponde al EEI. En la primera parte las variaciones presivas respiratorias son las mismas que en estómago, pero llega un punto en el que esas variaciones se invierten (es decir aumenta la presión durante la espiración y disminuye durante la inspiración). Esta segunda zona corresponde a la parte intratorácica del esfínter, correspondiendo la primera a la porción intraabdominal. El punto que separa ambas zonas se denomina, como ya hemos mencionado, punto de inversión respiratoria, correspondiendo esa zona a la porción intradiafragmática del esfínter.

La presión del esfínter se puede medir de tres formas: mediante la retirada rápida, mediante la retirada lenta o estacionaria o mediante un manguito de Dent.

- **Retirada rápida:** se procede a retirar desde el estómago hasta el esófago, sin respirar (apnea en espiración media) y sin deglutir, a una velocidad constante (1-2 cm/seg) el catéter durante 6-8 segundos. El registro se debe realizar con todos los canales, orientados espacialmente. Lo ideal es tener al menos 8 registros del EEI en sus distintas caras, lo cual puede realizarse con dos retiradas de un catéter de 4 luces orientadas radialmente a 90° a lo largo de toda la circunferencia. Esta técnica es rápida y fácil de realizar, permitiendo así localizar el EEI de una forma rápida, incluso en pacientes que tragan frecuentemente. Sin embargo no aprecia la morfología del esfínter, pudiéndose obtener valores falsos si el paciente respira durante la retirada.
- **Retirada lenta o estacionaria:** en este caso se realizan retiradas en tramos de 0.5-1 cm, con una pausa en cada punto de 2-3 ciclos respiratorios (30-60 seg según otros autores), para estabilizar el registro presivo tras la estimulación que supone el movimiento de retirada. Permite el registro de la morfología y presión basal, así como una valoración más completa de la función esfinteriana
- **Registros con sistemas de manguitos:** primero se localiza el esfínter con una retirada rápida y después se cen-

tra el sensor de manguito en la zona de alta presión. Se obtiene un registro de la presión basal durante 5-10 minutos, con mínimas degluciones.

De los tres sistemas descritos anteriormente el más usado en nuestro medio es el primero (retirada rápida), aunque lo ideal es la realización de 2 retiradas rápidas y 3 lentas.

Es también muy importante en el estudio del EEI registrar la respuesta deglutoria del EEI. Para ello se retira el catéter cada 0.5 cm a través del EEI, realizando una pausa en cada punto. En cada uno de los puntos se realizan degluciones para observar la respuesta de relajación esfinteriana, hasta que finalmente se llegue a cuerpo esofágico.

Cuerpo esofágico

Tras realizar el estudio del EEI se sitúa el orificio distal de la sonda 3 cm por encima del borde superior del EEI. El registro se realiza con los canales separados 5 cm entre sí. Con el catéter de 4-8 luces se puede realizar un registro en una sola posición, mientras que con el de 3 luces habitualmente hay que reposicionarlo al menos una vez. El más usado es el catéter de 4 luces, que colocado a 3 cm del EEI realiza mediciones a 3, 8, 13 y 18 cm del mismo. Tras posicionar el catéter el paciente realiza degluciones líquidas, con un volumen conocido de agua, habitualmente 5 ml. Lo recomendable es realizar 10 degluciones líquidas, con un tiempo entre deglución de 20-30 segundos. Hay que tener en cuenta que la onda peristáltica es más vigorosa con degluciones líquidas que con secas. Según algunos investigadores usando bolos de alimentos (pan habitualmente) se aumenta la sensibilidad para detectar trastornos motores, aunque estudios posteriores sugieren, además, que la peristalsis fallida o ineficaz es más frecuente en sujetos sanos durante degluciones de bolos de alimentos, de manera que este procedimiento necesita mejor definición, y de momento, no se recomienda.

Se valora la amplitud (en mmHg), duración (en segundos) velocidad de propagación (en cm/segundo) y peristaltismo de las ondas deglutorias, lo cual se calcula a partir de los valores obtenidos durante las 10 degluciones.

Esfínter esofágico superior.

Retirando lentamente el catéter se aprecia muy próximo ya a la orofaringe una zona de alta presión de unos 3 cm, que corresponde al esfínter esofágico superior. Como ya se ha explicado, este esfínter presenta una notable asimetría axial, presentando mayores presiones a nivel anteroposterior que lateral.

Para registrar su presión basal se procede a realizar una retirada lenta a través del esfínter, realizando al menos 2 retiradas que comprendan todos los canales orientados espacialmente (así se captará mejor la asimetría). Como en el EEI se debe estudiar además su respuesta deglutoria. Para ellos se retira a través del EES el catéter, cada 0,5 cm, con una pausa en cada punto para realizar degluciones secas. El canal inmediatamente superior al del esfínter debe localizarse a nivel de la orofaringe. Así se aprecia la relajación simultánea a la elevación de presión orofaríngea, para posteriormente recuperar los valores presivos basales.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS REGISTROS MANOMÉTRICOS

El diagnóstico manométrico se efectúa analizando la contractibilidad de ambos esfínteres (sobre todo el inferior) y cuerpo esofágico. Se han propuesto numerosos esquemas de diagnóstico, aunque ninguno se usa de forma universal debido a que los hallazgos manométricos, por su naturaleza no son específicos para una enfermedad, de manera que cualquier patrón manométrico puede estar producido por más de una condición subyacente. Existen además artefactos que pueden complicar el estudio, como degluciones repetidas, tos o Valsalva. Estas degluciones asociadas a artefactos deben eliminarse⁽⁸⁾.

Esfínter esofágico inferior

Se valorará localización, tono, morfología, longitud y relajación.

La longitud se mide durante la retirada lenta, de manera que el extremo distal sería el comienzo de la subida presiva tras salir de la cavidad gástrica y el proximal el inicio de registro de la presión intraesofágica. La longitud normal es de 3-4 cm.

La morfología debe ser de onda irregular, pero con un solo pico presivo. Dobles picos presivos o mesetas pueden sugerir la existencia de una hernia de hiato.

Se calcula su distancia en centímetros, tomando como punto de referencia los orificios nasales. La localización abdominal o torácica se valora en relación con el punto de inversión respiratoria, que marca el inicio de su localización torácica. Lo normal es que la localización del EII sea mayoritariamente abdominal.

La presión basal se expresa en mmHg usando como referencia "cero" la presión espiratoria final gástrica. En la retirada rápida se mide el punto presivo máximo mientras que en la retirada estacionaria se mide la máxima presión media espiratorias o del final de la espiración. En ambos casos se calcula la media de los valores de todos los puntos de registro. En el caso de usar manguito de Dent se mide la presión media en el final de la espiración, determinadas tras un período de 5-10 minutos. Como ya se ha comentado, los valores varían ampliamente, pudiendo considerar un rango normal entre 10-45 mmHg (Tabla I).

La relajación se expresa como el porcentaje de relajación esfinteriana, considerando una relajación del 100% cuando la presión del EII durante la relajación llega al nivel de la presión gástrica y del 0% cuando no se modifica con la deglución. La relajación se estima, como hemos visto en el curso de una retirada lenta o con manguito, considerando como normal relajaciones superiores al 80-85%. La presión residual es la presión que tiene el EII, respecto al fundus gástrico, en el punto de relajación máxima.

Cuerpo esofágico

A nivel de cuerpo esofágico es importante analizar:

- Características de la onda peristáltica, es decir amplitud, duración y ondas repetitivas
- Proporción de ondas exitosas, es decir, que alcanzan el esófago distal.
- Velocidad de propagación del complejo contráctil.

TABLA I. Valores manométricos normales en esófago.

Presión basal EEI	10-45 mmHg (presión respiratoria media medida mediante retirada estacionaria)
Relajación EEI (deglución)	Completa (<8 mmHg por encima de presión gástrica)
Progresión de las ondas	2-8 cm/s (peristalsis desde EES hasta EEI)
Amplitud ondas distales	30-180 mmHg (medida a 3 y 8 cm por encima del EEI en 10 degluciones)

La amplitud de la onda peristáltica es la medida desde la línea basal (es decir, la presión que existe en cuerpo esofágico entre las degluciones) hasta el pico máximo de la onda peristáltica. Se expresa en mmHg, obteniendo el valor medio promedio de todos los datos registrados en cada canal. Se puede considerar una amplitud normal entre 30 a 180 mmHg (Tabla I).

La duración se mide como el tiempo que transcurre desde el ascenso inicial de la onda hasta su retorno a la línea basal. Se mide en segundos, siendo normal una duración inferior a 6 segundos.

Ondas repetitivas son aquellos complejos contráctiles multipico. Por convención se determina una contracción multipico si el valle entre pico es al menos de 10 mmHg y de como mínimo 1 segundo de duración tras el pico precedente. En cuanto a la repetitividad se considera normal 2 o menos ondas tras cada deglución.

Se considera una onda peristáltica fallida cuando: no aparece una onda contráctil tras la deglución, una contracción generada en tramos altos desaparece en esófago distal o la contracción generada en los tramos superiores termina en una contracción simultánea en esófago distal. Cada una de estas alteraciones conlleva una alteración del vaciamiento del líquido ingerido. Se considera patológica una incidencia de este tipo de ondas superior al 20% de las degluciones.

La velocidad se mide cuantificando el tiempo transcurrido entre dos inicios de ondas (es decir la subida, brusca, inicial de la onda) en dos puntos de registro adyacentes, conociendo lógicamente la distancia entre esos puntos. Estudios fluoroscópicos han mostrado que esa subida brusca inicial de la contracción se correlaciona con el cierre de la luz del esófago en el sitio de registro, siendo pues el tiempo más relevante desde el punto de vista fisiológico. La velocidad normal de la onda peristáltica sería de 5 cm/segundo. Los estudios fluoroscópicos también muestran que si la velocidad de propagación es superior a 6,25 cm/seg se produce un peor vaciamiento esofágico, generándose una contracción simultánea o de velocidad aumentada como es el caso de los patrones hiperinéticos asociados en muchos casos a reflujo gastroesofágico.

En el estudio de la onda peristáltica es importante además considerar:

- *Ondas peristálticas primarias*: son aquellas ondas que se generan con la deglución y que recorren el esófago en

sentido cráneo-caudal, con una velocidad y presión creciente a medida que van descendiendo.

- *Ondas de doble pico contráctil*: la amplitud se mide hasta el pico de mayor altura, midiendo su duración desde el inicio del primer pico hasta el fin del segundo. Se consideran variantes normales.
- *Ondas secundarias*: son idénticas a las primarias, pero no están desencadenadas por la deglución. Suelen estar debidas a la distensión del esófago por material refluído desde el estómago o por material esofágico que no se ha vaciado tras la deglución. Cuando no son peristálticas se denominan contracciones espontáneas simultáneas. Deben ser inferiores al 20% del total de ondas.
- *Ondas de triple pico presivo*: se consideran siempre como patológicas, estando normalmente asociadas a una respuesta deglutoria de tipo vigoroso. Se miden de forma similar a las ondas de doble pico y en condiciones normales deben estar ausentes.
- *Ondas terciarias o simultáneas*: indican que un segmento esofágico más o menos largo se contrae sin progresión peristáltica, lo cual se observa al registrarse simultáneamente la onda en los canales separados varios centímetros entre sí. Deben ser inferiores al 20-30%.
- *Ondas retrógradas o antiperistálticas*: se registran primero en los canales distales y más tarde en los proximales. En condiciones normales deben estar ausentes.

Esfínter esofágico superior

Se considera;

- *Presión basal*: se mide el pico máximo, tomando como referencia la presión media del cuerpo esofágico, siendo el promedio de las cifras obtenidas en cada canal en las diversas retiradas. Aunque varía según diferentes estudios por las razones ya comentadas, se puede considerar una presión normal entre 30-100 mmHg.
- *Relajación*: como en el EEI se expresa como porcentaje de relajación esfinteriana, considerando el 100% cuando se llega a la presión de referencia del cuerpo esofágico y del 0% cuando no se modifica con la deglución. Lo normal es una relajación prácticamente del 100% (95-100%).
- *Coordinación faringo-esfinteriana*: se compara la secuencia temporal entre la coordinación faríngea y la relajación del EES. En condiciones normales la relajación esfinteriana es simultánea a la contracción faríngea.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Estas pruebas se usan fundamentalmente para demostrar un trastorno motor esofágico como causa de dolor torácico, ya que es muy difícil que el paciente en el que se objetiva un trastorno motor durante la prueba, presente simultáneamente dolor torácico provocado por esa alteración manométrica para establecer una relación causa-efecto. Se usan además en situaciones dudosas, en las que los hallazgos manométricos no permiten un diagnóstico claro, así como para valorar la respuesta a determinados fármacos. Para realizar estas pruebas de provocación se pueden utilizar estímulos fisiológicos, mecánicos o fisicoquímicos o farmacológicos:

- **Fisiológicos:** han sido ya descritos anteriormente, pues en realidad corresponden a la realización de degluciones de líquidos o sólidos para valorar la funcionalidad esofágica.
- **Mecánicos o fisicoquímicos:** se usan estos estímulos para desencadenar una respuesta motora anómala, o bien para reproducir síntomas, fundamentalmente dolor torácico. Pueden realizarse mediante:
 - *Distensión con balón:* consiste en situar un balón unos 10 cm por encima del EEI, para luego insuflarlo con volúmenes creciente de aire para reproducir dolor torácico, de manera que la aparición de dolor por debajo de 8 ml puede considerarse como patológico, con una sensibilidad de hasta el 50% y una especificidad del 95%.
 - *Otros estímulos fisicoquímicos* para reproducir dolor: instilación de HCl 0.1 N o ingesta de líquidos a distintas temperaturas.
- **Farmacológicos:**
 - *Test del edrofonio:* se administra este inhibidor de la colinesterasa por vía intravenosa para provocar la aparición de dolor. Se considera la prueba de elección para evaluar el dolor torácico de origen no coronario. Presenta un 100% de especificidad para el dolor torácico de causa esofágica siendo su sensibilidad sin embargo del 20 al 40%. Hay que mencionar que los cambios manométricos que inducen aparecen tanto en sujetos sanos como en aquellos con trastornos motores esofágicos. Los efectos secundarios suelen ser leves y normalmente no requieren la administración de atropina.
 - *Test de la ergonovina:* la administración de este agonista alfa-adrenérgico de forma i.v se usa para diagnosticar pacientes con sospecha de trastorno motor esofágico y que sin embargo presentan una manometría normal, siendo su sensibilidad en torno a un 30-40%. Este test conlleva un riesgo elevado de espasmo coronario e incluso muerte, por lo que actualmente prácticamente no se utiliza.
 - *Test del betanecol:* se trata de un fármaco colinérgico que también aumenta la actividad contráctil del esófago, usándose por vía subcutánea para reproducir dolor torácico de causa esofágica y generar alteraciones manométricas inespecíficas. Su sensibilidad es similar a la del test anterior. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal y sudoración, que revierten fácilmente con atropina.
 - *Test de respuesta terapéutica a los antagonistas del calcio* en los trastornos motores esofágicos.
 - *Test del Mocolil* para generar en pacientes con acalasia un aumento brusco de la presión intraesofágica, con aparición de contracciones terciarias, no peristálticas. Actualmente no se usa debido a su baja especificidad.

MANOMETRÍA AMBULATORIA

La monitorización ambulatoria de las presiones intraesofágicas tiene todavía su principal uso en el campo de la investigación, siendo aún su utilidad clínica muy escasa, limi-

tándose para pacientes con dolor torácico atípico diario (en combinación con pHmetría) o aquellos con disfagia.

Para su realización se usa la sonda con microtransductores ya descrita anteriormente, que va conectada a un sistema portátil de registro de memoria sólida, capaz de recoger las señales analógicas enviadas por el microtransductor, transformarlas en digitales y almacenarlas para luego ser evaluadas y analizadas por el software del ordenador sobre el que se vuelca la información almacenada en el sistema portátil de registro. Normalmente se usa un sistema capaz de registrar simultáneamente el pH e incluso el trazado electrocardiográfico.

La sonda se suele introducir, como en la manometría convencional por vía nasal, hasta situar todos los transductores en la zona que se desea estudiar, cuerpo esofágico y/o EEI. Tras comprobar su correcta posición se comienza el registro que durará 24 horas, en las cuales el paciente debe llevar a cabo una vida normal, realizando sus tareas y comidas cotidianas, anotando la hora de los eventos importantes para el estudio como la ingesta, la aparición de síntomas o los cambios posturales.

Interpretación de los resultados

Es fácil comprender que la interpretación de los datos obtenidos durante la monitorización ambulatoria de 24 horas es complicada y consume gran cantidad de tiempo, a pesar de que los sistemas informáticos agilizan y simplifican esta tarea. Éstos analizan la información de dos formas: bien usando sólo aquellos registros que aparecen simultáneamente con los síntomas o bien a través de un sistema que a través de fórmulas preestablecidas analiza la totalidad de los datos. Por otro lado no existe una normalización ni en cuanto al tipo, ni al número de variables a utilizar para establecer el diagnóstico.

Según las recomendaciones del Grupo Español de Motilidad Digestiva, se deben evaluar en la monitorización ambulatoria para estudiar la función contráctil las siguientes variables:

- El número de contracciones por minuto.
- La amplitud de las ondas peristálticas desencadenadas por las degluciones en los tres tercios esofágicos.
- La duración de las ondas deglutorias en los tres tercios esofágicos.
- Tanto por ciento de ondas de amplitud superior a 130 mmHg, límite superior de la normalidad del grupo control ($x \pm 2$ desviaciones estándar).
- Tanto por ciento de ondas de duración superior a 4,5 segundos, límite superior del grupo control (percentil 95).
- Tanto por ciento de ondas multipico en los tres tercios esofágicos.
- Tanto por ciento de ondas completas, fallidas e interrumpidas.
- Proporción de ondas terciarias, tanto completas como mixtas.
- Proporción de ondas efectivas y posiblemente efectivas.
- Proporción de ondas inefectivas.

TABLA II. Clasificación convencional de motilidad esofágica.

Aperistalsis	Ausencia o contracciones simultáneas (< 30 mmHg).
Motilidad esofágica ineficaz	≥ 3 contracciones peristálticas con fallo de la progresión de la onda debido a una inefectiva amplitud de contracción distal (> 30 mmHg) o peristalsis fallida en un segmento de esófago distal.
Normal	Velocidad normal. Amplitud peristáltica normal. ≥ 7 contracciones con progresión intacta de la onda (amplitud > 30 mmHg).
Esófago en cascanueces	Amplitud promedio de la onda peristáltica > 180 mmHg sobre los sensores de presión situados a 3 y 8 cm por encima del EEI.
EEI hipertenso	Presión basal del EEI > 45 mmHg (medido en espiración).
Espasmo esofágico distal degluciones.	Velocidad contráctil > 8 cm/s mg. Sobre los sensores de presión situados a 3 y 8 cm sobre el EEI en ≥ 2
Alteraciones atípicas de relajación del EEI	Anormal relajación del EEI, con algunas normales, pudiendo existir peristalsis simultánea o ausente.
Acalasia	Anormal relajación del EEI. Contracciones simultáneas o ausentes.

Estas variables deben ser evaluadas de forma independiente durante la comida, período postprandial y supino. También es importante correlacionar la sintomatología que va anotando el paciente con el registro manométrico. El período escogido en el registro iría desde 2 minutos antes de anotar los síntomas hasta 5 minutos después (o hasta la hora a la que haya finalizado, si éste tenía una duración superior a 5 minutos).

Como se ha mencionado, la indicación fundamental de esta prueba es la evaluación del dolor torácico no cardiogénico. Según algunos autores, puede identificar un 20% de casos que pasan desapercibidos para la manometría convencional y pruebas de provocación.

INDICACIONES GENERALES DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA CONVENCIONAL

La manometría esofágica puede servir de ayuda en el diagnóstico y manejo de los síndromes esofágicos que incluyen: disfagia, dolor torácico, reflujo gastroesofágico, así como enfermedades sistémicas que incluyen dismotilidad esofágica como uno de sus componentes.

Indicaciones generales de la manometría esofágica⁽⁴⁾

- Estudio de pacientes con disfagia en los cuales se ha descartado una obstrucción mecánica (por ejemplo, estenosis), para detectar:
 - Trastornos motores primarios (acalasia, espasmo esofágico difuso idiopático, EEI hipertónico, peristalsis esofágica sintomática, trastornos motores inespecíficos).
 - Trastornos motores secundarios (asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica⁽¹⁶⁾ o enfermedades sistémicas con trastornos motores esofágicos).
 - Alteraciones motoras en EES y/o orofaringe.
- En la enfermedad por reflujo gastroesofágico para:
 - Localizar el EEI de forma exacta para la realización de pHmetría ambulatoria.

- Evaluación pre y postoperatoria de la cirugía antirreflujo. Exclusión de otros trastornos motores esofágicos, que empeorarían tras cirugía antireflujo (ej acalasia, disfunción peristáltica intensa,...).
- Descartar enfermedades sistémicas causantes de reflujo (sobre todo las enfermedades del tejido conectivo).
- En la evaluación del dolor torácico no coronario. No obstante, la manometría esofágica no debería ser usada de forma rutinaria como exploración de inicio para el dolor torácico u otros síntomas esofágicos a causa de la baja especificidad de los hallazgos y la escasa posibilidad de detectar un trastorno motor clínicamente significativo.
- Valorar la afectación funcional esofágica en el seno de enfermedades sistémicas, fundamentalmente la esclerodermia (se registra típicamente una disfunción peristáltica del cuerpo esofágico e hipotonía del EEI), CREST y síndrome de Raynaud.
- Evaluación de los síntomas de diafagia en pacientes que se han sometido a cirugía antirreflujo o tratamiento de acalasia.

MANOMETRÍA Y TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS (TME) (Tablas II y III)

La clasificación de los TME que se expone a continuación, basada en gran medida en la propuesta por el Grupo Español para el estudio de la Motilidad Digestiva⁽¹⁷⁾ es la siguiente:

- Acalasia (vigorosa o típica).
- Espasmo difuso esofágico idiopático.
- Esfínter esofágico inferior hipertónico.
- Peristalsis esofágica sintomática (difusa o segmentaria).
- Formas intermedias.
- Motilidad esofágica ineficaz.
- Trastornos motores inespecíficos.

El diagnóstico de estos procesos debe hacerse desde una base clínica. La disfagia y el dolor torácico son los síntomas más frecuentes, pudiendo presentarse con otros síntomas menos frecuentes como regurgitación, pérdida de peso e incluso mediante síntomas pulmonares. Dentro del espectro de enfermedades esofágicas, el dolor torácico y la disfagia no son específicos de los trastornos de la motilidad, apareciendo también por ejemplo en esofagitis pépticas o infecciosas. Por tanto, primero hay que excluir estas causas más frecuentes mediante estudios radiográficos y/o endoscópicos. También es importante descartar causas secundarias de los TMPE. En lo que se refiere a la valoración de dolor torácico de causa esofágica, primero se deben excluir cuidadosamente las causas cardio pulmonares.

Criterios manométricos de acalasia

El criterio obligado para su diagnóstico es la aperistalsis en cuerpo esofágico o ausencia completa de contracciones peristálticas normales y deficiencia en la relajación del EEI tras la deglución (Fig. 5). No obstante, la presión basal del EEI puede estar normal o aumentada⁽¹⁹⁾. Como criterios opcionales pueden aparecer: la relajación incompleta del EEI (<80%), la hipertonia del EEI o el aumento de la presión basal del cuerpo esofágico, provocada esta última por la retención de alimentos y secreciones en la luz esofágica y generando así una dilatación progresiva dentro de la evolución natural de la enfermedad. La acalasia vigorosa se define por el comportamiento vigoroso del cuerpo esofágico, definido por la amplitud elevada de las ondas de contracción simultáneas (>60 mmHg), pudiendo aparecer también ondas repetitivas y/o de duración prolongada. Todo eso se traduce en una pobre progresión del bolo.

Estudios en voluntarios sanos no muestran estos criterios en personas “sanas”. Los hallazgos manométricos más relevantes (aperistalsis y relajación incompleta del EEI) están presentes en más del 90% de los casos de acalasia, porcentaje que aumenta al considerar el resto de criterios. Los errores en el diagnóstico pueden proceder de la incapacidad para pasar la sonda a través del EEI en el 10% de los casos o simplemente por la presencia de acalasia con peristalsis “aparentemente normal”. Es frecuente la alteración del EEI que presenta alteraciones de relajación completas o incompletas. Es importante considerar que los hallazgos manométricos de la acalasia no distinguen entre formas primarias o secundarias, que suponen el 5% de las acalacias manométricas, porcentaje que aumenta al aumentar la edad.

En definitiva la manometría identifica la mayoría de pacientes con acalasia tanto adultos como en edad pediátrica⁽¹⁸⁾, existiendo además estudios que muestran su rendimiento muy superior al de los estudios radiográficos y/o endoscópicos, sobre todo en fases iniciales.

Criterios manométricos del espasmo difuso esofágico idiopático

Se considera como criterio obligado la presencia de más de un 30% de ondas simultáneas con persistencia de alguna onda peristáltica. En el registro manométrico se objetiva

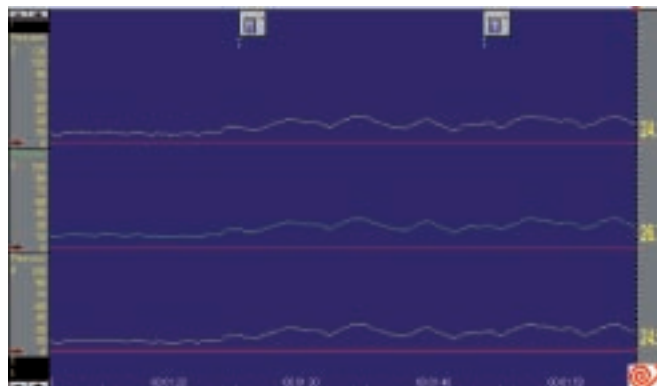


FIGURA 5. Aperistalsis del cuerpo esofágico en una niña de 9 años con acalasia.

como parámetro diagnóstico una velocidad de la peristalsis >8 cm/s. Se consideran criterios opcionales: aumento en la duración de las ondas: aumento en la amplitud de las ondas y/o duración de las mismas, presencia de ondas espontáneas o trifásicas. Pueden además estar presentes la hipertonia del EEI o su relajación anormal⁽¹⁸⁾.

El criterio diagnóstico del espasmo esofágico es la elevada velocidad de las ondas, independientemente de su amplitud, así que la duración de las ondas no debería estar aumentada a no ser que exista una obstrucción funcional o alteración del EEI.

En general el espasmo esofágico difuso se define por criterios más variables que la acalasia, pero también existen estudios en los que un porcentaje de contracciones simultáneas superior al 30% no se encuentra en ningún voluntario sano, siendo sin embargo más prevalente en sujetos sintomáticos. Estas contracciones simultáneas se traducen fisiopatológicamente en una progresión deficiente del bolo, provocando disfagia. Además se estima que un 10% de pacientes con esta enfermedad pueden tener una relajación defectuosa del EEI, lo cual explica parte de los síntomas.

Criterios manométricos del E.E.I. hipertónico

El diagnóstico se establece al objetivar una hipertonia del EEI (presión basal > 35 mmHg durante más de 10 segundos), existiendo además, necesariamente, una relajación esfinteriana normal junto con una peristalsis esofágica normal. Esta patología causa frecuentemente dolor torácico como síntoma principal, así como epigastralgia o disfagia.

Criterios manométricos de la peristalsis esofágica sintomática (esófago “en cascanueces”)

Deben existir ondas primarias de amplitud media elevada. Se considera difusa, si esas ondas aparecen en todo el cuerpo esofágico y segmentaria si aparece sólo en algún nivel del cuerpo esofágico. El EEI debe ser normal, y debe haberse descartado la presencia de reflujo mediante pHmetría. Como criterio opcional se consideran las ondas de duración prolongada.

Motilidad esofágica ineficaz (MEI)

Se considera ineficaz la motilidad del cuerpo esofágico si más del 30% de las ondas de la zona distal tienen baja amplitud (<30 mmHg) o son contracciones no transmitidas. Hasta hace poco este criterio ha sido determinante para decidir en la enfermedad por reflujo gastroesofágico la funduplicatura a realizar (parcial si existe MEI). No obstante, existen estudios controlados recientes que apoyan el hecho de realizar funduplicatura total, independientemente de este criterio, ya que no se ha demostrado que una funduplicatura parcial (tipo Toupet) aporte mayor beneficio o disminuya las complicaciones que puedan derivarse del trastorno motor esofágico frente a la funduplicatura total.

Criterios manométricos de trastornos motores inespecíficos

En este subgrupo se engloban los trastornos motores primarios que no cumplen los criterios de las entidades específicas descritas anteriormente. Deben cumplir al menos uno de los siguientes hallazgos: ondas primarias de amplitud disminuida, ondas espontáneas, retrógradas o no transmitidas, ondas simultáneas segmentarias, ondas trifásicas, de duración prolongada o alteración intermitente en la relajación del EEI.

Los trastornos motores inespecíficos son, sin duda, los hallazgos más frecuentes en los estudios manométricos, aunque existe una variabilidad en su prevalencia según la población estudiada y las alteraciones manométricas consideradas. Se ha comprobado una alta prevalencia de estos trastornos en pacientes sintomáticos. Sin embargo es difícil determinar una relevancia directa de los trastornos motores esofágicos inespecíficos en los síntomas o en las alteraciones fisiológicas. Por tanto su determinación y valor tienen nula o escasa aplicabilidad práctica⁽⁸⁾.

MANOMETRÍA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)⁽¹⁰⁾

Algunos autores han estudiado una serie de hallazgos manométricos en la ERGE, afirmando que el reflujo relevante desde un punto de vista clínico es el resultado final de un proceso fisiopatológico multifactorial, presentando algunos elementos que podrían evidenciarse manométricamente. Estos hallazgos manométricos propuestos serían: la existencia de una peristalsis alterada, un EEI hipotónico (<10 mmHg), longitud corta del EEI o excesivo número de relajaciones transitorias. Sin embargo, lo cierto es que no se ha demostrado que la detección de alguno de estos hallazgos sea un factor predictivo para la ocurrencia de una ERGE clínicamente relevante.

Tampoco se ha demostrado que la detección de alteraciones manométricas sea un factor que prediga lo apropiado de un agente terapéutico en particular, no modificando por tanto la elección del agente terapéutico.

La ERGE refractaria a tratamiento médico se acepta como indicación para cirugía antireflujo, sin embargo tampoco existen hallazgos manométricos para definir la indicación quirúrgica. Se propone la realización de una manometría

esofágica en la evaluación preoperatoria del paciente para determinar la función motora previa a la intervención, pero sobre todo para excluir entidades que podrían empeorar, fisiopatológicamente, tras una cirugía antireflujo (ej. acalasia, espasmo esofágico difuso). Por otro lado existen varios estudios que muestran que la evaluación manométrica de cuerpo y EEI no predice el resultado clínico de la intervención ni tampoco su eficacia. Tampoco predice la ocurrencia de disfagia postoperatoria (ocurre en aproximadamente el 10% de intervenciones), existiendo en general pocos datos para evaluar el beneficio del estudio preoperatorio de la función peristáltica, si bien su uso en esta evaluación preoperatoria se ha generalizado.

Otra indicación de la manometría dentro de la ERGE sería la localización exacta del EEI para situar de forma precisa el electrodo de la pHmetría ambulatoria. Este método es el más exacto para localizar el EEI. En niños pequeños (menos de 5-6 años), en los que no suele ser posible realizar la manometría por la ausencia de colaboración, existe una fórmula basada en la altura del paciente que resulta útil para la localización del esfínter^(4,8).

NUEVOS AVANCES: MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN (HRM)

Recientemente se han desarrollado nuevos equipos de manometría esofágica que permiten una mejor visualización de la actividad contráctil del esófago, así como un mejor estudio de los esfínteres, sobre todo del EEI. La manometría de alta resolución fue iniciada por Clouse y Statiano a principios de la década de los 90. En una serie de estudios la actividad presiva fue evaluada para degluciones líquidas a través de sensores posicionados a una distancia de 1 cm entre ellos a lo largo del esófago. El tiempo, la posición del catéter y el promedio de presión fueron reconstruidos en trazados topográficos en 3D que demostraba la anatomía funcional del esófago (Fig. 6). Cada sensor tiene una sensibilidad circunferencial de 1 mmHg y graban cambios del gradiente de presión en exceso de 6,000 mmHg/s. Al igual que en la manometría convencional, el paciente debe tener un tiempo de ayuno de al menos 6 horas y haber suspendido previamente fármacos que puedan afectar a la presión basal del EEI. El nombre de manometría de alta resolución proviene del desarrollo de sondas micro-manométricas de perfusión de agua con 21-32 canales y más recientemente, nuevas tecnologías han permitido la construcción de catéteres con 36 sensores de presión. Los datos recogidos son registrados en un programa informático y representados en tiempo real de forma temporo-espacial (Fig. 7). Con respecto a la manometría convencional, la HRM proporciona ventajas en la evaluación de la función esofágica. En primer lugar, muestra la acción dinámica del EES, características segmentarias de la peristalsis esofágica o anatomía funcional de la unión esófago-gástrica y en segundo lugar, crea una representación precisa de la relación entre la presión contráctil de la onda peristáltica, presión intrabolo y la resistencia al flujo a través de la unión esófago-gástrica o presión integrada de relajación (PIR). Estos últimos factores son los que promueven el tránsito del bolo alimenticio a través

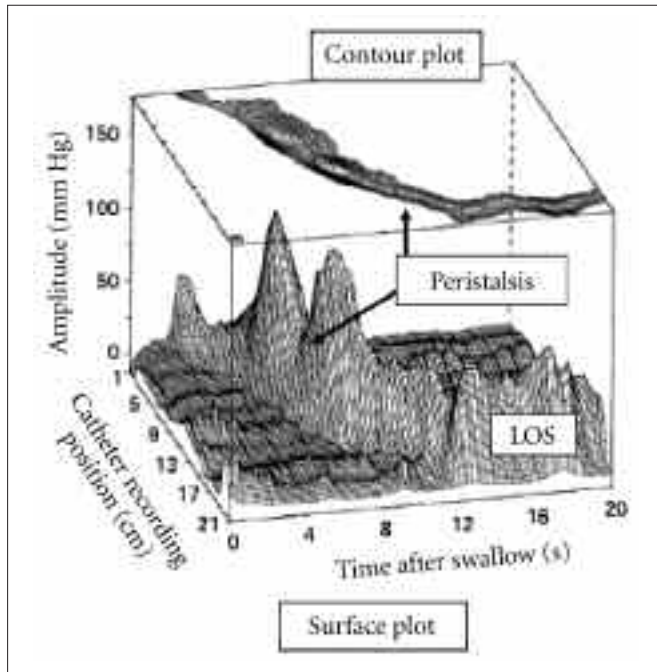


FIGURA 6. Ejemplo de representación topográfica de datos de presión esofágica normal reconstruida de medidas separadas a múltiples niveles. La superficie pseudo-3D representa los picos característicos y progresión de la presión de la onda peristáltica que procede del esófago proximal hasta el esfínter esofágico inferior. Los datos en 3D son representados usando anillos concéntricos a intervalos de 10 mmHg para indicar aumento de amplitudes. Gut 2008; 57: 405–423.

del esófago. A nivel práctico, la HRM facilita la técnica de registro y adquiere mejor calidad el estudio de presiones del esófago, eliminando la necesidad de las “retiradas” que se realizan en la manometría convencional para la valoración funcional de los distintos tramos del esófago. Con todo ello, la identificación de los patrones normales o anormales de motilidad esofágica es más sencilla. En los últimos años ha existido un gran interés por combinar la manometría con una monitorización intraluminal de impedanciometría (Fig. 7). Ésta última cuantifica la impedancia o resistencia al paso de corriente entre pares de anillos dispersados a lo largo de una sonda donde también se encuentran los canales de manometría. El aire y los líquidos tienen distintas características de impedancia que son definidas a su paso por el esófago por los pares de electrodos mencionados anteriormente⁽¹⁹⁾. Durante el registro de impedancia se acepta que una caída de ésta del 50% respecto a la línea basal muestra la entrada del bolo en el esófago y la recuperación de la impedancia a su nivel inicial (50%) indica la salida del bolo en un determinado segmento esofágico.⁽²⁰⁾

Las ventajas que se obtienen con los equipos de alta resolución en los estudios fisiológicos son:

- Rápido y fácil posicionamiento del catéter, eliminando la necesidad de “retiradas”.
- El movimiento del catéter con respecto al EEI no altera los datos.

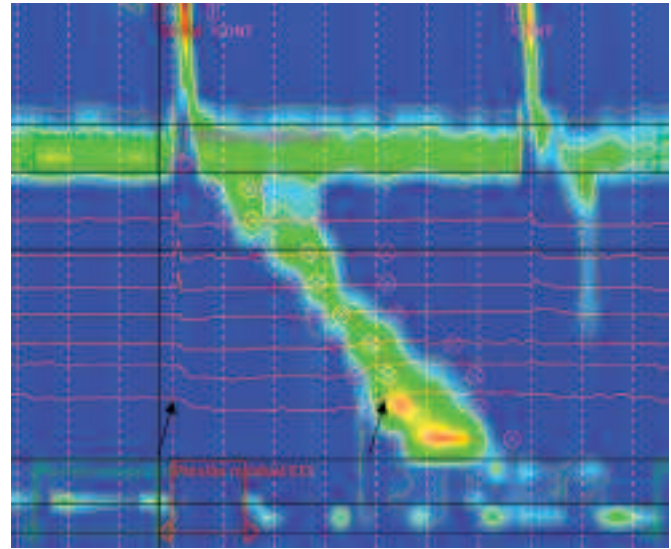


FIGURA 7. Representación de una onda peristáltica normal tras una deglución de 5 mml de agua. Las líneas rojas horizontales corresponden a un registro de impedanciometría que ayuda a determinar si el tránsito esofágico es completo o no. Las flechas negras indican la caída de la impedancia en 50% desde la línea basal (entrada del bolo en esófago) y la recuperación de dicha caída (salida del bolo).

- Disminuye el tiempo requerido para realizar el estudio.
- Facilita el reconocimiento de la función normal o anormal del esófago en un visión temporo-espacial.
- Facilita la colocación de los sensores de pH.

Por el contrario, desventajas que podemos encontrar en esta técnica son:

- Equipamiento de alto coste.
- Falta de experiencia con la representación temporo-espacial, existiendo riesgo de sobre-diagnóstico de trastornos motores esofágicos no significativos funcionalmente.

Los avances que ha supuesto el uso de la manometría de alta resolución son: el estudio del movimiento dinámico y función de la deglución faríngea, estudio de la anatomía funcional segmentaria del esófago, medida objetiva de las fuerzas que intervienen en el transporte del bolo a través del esófago y distinción de las características del esfínter esofágico inferior y componente diafragmático de la barrera anti-reflujo, así como estudio de su movimiento y función a lo largo del tiempo (Fig. 8).

La incorporación de esta nueva técnica ha supuesto igualmente un cambio en los criterios diagnósticos de muchos trastornos motores esofágicos, basados en los criterios de presión topográficos. De la misma forma, se han introducido nuevos conceptos en la lectura de resultados de los registros manométricos obtenidos, como “velocidad frontal de presurización” (VFP) definida ésta como la velocidad de propagación de la onda en el cuerpo esofágico y calculada en la línea isobárica de 30 mmHg, considerándose como normal valores por debajo de 8 cm/s; “índice de contractilidad distal integrada” (CDI) que se calcula multiplicando la presión media de la onda por la longitud y duración de la mis-

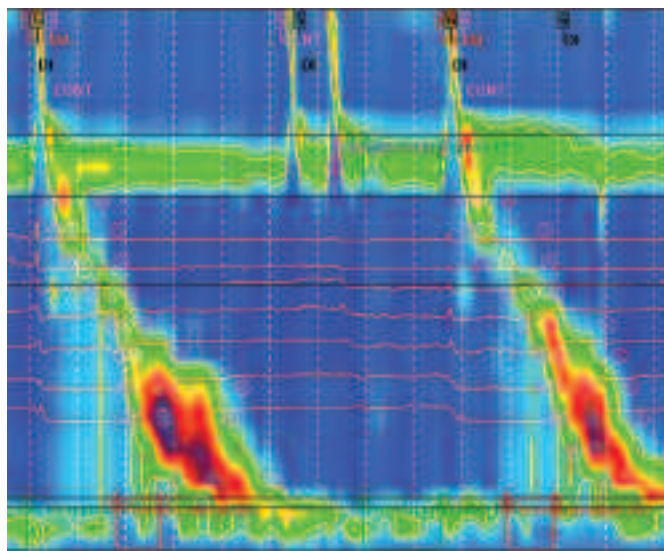


FIGURA 8. Patrón hipercinético asociado a reflujo gastroesofágico en manometría de alta resolución.

ma, siendo su valor normal < 5000 mmHg/s/cm y la “presión integrada de relajación” (PIR) es el tiempo que tarda en pasar del esófago al estómago y durante el cual el EEI debe estar relajado, en condiciones normales es de 4 segundos. Pandolfino y colaboradores⁽²¹⁾ han propuesto una nueva clasificación de motilidad esofágica (Clasificación de Chicago) que se representa en las tablas II y III. La acalasia ha cambiado su clasificación en la actualidad, de forma que se distinguen tres tipos bien diferenciados y con características pronósticas y de tratamiento muy distintas⁽²²⁾. Son la tipo I (clásica) donde existe una ausencia total de actividad contráctil en el cuerpo esofágico, la tipo II en la que se aprecia elevación de la presión compartimentada de rápida propagación y el tipo III (espástica) en la que aparecen ondas simultáneas simétricas. En el caso del espasmo esofágico difuso la HRM permite diferenciar éste de la elevación rápida de la presión intrabolo debida a una dismotilidad focal o alteración de la función del EEI.

Existen una serie de recomendaciones para realizar un adecuado protocolo de estudio con HRM y con vistas a obtener unos resultados lo más cercanos a la realidad posible. De este modo, se aconseja medir la presión basal del EEI tras un mínimo de 5 minutos de habituación, espaciar el tiempo entre dos degluciones líquidas un mínimo de 20 segundos, la realización de múltiples y rápidas degluciones líquidas (esto aumenta la sensibilidad para detectar disfunción del EEI y otras causas de obstrucción funcional o estructural) y se puede considerar el uso de bolos sólidos si los síntomas son intermitentes y se desencadenan con comida sólida⁽²⁰⁾.

Como conclusión, la HRM supone un avance en la medida de la presión intraluminal que reúne los estándares requeridos para una investigación esofágica útil. Los sensores colocados cerca unos de otros describen una completa anatomía del esófago y sus esfínteres. Esta técnica ha mejorado el conocimiento de cómo la alteración de la motilidad esofágica

empeora la función del órgano y causa los síntomas. Existe además una evidencia creciente de que la HRM es capaz de identificar clínicamente importantes anomalías no detectadas por la manometría convencional, aumentando así la eficacia diagnóstica, especialmente en aquellos casos en los que otras pruebas como la endoscopia son negativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1865-84.
2. Ruiz de León A, Sevilla-Mantilla C, Pérez de la Serna J. Manometría esofágica. En: Díaz-Rubio M. *Trastornos motores del Aparato Digestivo*. Madrid: Panamericana; 1996. p. 39-47.
3. Di Lorenzo C, Hillemeier C, Hyman P et al. Manometry study in children: minimum standards for procedures. *Neurogastroenterol Motil*. 2002; 14: 411-20.
4. Nurko S. Gastrointestinal manometry: methodology and indications. In: Walker, Goulet, Kleinman, Sherman, Sanderson (ed). *Pediatric Gastrointestinal disease*. 4th edition. Ontario: BC Decker Inc 2004. p. 1787-808
5. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 27-37.
6. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blacwell JN, Nelson JL, Castell JA, Castell DO. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci*. 1987; 32: 583-592.
7. American Gastroenterological Association. AGA Technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 2005; 128: 209-224.
8. Richter JE, Wu WC, Johns DN, Blacwell JN, Nelson JL et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci*. 1989; 34: 1590-99.
9. American Gastrointestinal Association. AGA Technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128: 209-24.
10. Cucchiara S, Borrelli O. Esophageal manometry in the diagnostic evaluation of infants and children with GER. In: Esposito C, Montupet P, Rothemberg S (eds). *The gastroesophageal reflux in infants and children*. Berlin: Springer; 2004. p. 89-96.
11. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980; 65: 256-267.
12. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology*. 1976; 71: 263-267.
13. Arndorfer RC, Steff JJ, Doods VJ et al. *Gastroenterology* 1977; 73: 23-27.
14. Castell JA, Castell DO. Stationary esophageal manometry. Functional investigation in esophageal disease. In: Modkin IR, Rozen P, Scarpignato C (ed) *Frontiers in gastrointestinal diseases*. Basel: Karger; 1994. p. 74-108.
15. Dent J, Holloway RH. Esophageal motility testing and reflux testing. State of the art and clinical role in the twenty first century. *Gastroenterol Clin N Am*. 1996; 25: 51-73.
16. Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(12): 3050-57

17. Caballero E, Cano MC, Hinojosa J et al. Métodos de estudio de la motilidad digestiva. En: Ponce J (ed). Motilidad digestiva. Barcelona: Prous Science; 1996. p. 19-66.
18. Tovar JA, Prieto G, Molina M, Arana J. Esophageal function in achalasia: preoperative and postoperative manometric Studies. J Pediatr Surg. 1998; 33: 834-38.
18. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, Tutuian R, Castell JA, Castell DO. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001; 280: G457-G462.
19. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. Gut. 2008; 57: 405-423.
20. Tutuian R, Castell DO. Clarificación of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 230-236.
21. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA. American gastroenterological Association. Medical position statement: clinical use of esophageal manometry. Gastroenterology 2005; 128: 207-208.
22. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis, T et al. Achalasia; A new clinically relevant classification by high-resolution manometry. Gastroenterology. 2008; 135: 1526-1533.

Se nombra la tabla III y no viene
Hay dos citas bibliográficas nº 18

pHmetría intraesofágica

I. Eizaguirre Sexmilo

INTRODUCCIÓN

La pHmetría intraesofágica es una técnica que mide la acidez del contenido esofágico, lo que la convierte en una herramienta importante para el estudio del reflujo gastroesofágico (RGE).

Considerada actualmente como la prueba más sensible (90%) y específica (100%)⁽¹⁾, fue descrita por primera vez en 1958 en adultos⁽²⁾ y muy mejorada después por Johnson y DeMeester⁽³⁾. Su uso se extendió a los niños en los años 1980, sobre todo a partir de los trabajos de Boix-Ochoa y cols.⁽⁴⁾ y Euler y cols.⁽⁵⁾.

Consiste básicamente en la colocación de una sonda a través de la nariz, que lleva incorporados dos microelectrodos de cristal o de antimonio, previamente calibrados, que transmiten la información de la acidez intraesofágica e intragástrica a una unidad de almacenamiento tipo Holter. Las nuevas tecnologías permiten que esta transmisión pueda llevarse a cabo incluso sin cables^(6,7).

Para la correcta ubicación de los electrodos puede recurrirse a la localización manométrica del esfínter esofágico inferior o al empleo de las fórmulas de Strobel y cols.⁽⁸⁾ y Tovar y cols.⁽⁹⁾ pero, en la práctica, lo que se suele hacer es comprobar que la primera medición es correcta (pH ácido en el estómago, 1-2, y cercano a 7 en el esófago), y, en todo caso, una radiografía de tórax-abdomen (Fig.1).

Es conveniente que en los días previos el paciente no ingiera alimentos ricos en chocolate o grasa y, si es posible, le sea retirada toda medicación que pueda alterar la prueba⁽¹⁰⁾.

La pHmetría mide fundamentalmente la exposición ácida esofágica, pero de forma indirecta puede dar idea del vaciamiento gástrico, observando el tiempo que tarda el pH gástrico en bajar a su valor normal tras la neutralización del ácido por la comida y su consiguiente ascenso. También permite determinar la presencia de reflujo gastroduodenal alcalino cuando se produce un ascenso del pH gástrico no relacionado con la ingesta.

UTILIDAD

Las principales indicaciones de la pHmetría se dan en lactantes con RGE que no responden al tratamiento médico, o con pausas de apnea o con episodios de aparente riesgo vital. También en niños con problemas respiratorios,

como asma refractaria al tratamiento o neumonías recurrentes. Además, es útil para control del tratamiento médico y para comprobar el resultado de la cirugía antirreflujo^(10,11).

La principal limitación de la pHmetría, y que condiciona que su sensibilidad no sea máxima, es el hecho de que mide sólo pH, no el volumen de lo refluido. Al no tener en cuenta reflujos ácidos leves (de pH entre 4 y 7) ni reflujos alcalinos, puede haber falsos negativos. En pacientes pretérmino o lactantes pequeños, en los que la frecuencia de las tomas hace que el contenido gástrico esté neutralizado mucho tiempo es donde con más frecuencia pueden aparecer resultados falsamente negativos.

En los últimos tiempos se ha empezado a usar la impedanciometría intraluminal para el estudio del RGE⁽¹²⁻¹⁵⁾, técnica que tiene la ventaja de que mide todo lo que refluye, sea ácido o alcalino, y se realiza a la vez que la pHmetría. Seguramente será la prueba que se emplee en el futuro, pero la mayoría de los trabajos actuales están basados en pocos pacientes y la interpretación de las gráficas todavía no se ha estandarizado, por lo que para algunos autores la pHmetría sigue estando considerada como el *gold standard* para el estudio del RGE⁽¹⁶⁾.



FIGURA 1. Radiografía de tórax-abdomen que muestra la posición de los electrodos esofágico y gástrico (flechas).

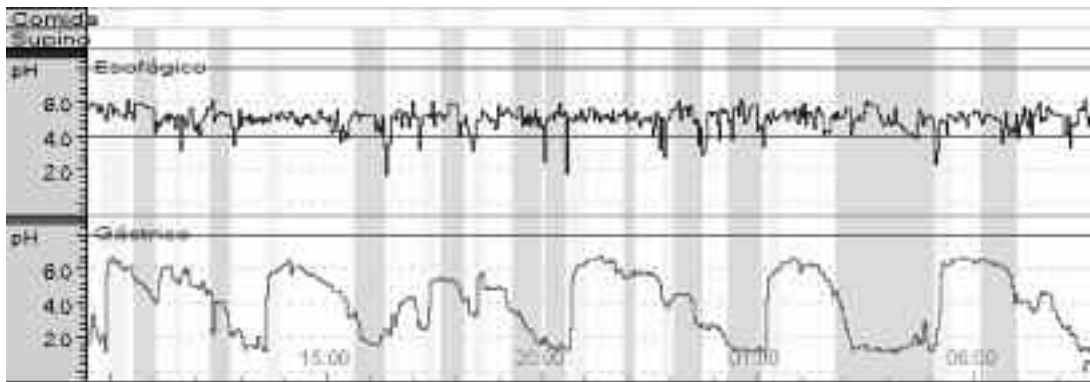


FIGURA 2. Trazado pH métrico normal (1,1% de tiempo total por debajo de pH 4). La línea superior muestra el pH esofágico, normal entre 6-7, considerándose que ha habido un reflujo cuando baja de pH 4. La línea inferior corresponde al pH gástrico, que debe estar entre 1-2. Las elevaciones se deben a las comidas, aunque también puede haber subidas del pH fuera de las mismas en presencia de reflujo duodenogástrico.

Tabla de reflujo-esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr
Duración del período (HH:MM)	23:34	15:37	07:57	02:26	16:42
Número de reflujos	10	9	1	2	6
Número de reflujos prolongados (>5 minutos)	0	0	0	0	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	2	2	1	0	1
Tiempo pH<4 (minutos)	15	11	3	1	8
Fracción de tiempo en pH4 (%)	1,1	1,2	0,7	0,8	0,9
Índice de reflujo (refl/hora)	0,4	0,6	0,1	0,8	0,4
Aclaramiento esofágico (min/refl)	1,5	1,3	3,5	0,6	1,4

DESCRIPCIÓN

El sistema de registro permite marcar el momento de las comidas al igual que todos los eventos que se produzcan durante las 24 horas que suele durar la prueba (llanto, dolor, vómitos, pausas de apnea, bradicardia, etc.), así como las diferentes posiciones que adopte el niño en cada momento (supino, prono, de pie, sentado).

En una gráfica normal (Fig. 2) se pueden observar las variaciones normales del pH gástrico en relación con las comidas, y una línea más o menos constante que corresponde al pH del esófago. Cuando el pH esofágico baja de 4 se considera que hay reflujo y los cuatro parámetros clásicos empleados para medirlo son:

- El porcentaje tiempo que el pH esofágico está por debajo de 4, o índice de reflujo.
- Número total de episodios de reflujo.
- Número de reflujos superiores a 5'.
- Duración del reflujo más largo.

Además de estos cuatro parámetros clásicos, se puede también calcular:

- Índice oscilatorio⁽¹⁷⁾, que es el tanto por ciento del tiempo en que el pH oscila entre 3,75 y 4,25.
- Número de reflujos por hora (que algunos autores denominan "índice de reflujo", y no debe confundirse con el % de tiempo bajo pH 4).
- Área bajo la curva de pH⁽¹⁸⁻²¹⁾.
- Duración media de los episodios de reflujo.
- Duración media de los episodios de reflujo durante el sueño (DMRS), que es un parámetro especialmente útil en los niños con RGE y manifestaciones respiratorias ya que estos pacientes tienen una forma especial de reflujo,

con episodios nocturnos prolongados de reflujo (Fig. 3). Una DMRS alta es predictor de una buena evolución de los problemas respiratorios tras la supresión del RGE⁽²²⁻²⁶⁾.

Existen diferentes *scores* pH métricos, obtenidos de diferentes maneras, generalmente en base a las desviaciones estándar obtenidas a los con algunos de los parámetros anteriores o de otros parámetros pH métricos^(3-5,7,27-30).

Diferentes sociedades científicas han publicado también sus criterios para medir e interpretar la pHmetría esofágica^(8,31-33).

Esta falta de unificación en la forma de medir la pHmetría esofágica refleja la dificultad para determinar un patrón de normalidad.

¿Qué tiene valor en la práctica?

1. Quizás la mejor manera de definir la intensidad del RGE^(8,34) es la que lo clasifica según el % de tiempo que el pH está por debajo de 4, esto es, el índice de reflujo en:
 - GE leve: cuando es inferior al 10% (Fig. 4).
 - RGE moderado: entre el 10 y el 20% (Fig. 5).
 - RGE grave: por encima del >20% (Fig. 6).

En ocasiones puede apreciarse el fenómeno denominado "cavidad común", que consiste en que los trazados esofágico y gástrico son prácticamente paralelos, lo que denota una insuficiencia completa del esfínter esofágico inferior y, por tanto, una situación de reflujo constante, en la que el pHmetro puede marcar índices muy altos de reflujo (Fig. 7), o no tanto (Fig. 8), si el estómago no se acidifica lo suficiente.

2. Además de fijarnos en una cifra, hay que ver la gráfica en su conjunto y observar si los episodios de reflujo tie-

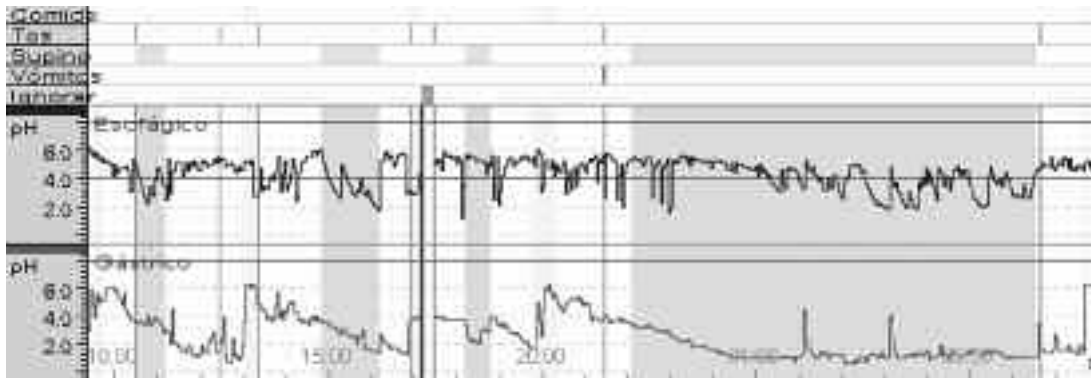


Tabla de reflujo-esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Tos	Vómitos
Duración del período (HH:MM)	23:37	11:39	11:58	01:28	08:15	00:14	00:02
Número de reflujos	64	16	48	4	17	2	0
Número de reflujos prolongados (>5 minutos)	19	3	16	2	3	0	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	31	8	31	8	15	2	0
Tiempo pH<4 (minutos)	296	47	249	22	61	4	0
Fracción de tiempo en pH4 (%)	20,9	6,8	34,7	24,8	12,4	28,6	0,0
Índice de reflujo (refl/hora)	3,4	1,5	6,1	3,6	2,4	12,0	0,0
Aclaramiento esofágico (min/refl)	3,7	2,8	3,4	4,2	3,2	1,4	0,0

FIGURA 3. Trazado típico de un paciente respiratorio, con reflujo grave (20,9%) y con episodios largos durante el sueño. Por tanto, la DMRS (duración media de los reflujos durante el sueño) es alta.

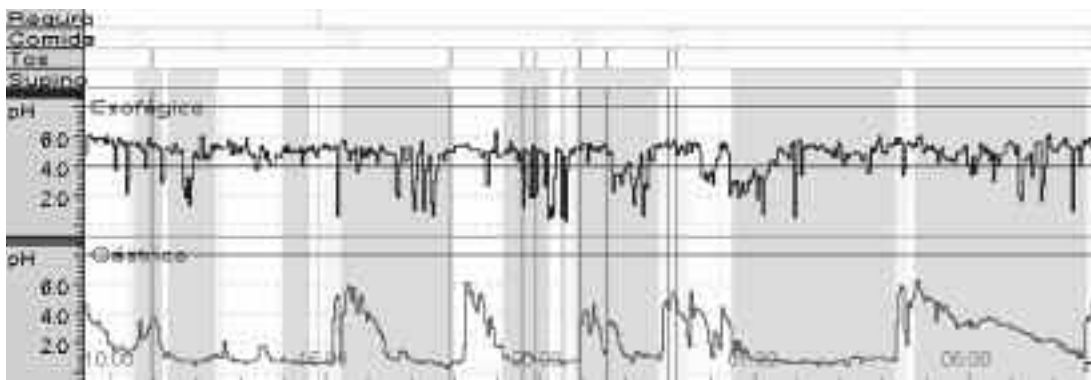


Tabla de reflujo-esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Regurg.	Tos
Duración del período (HH:MM)	23:47	07:50	15:57	03:21	11:44	00:02	00:18
Número de reflujos	52	16	36	1	40	0	2
Número de reflujos prolongados (>5 minutos)	4	0	4	0	4	0	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	8	2	8	0	8	0	1
Tiempo pH<4 (minutos)	124	24	100	1	99	0	2
Fracción de tiempo en pH4 (%)	8,7	5,1	10,5	0,7	14,2	0,0	13,3
Índice de reflujo (refl/hora)	2,4	2,2	2,5	0,3	4,0	0,0	7,7
Aclaramiento esofágico (min/refl)	2,2	1,4	2,5	1,5	2,1	0,0	1,0

FIGURA 4. Lactante con crisis de apnea y reflujo gastroesofágico leve (8,7%).

nen o no que ver con las comidas (momento en que el reflujo es más “fisiológico” y, por otro lado, el contenido gástrico está más tamponado), si el trazado esofágico está muy cercano al pH 4, si el canal gástrico está

poco ácido por la frecuencia de las tomas o porque el vaciamiento gástrico es prolongado o si los reflujos tienen lugar durante el sueño (para pacientes respiratorios).

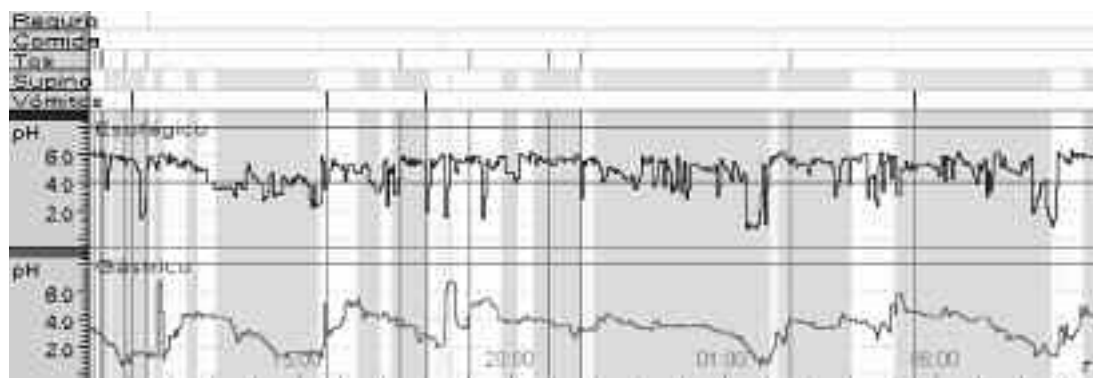


Tabla de reflujo-esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Regurg.	Tos	Vómitos
Duración del período (HH:MM)	23:48	07:34	16:14	00:47	13:04	00:02	00:20	00:08
Número de reflujos	47	14	37	1	19	0	1	0
Número de reflujos prolongados (>5 min.)	7	0	6	0	2	0	0	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	21	3	20	0	21	0	0	0
Tiempo pH<4 (minutos)	148	21	127	1	55	0	0	0
Fracción de tiempo en pH4 (%)	10,4	4,6	13,1	3,1	7,1	0,0	3,3	7,5
Índice de reflujo (refl/hora)	2,2	1,9	2,6	1,3	1,6	0,0	3,1	0,0
Aclaramiento esofágico (min/refl)	2,8	1,4	3,0	1,4	2,7	0,0	0,6	0,0

FIGURA 5. Reflujo gastroesofágico moderado (10,4%) en un paciente vomitador.

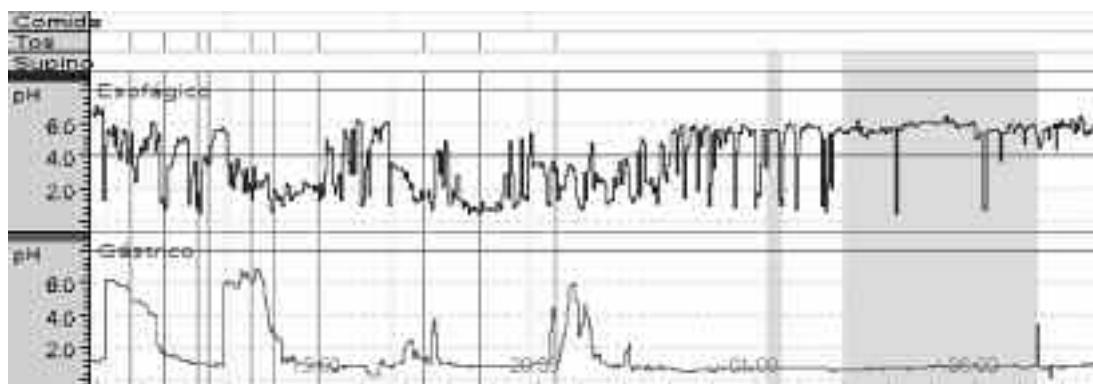


Tabla de reflujo-esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Tos
Duración del período (HH:MM)	23:24	18:42	04:42	00:25	08:00	00:20
Número de reflujos	151	150	1	3	108	9
Número de reflujos prolongados (>5 minutos)	11	11	0	0	9	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	29	29	0	3	29	1
Tiempo pH<4 (minutos)	361	360	1	7	265	14
Fracción de tiempo en pH4 (%)	25,7	32,1	0,5	28,3	55,3	70,0
Índice de reflujo (refl/hora)	8,7	11,8	0,2	10,0	30,2	90,0
Aclaramiento esofágico (min/refl)	1,8	1,6	1,3	1,7	1,1	0,5

FIGURA 6. Paciente neurológico con reflujo gastroesofágico grave (25,7%).

CONCLUSIONES

- La pHmetría es útil para detectar reflujo ácido.
- Tiene limitaciones (falsos negativos) en lactantes pequeños y cuando el estómago no se acidifica adecuadamente.

- Hasta que la impedanciometría no se asiente como técnica de uso extendido, seguirá siendo el *gold standard* para el estudio del RGE.

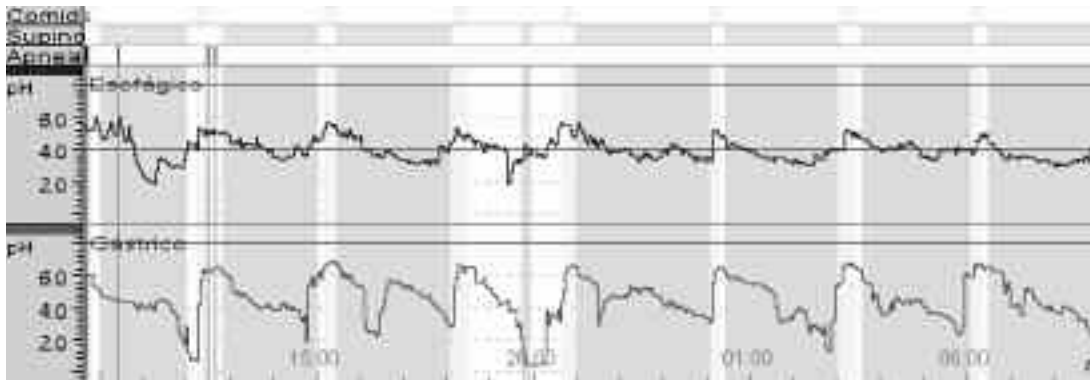


Tabla de reflujo-Esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Tos
Duración del período (HH:MM)	23:36	05:45	17:50	02:00	16:00	00:10
Número de reflujo	96	10	87	2	58	0
Número de reflujo prolongados (>5 minutos)	24	1	23	0	19	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	111	16	111	0	82	0
Tiempo pH<4 (minutos)	615	38	576	2	459	0
Fracción de tiempo en pH4 (%)	43,4	11,1	53,9	1,7	47,9	0,0
Índice de reflujo (refl/hora)	7,2	2,0	10,6	1,0	7,0	0,0
Aclaramiento esofágico (min/refl)	3,6	3,4	3,1	1,0	4,1	0,0

FIGURA 7. Reflujo gastroesofágico muy grave (43,4%) en lactante con apneas. El trazado sugiere “cavidad común” con trazados casi paralelos.

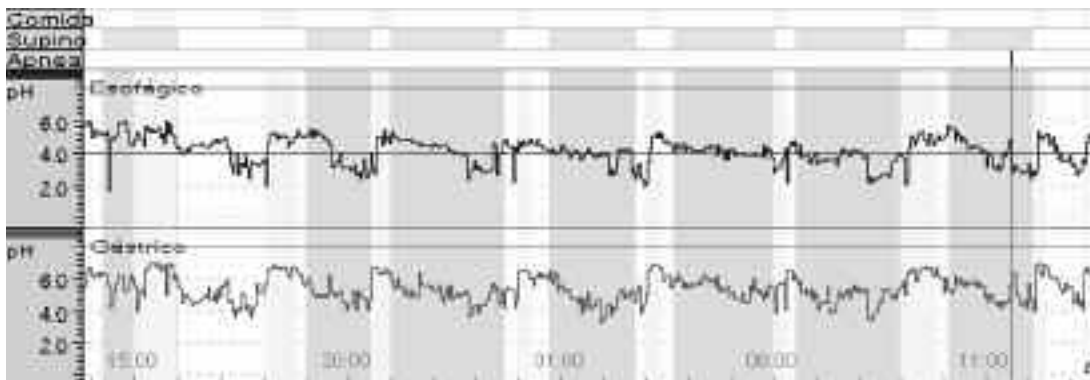


Tabla de reflujo-Esofágico

	Total	Erguido	Supino	Comida	PostPr	Tos
Duración del período (HH:MM)	1d	09:15	14:45	04:09	15:04	00:02
Número de reflujo	88	27	65	11	62	0
Número de reflujo prolongados (>5 minutos)	15	4	10	1	11	0
Duración del reflujo más largo (minutos)	42	23	42	9	31	0
Tiempo pH<4 (minutos)	359	97	262	24	224	0
Fracción de tiempo en pH4 (%)	25,0	17,6	29,6	9,6	24,9	0,0
Índice de reflujo (refl/hora)	4,9	3,5	6,3	2,9	5,5	0,0
Aclaramiento esofágico (min/refl)	3,1	3,0	2,8	2,0	2,7	0,0

FIGURA 8. En este paciente los trazados paralelos y la escasa acidificación del estómago hacen pensar que el 25% que marca el pHmetro está probablemente infravalorado y refluye mucho más.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spitz L, McLeod E. Gastroesophageal reflux. *Seminars in Ped Surg.* 2003; 12: 237-240.
2. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastroesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Biol Med.* 1958; 98: 225-227.
3. Johnson LF and DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus, a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974; 62:16-24.
4. Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil Vernet JM. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg.* 1980; 15: 74-78.
5. Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four hour oesophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology.* 1981; 80: 957-961.
6. Lawrence BL, Taylor D. Esophageal pH monitoring goes wireless. *Nursing.* 2007; 37: 26-7.
7. Friedman M, Schalch P, Vidyasagar R, Kakodkar KA, Mazloom N, Joseph NJ. Wireless upper esophageal monitoring for laryngopharyngeal reflux (LPR). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:471-6.
8. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: Application to the tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94: 81-84.
9. Tovar JA, Blarduni E, Torrado A, Arana J, Garay J, Tapia I. Acid exposure and reflux esophagitis. *Ped Surg Int.* 1988; 3: 326-30.
10. Armas H, Molina M, Peña L, Eizaguirre I, Juste Ruiz M, Sánchez Ruiz F. Indicaciones actuales de la monitorización de la pHmetría esofágica. Bousoño García C. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 49-56.
11. Soyer T, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Ciftci AO, Büyükpakmukçu N. The use of pH monitoring and esophageal manometry in the evaluation of results of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2007; 17: 158-62.
12. López Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macías MC, Silny J, Sifrim D. Acid and non-acid gastro-esophageal reflux in newborns. Preliminary results using intraluminal impedance. *Cir Pediatr.* 2005; 18: 121-6.
13. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 947-8.
14. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, Sifrim D. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2006; 118: 793-4.
15. Granero R, Moya MJ, Cabo JA, Fernández I, Tuduri I, López Alonso M. Importancia de la impedanciometría esofágica en el diagnóstico de los episodios aparentemente letales. *Cir Pediatr* 2008 (En Prensa).
16. Dughera L, Navino M, Cassolino P, Pellicano R. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007; 53: 143-52.
17. Vandenplas Y, Lepoudre R, Helven R. Dependability of esophageal pH-monitoring data in infants on cutoff limits: the oscillatory index. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 304-309.
18. Peña L, Doménech E, Armas H. Área bajo la curva pH < 4: Parámetro predictor evolutivo del reflujo gastroesofágico. *Acta Pediatr Esp.* 1993; (Supl 51): 105.
19. Tovar JA, Eizaguirre I, Weilin W. Automatic measurement of the "Area under the curve" in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17: 345-6.
20. Izquierdo MA, Tovar JA, Eizaguirre I. L'exposition acide esophagienne en un seul chiffre: La surface sous la courbe de pH. *Chir Pediatr.* 1989; 30: 1-5.
21. Vandenplas Y, Frackx-Goosens A, Pipeleers-Marichal M. Area under pH 4: Advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 9: 34-9.
22. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG, Matlak ME, Book LS. Esophageal pH Monitoring during sleep identifies children with respiratory symptoms from gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1981; 80: 1501-6.
23. Eizaguirre I, Tovar JA, Emparanza J. Estudio clínico y pH métrico del reflujo gastroesofágico en niños con manifestaciones respiratorias. *An Esp Pediatr.* 1989; 30: 451-6.
24. Halpern LM, Jolley SG, Tunell WP, Johnson DG, Sterling, CE. The mean duration of gastroesophageal reflux during sleep as an indicator of respiratory symptoms from gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 686-90.
25. Bardají C, Martíñez MA, Conde J, Prado ML, Bento L. Estudio de la función esofágica mediante pHmetría intraluminal prolongada en pacientes afectados de reflujo gastroesofágico y manifestaciones respiratorias. *Cir Pediatr.* 1989; 2: 117-21.
26. Peña L. Correlación entre neuropatías crónicas y reflujo gastroesofágico. *An Esp Pediatr.* 1997; (Supl 95): 31-4.
27. Vandenplas Y, Sacre L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants (from 0 to 15 months old). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987; 6: 220-4.
28. Lama R. Protocolo. Reflujo gastroesofágico en la infancia. *Acta Pediatr Esp.* 1990; 48 (Supl 3): 32-4.
29. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Boccieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut.* 1990; 31: 129-131.
30. Le Luyer B, Bocquet A, Schirrer J, Bouloche J, Lebeurier I, Chapoy P. La pH-métrie oesophagienne chez l'enfant. Aspects méthodologiques et étude de la littérature en fonction des indications. *Ann Pediatr.* 1992; 39: 13-26.
31. Working Group of ESPGAN. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 467-471.
32. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 253-62.
33. Pehl C, Keller J, Merio R, Stacher G. Esophageal 24 hour-pHmetry. Recommendations of the German Society of Neurogastroenterology and Motility and the Study Group for Gastrointestinal Functional Disorders and Function Diagnostics of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. *Z Gastroenterol.* 2003; 41: 545-56.

Impedanciometría esofágica

M.J. Moya, R. Granero Cendón, J. Antonio Cabo, M. López-Alonso

INTRODUCCIÓN

Desde que se introdujo en los años 1980, la monitorización del pH esofágico continúa siendo la técnica más utilizada en la mayoría de las unidades de motilidad intestinal para el estudio de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE). Sin duda se trata de la mejor forma de detectar reflujo ácido, y presenta la indudable ventaja de realizar registros de 24 horas que actualmente se adaptan perfectamente a la vida normal del paciente, desde que surgieron los sistemas ambulatorios.

En el ámbito pediátrico, con la evolución de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), al intentar explicar la relación entre el reflujo gastroesofágico con determinadas patologías digestivas y extradigestivas, como episodios cardiorrespiratorios (ECR), se planteó algún problema respecto de la utilidad de la pH-metría. Cuando en estos pacientes se realizaba la pH-metría, debido a que el ácido del estómago está tamponado prácticamente el 90% del tiempo por las tomas continuas de leche, se evidenció que la técnica no era eficaz⁽¹⁾, a pesar de que estos niños tienen completamente desarrollada la capacidad de acidificación gástrica⁽¹⁻³⁾.

En 1991⁽⁴⁾ se empiezan a publicar los primeros trabajos sobre impedancia esofágica, técnica que, de forma independiente del pH, estudia el movimiento de líquido y/o gas a través del esófago. Se valida primero en adultos donde tiene también múltiples aplicaciones (estudio del RGE asociado a tos crónica, asma bronquial, fibrosis quística, pacientes en tratamiento continuo con inhibidores de la bomba de protones o IBP...). El sistema básico es el mismo que el de la pHmetría ya que se trata de una sonda colocada por vía nasal y conectada a un sistema grabador que permite registros prolongados. En 1996⁽⁵⁾, se hacen los primeros estudios en niños escolares y lactantes. En ellos, el número de reflujo no-ácidos supera ampliamente los detectados por pHmetría, siendo más frecuentes durante las comidas y en la primera hora postprandrial.

Otra cuestión importante que surge en este punto es cómo afecta al reflujo detectado sólo por impedancia, es decir, el reflujo débilmente ácido o débilmente alcalino a los pacientes. La ausencia de un método diagnóstico fiable ha infradiagnosticado durante mucho tiempo la implicación de los reflujo no ácidos en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo, así como la aparición de sintomatología resistente a

los tratamientos con alcalinos, antiH₂ e inhibidores de la bomba de protones. Como se ha postulado en la literatura, aunque de forma contradictoria, las patologías que se producen, bien por estimulación de receptores de la vía aérea, bien por microaspiraciones de contenido gástrico, es de esperar que se produzcan tanto con reflujo ácido como no-ácidos. Los elementos agresivos del contenido gástrico para la mucosa del esófago son principalmente el ácido y la pepsina, existiendo una correlación estadísticamente significativa entre la duración de la exposición ácida y la gravedad de las lesiones esofágicas^(6,7).

DEFINICIONES DE IMPEDANCIOMETRÍA

La impedanciometría es un nuevo método que permite identificar flujos intraesofágicos anterógrados y retrógrados de líquido y gas. Esta técnica mide la resistencia al paso de la corriente eléctrica entre dos electrodos que ofrece un bolo de líquido y/o gas cuando éste los atraviesa, independientemente del pH⁽⁵⁾. Cuando el material tiene una alta conductividad, como ocurre con el reflujo ácido, la impedancia cae, e inversamente sucede cuando el esófago es atravesado por gas de baja conductividad. Por lo tanto, es capaz de detectar, con la asociación de la sonda de pH, no sólo episodios de reflujo ácido y no ácido, sino también el comportamiento del gas en el esófago de estos niños. La distribución de electrodos de impedancia a lo largo de todo el esófago (con una separación que varía dependiendo de la longitud del esófago del niño) permite, además, medir la altura a la que asciende el líquido. La impedancia es capaz de detectar pequeños volúmenes de líquido produciendo patrones típicos de deglución y de reflujo, aunque no es posible medir la cantidad de líquido que se mueve a través del esófago⁽⁸⁾.

Deglución

Descenso brusco de la impedancia en sentido anterógrado.

Gas

Subida brusca (no más de 2 seg) de al menos el 50% del valor previo basal de impedancia en al menos 2 canales consecutivos, uno de ellos alcanzando valor superior a 5.000 ohms (Ω). Para identificar un reflujo de gas, no hace falta que exista latencia retrógrada, puede ser un patrón simultáneo en todos los canales.



FIGURA 1. Reflujo ácido (1a) y episodio de gas (1b).

Reflujo⁽⁹⁾

Se define reflujo gastroesofágico detectado por impedancia como una caída secuencial y retrógrada en la impedancia de al menos el 50% de el valor basal previo, empezando en el esófago distal y propagándose al menos en los dos canales distales. De acuerdo con el análisis conjunto de los cambios de pH, el reflujo detectado por impedancia se clasifica como ácido si el pH cae por debajo de 4 al menos durante 4 segundos, o cuando el pH está ya por debajo de 4 y baja una unidad durante al menos 4 segundos. Se define como reflujo débilmente ácido la caída de más de una unidad durante al menos 4 segundos cuando el pH está entre 4-7. El reflujo se considera débilmente alcalino cuando hay evidencia de reflujo en la impedanciometría, pero el pH no baja por debajo de 7.

A continuación, en las figuras 1, 2 y 3, se pueden observar ejemplos de reflujo: ácido, débilmente ácido y no ácido.

Reflujo gas-líquido

Debe cumplir los criterios de ambos eventos.

Tiempo de exposición al bolo

Suma de todos los periodos en los que se detecta reflujo por impedancia. Los periodos están limitados por la entrada del bolo (caída de la impedancia por debajo del 50% de la línea basal) y la salida del bolo (normalización de los valores por encima del 50% de la línea basal media). Se mide en el canal más distal esofágico.

Re-reflujo

Los reflujo detectados por impedancia que se producen cuando aún no se ha aclarado el contenido ácido esofágico.

Extensión proximal

La extensión proximal de cada reflujo se mide en el trazado de impedancia, señalando el último canal proximal en el que se aprecia caída del trazado que corresponde al paso de contenido líquido.

Exposición ácida esofágica

La exposición ácida esofágica se calcula como:

- Exposición ácida relacionada con el reflujo: tiempo en el que el pH está por debajo de 4 asociado con un reflujo detectado por impedancia, dividido entre el tiempo total de monitorización.
- Exposición ácida esofágica total: tiempo total (relacionado o no con el reflujo) de pH menor de 4 dividido por el tiempo total de monitorización.

Aclaramiento ácido y aclaramiento del bolo

Se define como el tiempo de exposición ácida y el tiempo de exposición al bolo, respectivamente, dividida por el número total de reflujo.

La razón principal por la que un episodio de reflujo en la gráfica de impedancia no es detectado por la pHmetría (falso negativo) es la corta duración de los episodios de reflujo ácido (<15 seg). La razón más frecuente de falsos positivos, es decir, caídas de pH que no se correlacionan con evento por impedancia, es el aclaramiento ácido de un reflujo previo durante una deglución, seguida de las oscilaciones de pH alrededor del valor 4, que hacen que pequeñas caídas, sitúen los valores por debajo de 4 durante periodos importantes de tiempo⁽¹⁰⁾.

SISTEMAS COMERCIALES

Actualmente, existen en el mercado tres sistemas de registro y análisis del trazado (Sandhill, Silny, MMS) que se pueden dividir en dos categorías: sistemas de registro de la impedancia y pH y análisis *offline* del estudio, y sistemas de monitorización *online*.

El Instituto de Ingeniería Biomédica *Helmholtz*, de la Universidad Tecnológica de *Aachen*, en Alemania, desarrolló un *software* que permite la visualización *online* de las señales de impedancia y de otras señales de libre elección por parte del usuario del sistema monitorización: *motility*. De esta forma se puede visualizar en tiempo real la impedancia simultáneamente junto con otras señales, como puede ser el pH, para comprobar la acidez de los bolos detectados por impedancia.



FIGURA 2. Reflujo no ácido (2a) y reflujo alcalino (2b).

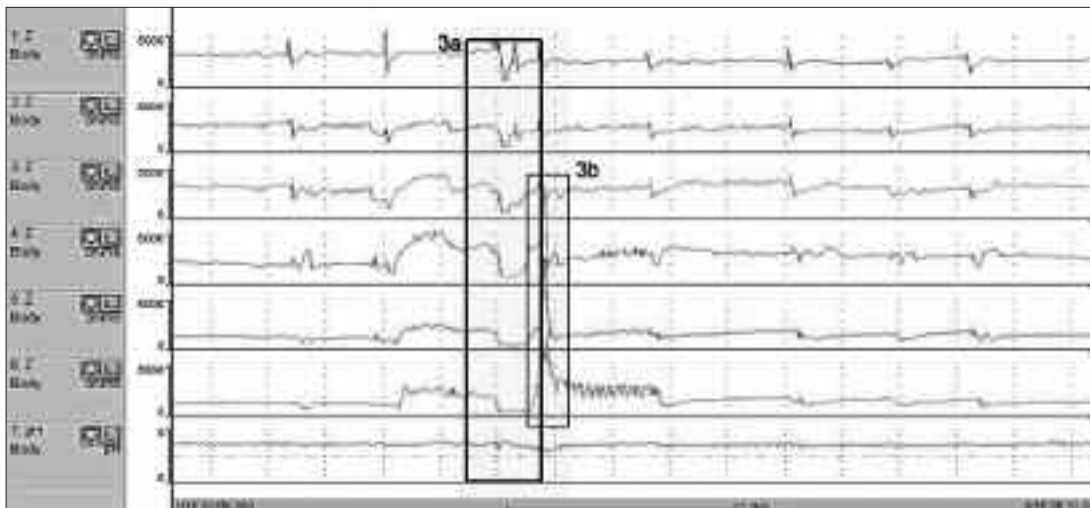


FIGURA 3. Reflujo no ácido (3a) y episodio de gas (3b).

cia; constantes respiratorias, para estudiar la relación temporal entre el reflujo gastroesofágico y la enfermedad respiratoria, y viceversa... El *software* presenta una serie de limitaciones muy importantes en este tipo de estudios ya que no realiza de forma automática los análisis de los trazados de pH ni de impedancia, ni permite contrastar las dos técnicas en cuanto al número de reflujos y la caracterización de los mismos. Otro inconveniente es que es un sistema estático, lo que obliga al paciente a estar ingresado en el hospital y en una posición fija de decúbito supino en la cama, para el correcto registro de la señal de impedancia y de las demás señales del paciente.

Por otra parte, *Sandhill Scientific* ha desarrollado una herramienta *software* de registro y análisis de la señal de impedancia y pH denominada *BioView*. Este *software* permite registrar los valores de pH e impedancia en el esófago de un paciente simultáneamente durante 24 horas. Para ello, una vez realizado un estudio ambulatorio con un determinado sistema de registro y descargado en el programa, da la posibilidad de analizar automáticamente todo el estudio de impedancia y el de pH, con la posibilidad de cambios de paráme-

tros si el usuario no está de acuerdo con lo medido por el programa; también permite interrelacionar ambas pruebas para poder comprobar qué reflujos detectados por impedancia son detectados por pH (esto es, reflujos ácidos) y cuáles no (reflujos débilmente ácidos y alcalinos).

La principal ventaja de este sistema, principal inconveniente del anterior, reside en la metodología. El paciente no tiene que estar localizado en una determinada cama del hospital, sino que puede hacer vida normal puesto que este sistema es ambulatorio. El registrador tiene unas dimensiones muy reducidas, con lo cual puede ser incorporado al vestuario del paciente como una pequeña “mochila”. Como desventaja debemos señalar que el *software* es un sistema cerrado para la introducción de otras señales de interés por parte del estudio, de esta forma no es capaz de registrar simultáneamente señales respiratorias con las señales de impedancia-pH para comprobar la relación temporal entre las mismas.

Por último, el sistema “*Ohmega*” de *Medical Measurements Systems (MMS)* es igualmente una herramienta *software* para el registro y análisis automático *offline* de las seña-

les de impedancia-pH y presión intraesofágica que resultan de un estudio ambulatorio de 24 horas. El sistema *Ohmega* permite registrar, almacenar, ver y analizar pH, impedancia y presión en el tracto gastrointestinal.

ESTADO ACTUAL DE LA IMPEDANCIOMETRÍA

Como suele suceder con todas las técnicas nuevas en clínica, la impedanciometría está actualmente en continua evolución. Uno de las principales limitaciones de esta prueba diagnóstica era la falta de automatización en el análisis de los registros. Esto implica dos problemas. Por una parte, que el tiempo de análisis de un trazado de 24 horas con 8 u 11 canales (dependiendo de si se incluyen señales respiratorias) por una persona con experiencia en la lectura de impedancia es de aproximadamente 3-4 horas, dependiendo de la dificultad del registro y del número de eventos, que hay que registrar también manualmente en una base de datos de 13 variables por reflujo; por otra parte y como consecuencia de lo anterior, es muy difícil que los estudios los analicen más de una persona, tanto por el tiempo como por la dificultad (se requiere un buen nivel de aprendizaje), por lo que se pueden producir sesgos. La segunda desventaja importante que presenta la técnica es la misma que en el caso de la pHmetría, es decir, la de asignar un límite arbitrario para establecer el reflujo. ¿Qué ocurre con aquellos episodios que no alcanzan el 50% de la línea basal media, o que producen caída de impedancia tan sólo en un canal? Son cuestiones que hasta hoy no tienen respuesta⁽¹¹⁾.

Actualmente, existen dos sistemas de análisis automáticos de registros (*bioview* y *Ohmega*) que requieren mayor fiabilidad porque, aunque han supuesto un importante ahorro de tiempo en la lectura, aún es necesario revisar todo el trazado modificando los errores. Además, los fallos en el análisis son más frecuentes cuanto más pequeño es el niño (línea basal media baja, más artefactos...).

Otro de los problemas que presentaba el análisis de impedanciometría y que está en vías de solución es la falta de unificación de criterios. Temas como la asociación entre el RGE y los episodios cardiorrespiratorios en neonatos tienen en la literatura resultados claramente diferentes, seguramente debido a la heterogeneidad de las poblaciones, a la falta de criterios comunes y a la dificultad para obtener registros de pacientes sanos en la población pediátrica. Gracias a la publicación de trabajos sobre valores normales⁽¹²⁻¹⁴⁾ y a las reuniones de trabajo de expertos⁽⁹⁾, se van estableciendo las líneas básicas para llegar a un consenso entre los expertos en impedancia esofágica.

La impedancia es actualmente una técnica cara (los sistemas de registro y análisis comerciales tienen un precio prohibitivo para muchas de las unidades de motilidad intestinal) y laboriosa. El futuro del estudio del RGE será un sistema capaz de registrar conjuntamente impedanciometría, manometría, pHmetría y señales cardiorrespiratorias durante 24 horas, que permita el análisis automático de los eventos de reflujo, de los eventos respiratorios y de la relación reflujo-síntoma, permitiendo además realizar modificacio-

nes (que no sea un sistema estanco) para adaptarlo a lo que el responsable del estudio necesite medir.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TR. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child*. 2001; 84(3): 273-6.
- Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, Harada T, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr*. 1985; 106(3): 467-71.
- Washington N, Spensley PJ, Smith CA, Parker M, Bush D, Jackson SJ, et al. Dual pH probe monitoring versus single pH probe monitoring in infants on milk feeds: the impact on diagnosis. *Arch Dis Child*. 1999; 81(4): 309-12.
- Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 1991; 2003: 151-62.
- Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(3): 261-8.
- Bruley d, V, Ravenbakht-Charifi M, Cloarec D, Pujol P, Simon J, Galmiche JP. [Barret's esophagus and acid gastroesophageal reflux. Two-channel pH-metric measurements and manometric study.] *Gastroenterol Clin Biol*. 1992; 16(5): 406-12.
- Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg*. 1992; 216(1): 35-43.
- Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36(3): 381-4.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004; 53(7): 1024-31.
- Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heilmann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(5): 519-23.
- Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira MC, Hauser B. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics*. 2007; 119(1): 118-22.
- López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen MM, Silny J, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 2006; 118(2): e299-e308.
- Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6): 1037-43.
- Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudroux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(10): 1011-21.

Técnicas de composición corporal

R. Leis Trabazo, R. Tojo Sierra

INTRODUCCIÓN

La determinación de la composición corporal forma parte de la valoración del estado nutricional que, según la OMS, es uno de los mejores indicadores de salud tanto individual como poblacional, especialmente en los niños en los que el crecimiento y la maduración están en gran parte condicionados por la nutrición, tanto de la madre durante el embarazo y la lactancia como del niño desde el nacimiento hasta el final de la adolescencia.

Para el estudio de la composición corporal se utilizan una serie de métodos que van desde técnicas antropométricas poco costosas hasta otros más sofisticados, que se basan en principios físicos y químicos. La información proporcionada difiere de un método a otro, siendo muchas veces complementaria. La medida de la composición corporal en niños no es sencilla tanto por razones teóricas como prácticas^(1,2). Así, algunos métodos estándar de valoración, en los que es necesaria la colaboración del individuo, pueden ser impracticables, especialmente en niños pequeños o discapacitados. Además, otros métodos que precisan de la asunción de una composición constante de la masa grasa y de la masa libre de grasa, hecho rutinario en adultos, tampoco son de utilidad en niños, ya que en éstos, dada su inmadurez química, se deben tener en cuenta cambios en la composición de la masa libre de grasa en relación con la edad^(3,4).

DETERMINACIÓN DE LAS DIMENSIONES Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El análisis de la composición corporal conlleva la división del cuerpo humano en varios componentes. Existen distintos modelos de división, que se denominan “modelos compartimentales”. Los más utilizados son: el modelo de dos compartimentos, que asume que la masa corporal total se compone de masa grasa y masa no grasa. El modelo de 4 compartimentos, que considera al organismo formado por agua, minerales, proteínas y grasa. Y el modelo de cinco niveles o multicompartimental⁽⁵⁾, que divide al organismo en: el compartimento atómico o elemental (oxígeno, carbono, hidrógeno, calcio, nitrógeno y otros); molecular o químico (agua, lípidos, proteínas, glucógeno y minerales); celular (masa celular, líquidos extracelulares, sólidos extracelulares y grasa); histológico o tisular (músculo esquelético, músculo no esque-

lético y tejidos blandos, tejido adiposo y hueso) y el corporal total (Fig. 1).

El análisis de la composición corporal se puede hacer con métodos *in vitro* (métodos directos), que miden la composición del cadáver o tejidos extirpados, o *in vivo* (métodos indirectos), que son técnicas indirectas de exactitud variable, dado que en la mayoría de ellas precisamos utilizar suposiciones interpretativas, que no siempre se dan en el niño a estudio (Tabla I). Así, las técnicas indirectas se basan en la medición de un componente, que suponemos guarda una relación constante con otro componente no medible, y a través de ecuaciones de predicción, obtenidas de otros métodos que consideramos de referencia, nos permite calcular determinados componentes corporales. Éstas pueden conllevar dos tipos de errores, los propios de la técnica de análisis de composición corporal y los de la técnica de referencia, así como el hecho de que la generalización de fórmulas matemáticas derivadas y validadas en una muestra definida, no tiene por qué ajustarse bien a toda la población o a un cuadro patológico determinado.

ANTROPOMETRÍA POR MEDIDAS DIRECTAS

La antropometría es el conjunto de mediciones de las dimensiones corporales. Es el método más utilizado para la valoración del estado nutricional, por su simplicidad y comodidad, si bien presenta importantes limitaciones, ya que el crecimiento es influenciado por otros muchos factores además del nutricional. Las medidas antropométricas tienen una serie de ventajas y algunas limitaciones que quedan reflejadas en la tabla II⁽⁶⁻⁹⁾.

Talla o longitud⁽¹⁰⁾ (longitud hasta los 2 años y estatura o talla a partir de los 2 años)

Constituye la medida lineal básica y refleja el crecimiento esquelético. Esto tiene validez en la comparación de grupos de población o en el seguimiento a largo plazo de un individuo, ya que en el niño sano el canal percentilar de talla con relación a la media está condicionado fundamentalmente por el patrón genético heredado, manteniéndose en general en el mismo a lo largo de todo su período de crecimiento, siempre que no haya alteraciones ambientales u orgánicas que comprometan el normal proceso de nutrición. Se ha

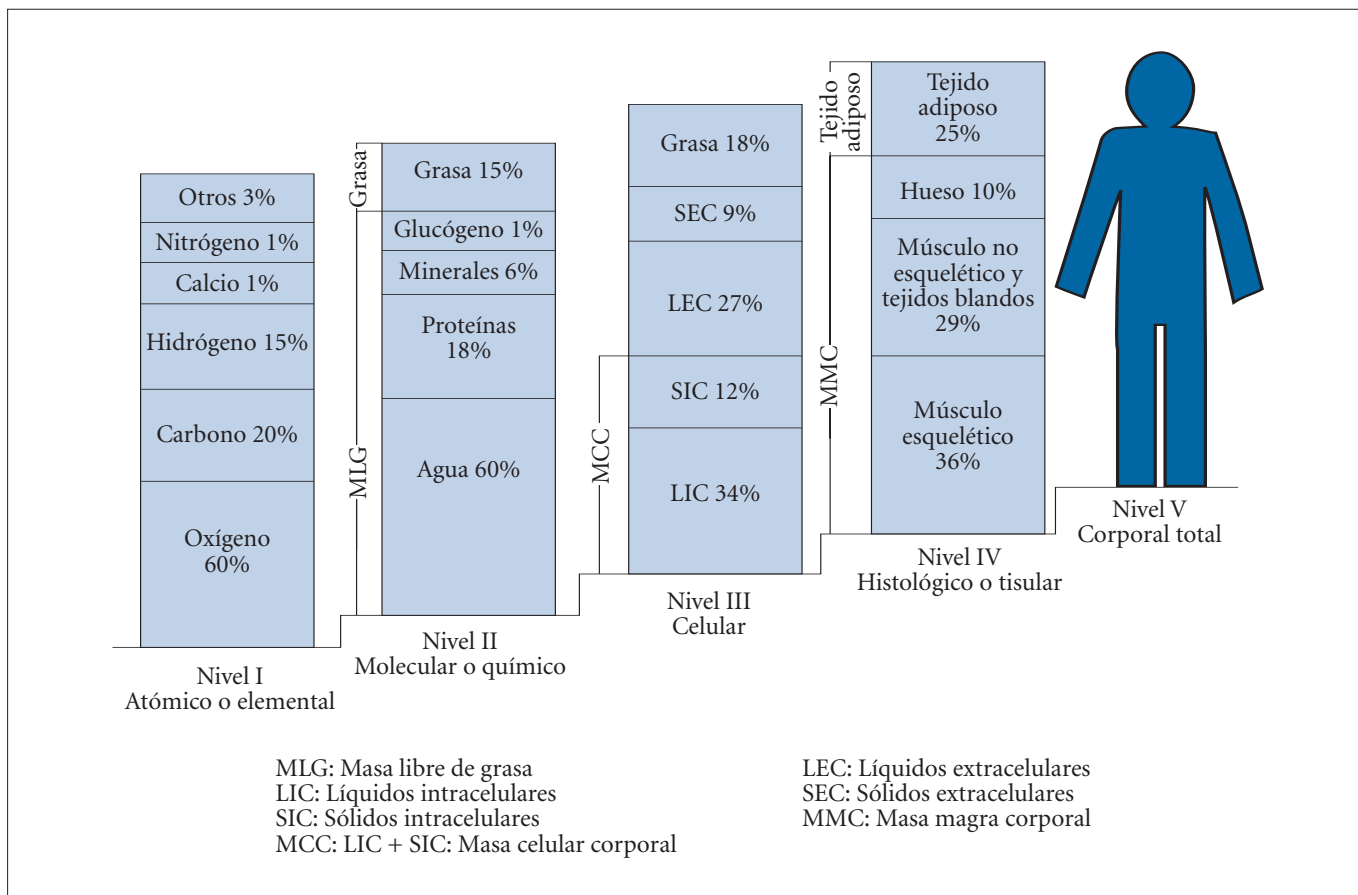


FIGURA 1. Modelo multicompartmental o de los 5 niveles de composición corporal.

calculado que la velocidad de incremento de la talla se inhibe 4 meses después de que lo haga la velocidad de incremento de peso demostrando, por tanto, malnutrición crónica. Se debe tener presente que, si bien la malnutrición retarda el crecimiento, la sobrenutrición lo acelera y así, en niños con sobrepeso y obesidad, se observa una aceleración en la talla y la maduración.

Para la medición de la longitud, el aparato debe constar de una pieza horizontal, sobre la que se coloca la espalda del niño desnudo, y otra vertical, apoyada sobre las plantas de los pies descalzos, que es la que determina la medida.

En la medición de la altura, el niño desnudo y descalzo se coloca de pie, erguido y con la espalda apoyada sobre la pieza vertical del aparato medidor. La cabeza se coloca de manera que el plano de Frankfurt sea paralelo al suelo. Se coloca la pieza horizontal del aparato de manera que presione ligeramente el cuero cabelludo. La precisión debe ser de fracciones de 10 milímetros.

Peso⁽¹⁰⁾

Es la medida antropométrica más usada y útil en la práctica pediátrica como parámetro de monitorización de crecimiento, desarrollo y salud del niño. Tiene el inconveniente de ser poco precisa, variando según el intervalo que media con las ingestas y excretas, el grado de hidratación y la existencia de masas y/o colecciones líquidas anormales. Indica

aumento de tejido graso, magro, hueso, agua y vísceras, y, por tanto, no discrimina los distintos compartimentos corporales y tampoco valora la distribución de la grasa. Presenta valores distintos en función de la raza, la cultura y la sociedad y depende fundamentalmente del sexo y la talla del individuo. Su interpretación, orientada a la evaluación del estado de nutrición, precisa relacionarla con otras magnitudes como la talla y/o la proporción relativa de tejidos graso y magro. En cualquier caso, tanto el peso como la talla son índices estáticos de valor limitado. Sólo si se efectúa el seguimiento del desarrollo pondo-estatural de un niño es factible advertir las variaciones fisiológicas y patológicas del mismo a corto plazo.

Esta medición se realiza colocando al niño desnudo o en ropa interior sobre una báscula, que debe precisar fracciones de 10 gramos, especialmente si se trata de pesar niños pequeños.

Pliegues cutáneos⁽¹⁰⁾

Tienen por objeto medir la cantidad de grasa subcutánea, la cual se estima que constituye el 50% de la grasa corporal. El pliegue cutáneo se puede obtener en varias zonas anatómicas del cuerpo: en extremidades la medición se puede efectuar sobre el tríceps, bíceps o muslo; en el tronco las localizaciones más usadas son subescapular y suprailíaco¹¹. Actualmente se admite que el pliegue del tríceps estima la

TABLA I. Métodos para la evaluación de la composición corporal.**Métodos directos (*in vitro*)****Análisis químico:**

- Organismo total (cadáver)
- Tejidos (biopsia)

Métodos indirectos (*in vivo*)**Antropometría****Espectrofotometría o interactancia con infrarrojos****Métodos basados en la conductancia eléctrica:**

- Impedancia bioeléctrica tetrapolar
- Conductividad eléctrica total (TOBEC)

Método por dilución:

- Agua corporal total [tritio(³H), deuterio (²H) o ¹⁸O]
- Agua extracelular (inulina, bromo...)

Técnicas isotópicas:

- Radioisótopos (⁴⁰K)
- Análisis con activación de neutrones

Métodos de diagnóstico por la imagen:

- Ultrasonidos
- TAC
- RMN

Técnicas de absorciometría:

- Absorciometría de fotones de energía única (SPA)
- Absorciometría de fotones de dos energías (DPA)
- Absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA)

Métodos densitométricos:

- Densitometría hidrostática
- Pletismografía

Valoración con ultrasonidos del tejido óseo**Métodos basados en la excreción de metabolitos:**

- Excreción urinaria de creatinina.

obesidad generalizada o periférica, mientras que el pliegue subescapular y, suprailíaco miden preferentemente la troncular⁽¹¹⁾.

Se debe tener en cuenta una serie de limitaciones de los pliegues cutáneos como son: a) la compresibilidad de los pliegues, los niños más jóvenes tienen una mayor compresibilidad debido al mayor contenido de agua; b) el grosor de los pliegues, así los muy obesos pueden tener pliegues tan gruesos que no entran dentro del caliper, por lo que algunos autores consideran los pliegues cutáneos como no fiables en sujetos obesos; c) el dimorfismo sexual, que produce variaciones en la distribución grasa subcutánea; y d) que su correcta medición necesita una técnica muy cuidadosa y una cierta experiencia al objeto de minimizar el error intra e interobservador.

A pesar de todo lo anterior, el pliegue tricótipal, solo o combinado con otros pliegues, es un útil indicador de la grasa corporal en adultos, adolescentes y niños, aunque los datos son bastante limitados en niños pequeños⁽¹²⁾.

Con respecto a la técnica de medición, se utiliza un calibrador que mantenga una presión constante sobre las dos

TABLA II. Ventajas y limitaciones de la antropometría.**Ventajas**

1. Procedimiento sencillo, no invasivo
2. Puede usarse a la cabecera del enfermo o en estudios de campo.
3. Equipo barato, portátil y duradero
4. Metodología precisa y exacta si se utiliza una técnica estándar.
5. Da información sobre lo sucedido nutricionalmente en tiempos pasados.
6. Identifica casos ligeros o moderados de malnutrición, así como los graves.
7. Permite comparar entre una generación y otra o entre poblaciones geográficamente distantes.

Limitaciones

1. No detecta alteraciones acaecidas en un periodo corto de tiempo
2. No identifica deficiencias específicas de nutrientes
3. No distingue alteraciones del crecimiento o de composición corporal para determinados nutrientes
4. Algunos factores no nutricionales (enfermedades, alteraciones genéticas), disminuyen la especificidad y la sensibilidad de las mediciones antropométricas.

ramas del aparato que se apoyan en ambos lados de un pellizco de la piel, realizado por la mano contraria a la que mantiene el aparato medidor. El pliegue cutáneo del tríceps se realiza en el punto equidistante entre el acromion y el olécranon. El pliegue cutáneo del bíceps se realiza en el punto medio de la línea que pasa por el centro de la fosa antecubital y por la cabeza del húmero. El pliegue cutáneo subescapular se mide en la vertical del ángulo inferior de la escápula, inmediatamente por debajo. Y el pliegue cutáneo suprailíaco se mide 1 centímetro por encima y 2 por dentro de la espina suprailíaca anteroposterior.

Perímetros⁽¹⁰⁾

El **perímetro del brazo o braquial** mide la circunferencia del círculo integrado, de dentro hacia fuera, por el húmero y paquete vasculonervioso, los músculos bíceps braquial y tríceps con sus aponeurosis, la grasa subcutánea y la piel. Dado que en el niño el hueso, el paquete vasculonervioso y la piel son de reducidas dimensiones y sus modificaciones con la desnutrición o la obesidad son mínimas, este perímetro se considera como integrado por una sección aproximadamente circular de músculo y grasa. Por consiguiente, resulta idóneo para reflejar los efectos de la malnutrición energético-proteica sobre el tejido muscular y la grasa, así como los del exceso de energía acumulada en la obesidad¹³. La medición se realiza con una cinta inextensible en la línea perpendicular al eje del brazo izquierdo en el punto equidistante de ambos extremos del húmero, el acromion y el olécranon.

Otro perímetro de interés nutricional es el **perímetro cefálico o craneal**. Es un indicador inespecífico de la malnutrición intrauterina y en la primera infancia, por lo que tiene un gran valor en los 4 primeros años y sobre todo en los dos

TABLA III. Índices relativos al peso y talla.

Relación o índice	Cálculo
Relación Peso/Talla (I de McLaren)	Curvas de percentiles
Índice de Waterlow ⁽¹⁾ (Tanto por ciento del peso para la talla en P50 = W1 y porcentaje de la talla para la talla en P50 = W2)	Malnutrición aguda o deficiencia de peso para la talla (wasting) W1 = Peso real (kg) x 100 / peso para la talla en P50 (kg) Malnutrición crónica o deficiencia de talla para la edad (stunting) W2 = Talla real (cm) x 100 / Talla P50 para su edad
Índice Nutricional ⁽²⁾ (I. de Shukla)	$\frac{\text{Peso actual (kg)} / \text{Talla actual (cm)}}{\text{Peso P}_{50} \text{ para su edad} / \text{Talla P}_{50} \text{ para su edad}} \times 100$
Índice de Quetelet ⁽³⁾ o Índice de masa corporal	Peso/Talla ²
Otros índices peso/talla:	
- Índice de Rorher	Peso (kg)/Talla ³ (m)
- Índice de Benn	Peso (kg)/Talla ^P (m)
- Índice de Dugdale	Peso (kg)/Talla ^{1,6} (m)
- Índice de Ehrenberg	Log peso (kg) - 1,6 Talla (m)
- Índice de Roche	Peso ^{1,2} /Talla ^{3,3} x 3 (o 4 en niños) x 10 ⁶

⁽¹⁾ Valoración de la malnutrición según Waterlow:

W1 (wasting): >90% normal, 90-80% subnutrición leve o grado I; 80-70% subnutrición moderada o grado II; <70% subnutrición grave o grado III.

W2 (stunting): >95% normal, 95-90% subnutrición leve o grado I; 90-85% subnutrición moderada o grado II; <85% subnutrición grave o grado III.

⁽²⁾ Valoración de la nutrición según Shukla: <75% malnutrición calórico-proteica (MCP) grave; 75-85% MCP moderada; 85-90% MCP leve; 90-110% normonutridomal; 110-120% sobrepeso; >120% obesidad.

⁽³⁾ Grados de obesidad: leve: 25-29,9 kg/m², moderada: 30-40, grave: >40.

primeros, permitiendo identificar uno de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la obesidad en edades posteriores. Para su medición se pasa una cinta inextensible por la parte inferior del frontal, sobre los arcos filiares, y por la parte más saliente del occipital, de manera que se determine la circunferencia máxima.

Con respecto al **perímetro de la cintura**, cada vez existen más estudios que apoyan su relación con la distribución de grasa a nivel central y a su vez con los factores de riesgo cardiovascular, tanto en niños como en adultos⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Se mide con una cinta inextensible aproximadamente en el punto medio de la distancia que separa la última costilla flotante y la cresta ilíaca (altura del ombligo).

Hay otros perímetros, como el de **cadera y muslo**, que aisladamente tienen un valor limitado, pero sus relaciones con el perímetro de la cintura siguen utilizándose en el estudio de la distribución de la grasa y para definir el tipo de obesidad y el riesgo de comorbilidades. El perímetro de la cadera se mide con una cinta inextensible obteniendo la mayor medición, pasando la cinta por las nalgas. El perímetro del muslo también debe obtenerse con una cinta inextensible junto al pliegue inguinal y de forma perpendicular al eje del muslo.

El **perímetro de la muñeca** nos ofrece una valoración de la envergadura del esqueleto del sujeto y algunos estudios demuestran su correlación con el riesgo cardiovascular. Así, en el estudio GALINUT, se observa que la circunferencia de muñeca es el principal parámetro antropométrico predictor de alteraciones en el perfil lipídico, después de descartar de la correlación *step-wise* el IMC. Se mide con una cinta inextensible a la altura de las apófisis del cúbito y el radio a nivel de la muñeca.

ANTROPOMETRÍA MEDIANTE ÍNDICES DERIVADOS

A partir de variables antropométricas, medidas directamente, se pueden calcular diversos **índices nutricionales** que facilitan la interpretación de los resultados.

Los índices se obtienen a partir de una única medición (peso para la edad, altura para la edad, perímetro cefálico para la edad) o de una combinación de mediciones, como peso y altura, grosor de los pliegues cutáneos y perímetros. Además, la asociación de varios parámetros e índices puede usarse también en forma de ecuación de regresión múltiple con objeto de estudiar la densidad corporal, la masa grasa y la masa no grasa.

Relativos a la edad

El peso y la talla, así como los perímetros y los pliegues, nos definen un estado nutricional, aunque sí nos dan una idea global si lo comparamos con los valores ideales o que prevalecen para cada edad y sexo. Estas curvas son las más utilizadas por los clínicos. Sin embargo, dado que las condiciones ambientales y genéticas son tan dispares en el mundo no es extraño que se aprecien amplias variaciones en las medidas físicas de los individuos. Lo ideal es disponer de datos obtenidos a partir de la propia población de estudio o, en su defecto, de otra con características de etnia, ambiente, etc., similares.

Relativos al peso y la talla

Desde los clásicos trabajos de Waterlow⁽²⁰⁾ se admite que las variaciones de talla con relación a la edad miden la malnutrición crónica, mientras que el déficit de peso refleja la malnutrición reciente y actual. Partiendo de estos conceptos se han establecido diversos índices que relacionan el peso y la talla. Los más utilizados se recogen en la tabla III.

Curvas de distribución del peso/talla

Se evalúa mediante la comparación de estas medidas con las curvas percentiladas. Su simplicidad de manejo ha hecho que tengan gran difusión. Sólo son fiables desde los dos años y hasta el comienzo de la pubertad, periodo en el que la distribución del peso para la talla es independiente de la edad. Se considera bajo peso para la talla a un individuo que está en percentil (P) 5 o menor. Cuando la relación peso/talla es mayor o igual a P95 es obesidad. Se debe tener presente que, en atletas e individuos con gran desarrollo muscular, se puede encontrar una relación peso/talla elevada no asociada a acúmulo de grasa.

En menores de dos años son más adecuadas las curvas de distribución del cociente peso/talla con relación a la edad (índice de McLaren y Read)⁽²¹⁾.

Índices ponderales

Para la evaluación de la adiposidad merecen especial mención los **índices ponderales**, que relacionan el peso con alguna potencia de altura. Los índices ponderales son un método sencillo, rápido y económico para reflejar el estado nutricional y el grado de obesidad de un individuo adulto o en crecimiento. El problema que se plantea es elegir cuál de todos los índices existentes refleja mejor su objetivo que no es otro que señalar el exceso o déficit de peso, independientemente de la altura del sujeto.

No existe consenso sobre cuál es el índice ponderal más adecuado para expresar la masa grasa corporal. En general, el índice de **Quetelet** o índice de masa corporal (IMC) es considerado el más recomendable⁽²²⁾, si bien se pueden observar cambios en el porcentaje de masa grasa con un IMC constante. El IMC es el cociente resultante de dividir el peso expresado en kilogramos por la altura expresada en metros y elevada al cuadrado. Si bien, al igual que todas las medidas que incluyen peso, no discrimina los distintos compartimentos, diversos estudios han demostrado que el IMC tiene una considerable correlación con la adiposidad en los niños, lo que lo convierte en un índice adecuado de adiposidad para su utilización en pediatría. Aunque las limitaciones del IMC han sido discutidas ampliamente, parece ser útil en adultos y niños; además, el hecho de usar un índice simple a lo largo de toda la vida parece suficiente para justificar el IMC como un indicador de la grasa en todas las edades. Dado que el depósito de masa grasa guarda relación con la edad, el IMC en los niños necesita ser valorado usando curvas en relación con la edad, por lo que disponemos de gráficos percentilados para su seguimiento longitudinal⁽²²⁾.

Índice de Waterlow⁽²⁰⁾.

Consta de dos partes:

- **Porcentaje de peso esperado para la talla en percentil 50 o peso relativo (W1)**: establece la relación entre el peso actual del niño y el peso que le correspondería en el percentil 50 para su talla, expresa pues el peso en un individuo respecto al peso medio de individuos de la misma talla. Su reducción es indicativa de malnutrición aguda. Para ello:

- Se determina la edad en la que la talla se encuentra en P₅₀.
- Se determina el peso para la talla en P₅₀.
- Se aplica la siguiente fórmula:

$$W1 = \frac{\text{Peso real (kg)} \times 100}{\text{Peso para la talla en P}_{50} \text{ (kg)}}$$

La segunda parte indica la evolución hacia una malnutrición calórico proteica crónica: **porcentaje de la talla para la edad en percentil 50 (W2)**. Establece la relación entre longitud actual del paciente y el percentil 50 de longitud para su edad (Tabla III).

$$W2 = \frac{\text{Talla real (cm)} \times 100}{\text{Talla en P}_{50} \text{ para la edad}}$$

Índice nutricional o de Shukla⁽²³⁾

Relaciona el peso y la talla de cada individuo con el percentil 50 de los mismos parámetros para su edad (Tabla III).

$$\frac{\text{Peso actual/talla actual} \times 100}{\text{Peso medio (P}_{50})/\text{talla media (P}_{50})}$$

Relativos a la composición corporal del brazo

La interpretación aislada de índices o razones derivados del peso y talla puede inducir a error de interpretación, dado que no ofrece información sobre la composición corporal. Por tanto, la evaluación nutricional requerirá el análisis de otros parámetros orientativos de composición corporal como son el cálculo del área grasa y muscular de una sección del brazo, derivada de las mediciones de grosor de los pliegues cutáneos y del perímetro braquial. Los cambios que se producen en los componentes magro y graso en esta región anatómica se consideran representativos de lo que ocurre globalmente en el organismo, aunque esto no sea completamente así⁽²⁴⁾.

Las ecuaciones para el cálculo de estas áreas presuponen: la forma cilíndrica del brazo, que el pliegue tricúspital es dos veces el aro graso, que el compartimento muscular del brazo es circular y que el hueso se atrofia en la misma proporción al músculo en la malnutrición. Por tanto, cada una de estas aproximaciones implica un cierto grado de error⁽²⁵⁾. Para calcular las distintas áreas puede utilizarse el normograma de Gurney y Jellyfe o las fórmulas recogidas en la tabla IV.

Parámetros como el *índice adiposo muscular* y el *cociente adiposo muscular* se correlacionan, incluso mejor que los pliegues, con la grasa corporal total. Son útiles para definir la obesidad, pero no una desnutrición⁽²⁵⁾.

Masa grasa a partir de la medida de pliegues cutáneos⁽²⁶⁻²⁸⁾

La densidad corporal puede calcularse mediante diferentes ecuaciones a partir de uno o varios pliegues cutáneos y posteriormente se puede calcular el porcentaje de grasa (Tabla V).

TABLA IV. Otros parámetros de la composición corporal.

Áreas e índices	Cálculo
Área del brazo (cm^2)	Perímetro del brazo ² / 4π
Área muscular del brazo (cm^2)	$\frac{(\text{Perímetro brazo} - \text{Pliegue tricipital})^2}{4\pi}$
Área muscular del brazo modificada (sin componente óseo)	Varón: Área muscular del brazo – 10 Mujer: Área muscular del brazo – 6,5
Área grasa del brazo (cm^2)	Área del brazo – Área muscular brazo
Porcentaje de grasa del brazo	$\frac{\text{Área grasa del brazo} \times 100}{\text{Área total del brazo}}$
Índice adiposo muscular del brazo	$\frac{\text{Área grasa del brazo}}{\text{Área muscular del brazo}}$
Cociente adiposo muscular	$\frac{\text{Pliegue tricipital}}{\text{Perímetro brazo}}$

Distribución de la grasa corporal

Se ha demostrado que parámetros generales de obesidad como el IMC o el contenido de grasa total son relativamente insensibles como indicadores de riesgo de complicaciones metabólicas de la obesidad y por tanto es necesario valorar no sólo la cantidad de grasa corporal, sino la distribución regional de la misma. Para ello se utilizan los índices perímetro de la cintura/perímetro de la cadera, perímetro cintura/perímetro del muslo y relación pliegue tronco/pliegue de extremidad. Estudios recientes ponen en evidencia la importancia del perímetro de cintura como predictor del riesgo de comorbilidades.

EVALUACIÓN, INTERPRETACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LAS MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS⁽²⁹⁾

La validez y fiabilidad de los datos e índices antropométricos va a depender de la precisión en la recogida de las mediciones, en la utilización de estándares o patrones de referencia adecuados y de la interpretación correcta de los resultados. La presentación de los resultados se va a realizar mediante:

- Escalas de percentiles:** los percentiles son los más frecuentemente usados en la clínica en su versión gráfica. Nos permiten situar u ordenar al individuo dentro del grupo de referencia, es decir nos indican la proporción de la población en la que la medida a la misma edad es mayor o menor a la del sujeto y pueden ser utilizados en todas las situaciones, incluso para aquellas variables que no siguen una distribución normal.
- Puntuaciones estándar o "Z":** se refiere al número de desviaciones estándar que se encuentran por arriba o por debajo de la media del valor de referencia utilizado para una medida determinada. Puede aplicarse a variables de distribución normal y no normal. Cuando se quieren obtener comparaciones evolutivas en el tiempo, sobre todo si se trata de niños de varias edades y distinto sexo es preferible su utilización.

TABLA V. Cálculo de la densidad corporal (DC).

Cálculo de la densidad corporal (DC)
Niños: 1 a 11 años = $1,1690 - 0,0788 \times \log \Sigma 4 \text{ pliegues}$ ⁽¹⁾ 12 a 16 años = $1,1533 - 0,0643 \times \log \Sigma 4 \text{ pliegues}$ ⁽²⁾
Niñas: 1 a 11 años = $1,2063 - 0,0999 \times \log \Sigma 4 \text{ pliegues}$ ⁽¹⁾ 12 a 16 años = $1,1369 - 0,0598 \times \log \Sigma 4 \text{ pliegues}$ ⁽²⁾
Grasa corporal total (GT)
GT = $(4,95 / DC - 4,5) \times \text{Peso}$ ⁽¹⁾
Tanto por ciento de grasa corporal (% GC)
% GC = $(4,95 / DC - 4,5) \times 100$ ⁽³⁾
Masa magra (MM)
MM = $\text{Peso} - \text{Grasa total}$ ⁽¹⁾

⁽¹⁾Brook, 1971; ⁽²⁾Durnin y Arman 1967; ⁽³⁾Siri, 1956.

$$Z_i = \frac{\text{Valor observado} - \text{valor promedio estándar}}{\text{Desviación estándar}}$$

Existe una correlación entre los valores z-score y los percentiles. Siempre que las medidas se sitúen por fuera de la segunda desviación estándar, por encima del percentil 97 o por debajo del percentil 3, la probabilidad de que se trate de un individuo normal es escasa y esta posibilidad aumenta a medida que se aleja de esta zona y se aproxima a la media. Sin embargo continúa sin haber un criterio unánime sobre los puntos de corte y los valores de referencia para definir las patologías.

OTROS MÉTODOS DIRECTOS E INDIRECTOS DE VALORACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Además de los métodos antropométricos, las técnicas que permiten el estudio de la composición corporal son: eléctricas, de imagen corporal, de absorciometría atómica, isotópicas y densitométricas. El pediatra debe elegir aquellas que pueda utilizar en relación con los compartimentos que pretende evaluar⁽³⁰⁾.

Espectrofotometría, espectrometría de infrarrojos o interactancia con infrarrojos

Es una herramienta reciente para la estimación de la composición corporal basada en las características de absorción y dispersión de la energía emitida por un sistema de radiaciones electromagnéticas próximas al espectro de los rayos infrarrojos por los tejidos humanos. Cuando un haz de luz atraviesa un objeto compuesto por distintas sustancias va a ser modificado dependiendo de las sustancias que lo componen^(31,32). Se han diseñado pequeños aparatos que utilizan dos longitudes de onda de luz, 940 nm y 950 nm, y que, en unos segundos, proporcionan una estimación del tanto por ciento de grasa corporal total, peso de la masa grasa total y nivel de hidratación de la región anatómica explorada. Se

trata de una sonda de fibra óptica que emite una radiación electromagnética a un sitio seleccionado del cuerpo y detecta la radiación reflejada, analizándola por un espectrofotómetro computarizado. La evaluación puede realizarse en diferentes regiones anatómicas, siendo las mediciones a nivel del bíceps las más utilizadas ya que son las que mejor se correlacionan con la masa grasa evaluada por otros métodos como densitometría o técnicas de dilución^(31,32). A partir de los datos obtenidos a nivel del bíceps mediante fórmulas matemáticas se extrapola la masa grasa del organismo. Sin embargo los estudios de validación y fiabilidad realizados la mayoría en adultos dan resultados contradictorios. Como ventajas cabe destacar que es un método rápido, fácil de realizar e interpretar, no es costoso ni invasivo, no precisa de instalaciones especiales y es fácil de transportar.

Métodos basados en la conductancia eléctrica. Técnicas bioeléctricas para evaluar la composición corporal⁽³³⁻³⁵⁾

Incluye el análisis de la impedancia bioeléctrica tetrapolar (BIA)^(36,37) y la conductividad eléctrica corporal (TOBEC), cuya técnica consiste en generar un campo magnético en el interior de un contenedor cilíndrico mediante una corriente eléctrica oscilatoria de 2,5 MHz. Al introducir a un individuo, se produce una interacción entre el componente magnético del campo y el sujeto lo que produce variaciones en la impedancia. La magnitud de dicha interacción es directamente proporcional a la masa libre de grasa y está influenciada por la geometría y la composición química del cuerpo. La diferencia cuantitativa entre la impedancia del contenedor cuando está vacío y cuando se introduce el conductor recibe el nombre de índice de conductividad, a partir del cual se calcula la masa grasa, la masa libre de grasa y agua corporal total utilizando ecuaciones de predicción obtenidas mediante métodos de referencia. Esta técnica requiere instalaciones especiales, es costosa y su uso no está generalizado, si bien el método es sencillo, seguro y rápido.

Métodos dilucionales⁽³⁸⁾

El agua corporal total puede determinarse mediante el principio de dilución isotópica. Consiste en determinar tras la administración oral, enteral o parenteral de una cantidad conocida de agua marcada isotópicamente, el volumen de distribución de la misma mediante la medida del enriquecimiento isotópico en una muestra de líquido biológico. Los isótopos más frecuentemente utilizados son el tritio (^3H), el deuterio (^2O) o el ^{18}O . A partir de los datos obtenidos es posible calcular la masa magra del individuo y deducir la masa grasa a partir del peso asumiendo que el 73% de la masa magra es agua y que la grasa es anhidra. El tritio no está indicado en pediatría al ser radiactivo. El ^2O y el ^{18}O son isótopos estables no radiactivos, pero para su valoración es necesaria la espectrometría de masas, que es costosa y precisa de personal entrenado. El líquido extracelular también puede determinarse mediante el principio de dilución utilizando diferentes sustancias: inulina, bromo y radiosulfato.

Técnicas isotópicas: potasio total corporal

Es un método que se basa en el hecho de que el potasio natural ^{39}K contiene una proporción fija (0,0118%) del isótopo radiactivo ^{40}K que puede medirse mediante un contador corporal. Puesto que el potasio se encuentra sólo en la masa no grasa y su concentración es relativamente constante, su cuantificación nos permitirá conocer la cantidad de masa magra y, por tanto, de masa grasa. Sin embargo, los contadores corporales totales son caros, de calibración, difícil y precisan de instalaciones y personal técnico especiales, por lo que su uso es muy limitado.

Análisis de activación de neutrones cuya principal característica es que puede medir directamente *in vivo* y de manera segura la cantidad absoluta de numerosos elementos que componen el cuerpo humano siempre que se encuentren en cantidades suficientes como para ser detectados (hidrógeno, potasio, calcio, sodio, cloro, fósforo y nitrógeno). La técnica consiste en aplicar al individuo un haz de neutrones acelerados que serán captados por los átomos del organismo generando isótopos inestables. Al volver a la situación de estabilidad inicial estos isótopos emitirán rayos gamma de una energía característica para cada elemento. A partir de la cuantificación de los elementos anteriormente citados se pueden determinar los distintos compartimentos corporales, como el agua extracelular (Cl), agua intracelular (Na), masa magra (N,H), masa ósea (Ca) y masa grasa (C).

Técnicas de imagen: tomografía axial computarizada^(39,40)

Es una técnica útil para determinar el contenido de masa grasa y masa libre de grasa de determinados segmentos corporales, diferenciar entre grasa subcutánea y grasa central y para determinar el contenido mineral del hueso. Consiste en irradiar un segmento del individuo con un haz de rayos X cuya atenuación después de haber atravesado el cuerpo está en relación directa con la densidad de los tejidos atravesados. Es una técnica fiable, reproducible y segura pero supone un elevado coste y, además, la alta dosis de radiación administrada (250-1.000 mRem) limita su uso en pediatría. Se considera el método de medida de la distribución del tejido adiposo de referencia para validar otras técnicas.

Resonancia magnética nuclear que se basa en el hecho de que ciertos núcleos atómicos pueden comportarse como imanes alineándose en la dirección de un campo magnético externo. Permite obtener imágenes anatómicas con alto grado de definición y ha sido utilizada para determinar el agua corporal total y la masa grasa, así como su distribución. Si bien es un método inocuo y requiere poca colaboración, su elevado coste y la lentitud del procedimiento hacen que su uso sea limitado en pediatría.

Técnicas de absorciometría⁽⁴¹⁾

Absorciometría de fotones de energía única (SPA) consiste en la emisión de un haz de fotones monoenergéticos obtenidos de yodo-125 o de americio-241. Esta técnica requiere que el hueso esté incluido en un espesor constante de tejido blando, ya que éste contribuye a la atenuación de la intensidad del haz de fotones.

Absorciometría de fotones de dos energías (DPA), que es una variante de la anterior. Utiliza como fuente radioisotópica el gadolinio-153, que emite haces de fotones de dos energías discretas diferentes, lo que permite valorar a la vez hueso y tejidos blandos y elimina la necesidad de un espesor constante de tejido adiposo en cada determinación.

Absorciometría de rayos X de dos energías^(35,36,41-46) (DEXA), que utiliza un tubo de rayos X como fuente de fotones. Consiste en medir la atenuación diferencial de haces de rayos X de dos energías discretas diferentes cuando atraviesan el organismo. Esta atenuación dependerá de la intensidad del haz a su salida del emisor y de la estructura, espesor y componentes del material atravesado. El emisor y el detector de rayos X están conectados de manera que puedan desplazarse sincrónicamente a lo largo de la camilla en que está estirado el individuo, con lo que puede obtenerse una imagen del organismo completo. Permite distinguir entre masa ósea (cortical y trabecular), masa libre de grasa no ósea y masa grasa, con la ventaja de que la resolución y precisión de la imagen son mayores y el tiempo de exploración menor que con las anteriores. La dosis de radiación necesaria es muy pequeña. Por su grado de reproductibilidad, las bajas dosis de radiación a las que es sometido el paciente y el corto tiempo necesario para su realización es una técnica útil en la edad pediátrica.

Valoración con ultrasonidos del tejido óseo⁽⁴⁷⁾

La velocidad con la cual una onda de sonido viaja a través de un material es función de la elasticidad y densidad del mismo. La velocidad del sonido a través del hueso parece, así, reflejar ambos aspectos del hueso: cualitativos y cuantitativos. Tanto la teoría como la posterior comprobación en laboratorio y clínica, ponen de manifiesto que los ultrasonidos pueden aportar información no sólo de la densidad del hueso, sino también de la microarquitectura y elasticidad y, por tanto, detectar la fragilidad ósea. La disminución de la densidad secundaria a reducción de la mineralización ósea aumenta el tiempo de transmisión, por lo cual se reduce la velocidad de los ultrasonidos emitidos y, por tanto, son útiles para predecir el riesgo de fractura. El examen se realiza con 2 transductores (uno actúa como emisor y otro como receptor) montados en oposición sobre un calibre electrónico de alta precisión. Para evitar interferencias de las ondas de ultrasonidos con el aire se coloca gel acústico entre el transductor y la piel.

El estudio en las falanges permite un fácil posicionamiento y reposicionamiento del instrumento, porque usa la prominencia inferior de la falange como referencia, lo que ha permitido conseguir un buen coeficiente de variación. En niños hay un aumento de velocidad con la edad, paralelo al aumento de la densidad ósea. Distintos estudios demuestran una correlación significativa con otras medidas de masa ósea.

Métodos densitométricos^(48,49)

Estos métodos se basan en el modelo bicompartimental, según el cual el organismo está compuesto por masa grasa y masa libre de grasa, pudiendo conocerse la proporción de cada

uno de dichos compartimentos en función de su distinta densidad. La **densitometría hidrostática** es uno de los métodos considerado como de referencia para determinar la composición corporal. Consiste en la inmersión completa del sujeto en un tanque lleno de agua, mientras se encuentra suspendido de una balanza para determinar su peso hidrostático, después de haber realizado un espiración máxima. A partir del principio de Arquímedes puede estimarse el volumen corporal aparente. A éste se debe restar el volumen residual pulmonar y del gas gastrointestinal para obtener el volumen corporal real. A partir de este dato, se puede calcular la densidad corporal como el cociente entre el peso y el volumen corporal real. Una vez obtenida la densidad corporal pueden calcularse los compartimentos masa grasa y masa libre de grasa mediante las ecuaciones de Siri o de Brozek (Tabla V). Es una técnica compleja en su ejecución, ya que precisa gran colaboración por parte del paciente, lo que impide su utilización en niños. Los métodos **pletismográficos** utilizados actualmente son el de las ondas acústicas, el de desplazamiento de aire y el de agua. La pletismografía acústica se basa en el principio de que la frecuencia de resonancia de una onda sonora es una función de la raíz cuadrada del volumen de la cámara de resonancia. El volumen de un individuo puede determinarse emitiendo un sonido de frecuencia conocida en la cámara vacía y después con el sujeto dentro y registrando el cambio que se produce en la frecuencia de la onda. Los otros dos métodos (por desplazamiento del aire y por inmersión) se fundamentan en lo siguiente: el volumen corporal de un individuo situado en una cámara hermética puede determinarse alterando el volumen de la misma introduciendo aire o agua mediante una bomba de volumen de eyección conocido y observando los cambios de presión que se producen, de acuerdo a la ley de Boyle. Una vez determinado el volumen corporal por cualquiera de los tres métodos, se calcula la densidad corporal de igual forma que en el método por inmersión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tojo R, Leis R. Growth and development. En: Caballero B, Trugo L, Fingles P, eds. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. London: Academic Press. 2003.p.2974-84.
2. Tojo R, Leis R, Méndez MJ. Valoración del estado nutricional e ingestas dietéticas recomendadas. Sanjurjo P y Baldellou A, eds. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p.133-54.
3. Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Seminars in Fetal&Neonatal Medicine*. 2007; 12: 87-91.
4. Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and Laboratory Assessment of Very Low Birth Weight Infants: The Most Helpful Measurements and Why. *Semin Perinatol*. 2007; 31: 96-103.
5. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: A new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56: 19-28.
6. Ballabriga A, Carrascosa A. Valoración del estado nutricional. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 203-225.
7. WHO. Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull WHO*. 1986; 64: 929-941.

8. Leis R, Tojo R. Valoración del crecimiento. En: M Cruz. Tratado de Pediatría. 9ª ed. Tomo I. Madrid: Ergon; 2006. p. 856-864.
9. Bueno M, Moreno LA, Bueno G. Valoración clínica, antropométrica y de la composición corporal. En: R. Tojo. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma; 2001. p. 477-490.
10. Sarría A, Bueno M, Rodríguez G. Exploración del estado nutricional. En: M Bueno, A Sarría y JM Pérez González. Nutrición en Pediatría. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 27-42.
11. Reilly JJ, Wilson J, Durnin J. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child.* 1995; 73: 305-310.
12. Sarría A, García Llop LA, Moreno LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Skinfold thickness measurements are better predictors of body fat percentage than body mass index in male Spanish children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: 573-6.
13. Nielsen DH, Cassady SL, Janz KF, et al. Criterion methods of body composition analysis for children and adolescents. *Am J Human Biology.* 1993; 5: 211-223.
14. Lee K, Song YM, Sung J. Which obesity indicators are better predictors of metabolic risk? *Healthy Twin Study. Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):834-40.
15. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 308-317.
16. Fredriks AM, Van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 216-22.
17. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-America, European-American and Mexican-American child adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145: 439-44.
18. Maffei C, Corciul N, Livieri C y cols. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 566-72.
19. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1307-12.
20. Waterlow JC. Classification and definition of prein-calorie malnutrition. *Brit Med J.* 1972; 3: 566.
21. McLaren DS, Read WWC. Weight/length classification of nutritional status. *Lancet.* 1975; 2: 219-21.
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international Survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240-3.
23. Shukla A, Forsyth HA, Anderson CM, Marwah SM. Infantile overnutrition in the first year of life: A field study in Dudley, Worcestershire. *Br J Med.* 1972; 4: 507-15.
24. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 2540-2545.
25. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 680-90.
26. Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurement on 481 men and women aged 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32: 77-97.
27. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child.* 1971; 46: 182-4.
28. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: techniques for measuring body composition. Acad Sci NRC. Washington: Eds Brozek J Henschel; p. 223-244.
29. World Health Organization (WHO). The **WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body Mass Index-for age**. WHO Multicentre Growth Reference Study Group; 2006. Available at: www.who.int/childgrowth/en/*
30. Ritz P, Sallé A, Pudran M, Rohmer V. Comparison of different methods to assess body composition of weight loss in obese and diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 77: 405-411.
31. Leis R, Iglesias JL, Pavón P, Peña C, Tojo R. Espectroscopia de infrarrojo próximo, un nuevo método en la valoración de la composición corporal en adolescentes. *An Esp Pediatr.* 1995; 42: 70.
32. Cassady SL, Nielsen DH, Janz KF, Wu YT, Cook JS, Hansen JR. Validity of near infrared body composition analysis in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 1185-91.
33. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 332-8.
34. Dung NQ, Fusch G, Armbrust S, Jochum F, Fusch Ch. Impedance index or standard anthropometric measurement, which is the better variable for predicting fat-free mass in sick children?. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 869-875.
35. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Medical Engineering & Physics.* 2008; 30: 1257-69.
36. McClanahan BS, Stockton MB, Lancot JQ, Relyea G, Klesges RC, Slawson DL et al. Measurement of body composition in 8-10 year-old African-American girls: A comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and foot-to-foot bioimpedance methods. *Int J Pediatr Obes.* 2009; 2: 1-8.
37. Haroun D, Croker H, Viner RM, Williams JE, Darch TS, Fewtrell MS, Eaton S, Wells JC. Validation of BIA in Obese Children and Adolescents and Re-evaluation in a Longitudinal Study. *Obesity* 2009; 4. doi: 10.1038/oby.2009/98.
38. Fontvieille AM, Harper I, Ferraro R, Spraul M, Ravussin E. Daily energy expenditure by 5-year old children measured by doubly-labeled water. *J Pediatr.* 1993; 123: 200-7.
39. Wang J, Gallagher D, Thornton JC, Yu W, Horlick M, Pi-Sunyer FX. Validation of a 3-dimensional photonic scanner for the measurement of body volumes, dimensions and percentage body fat. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 809-16.
40. Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Coward WA, Wright A, Finer N et al. Validation of a quantitative magnetic resonance method for measuring human body composition. *Obesity* 2008; 16: 191-8.
41. Thomson R, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. *Clin Nutr.* 2007; 26: 771-777.
42. Hurlick M, Wang J, Pierson RN, Thornton JC. Prediction models for evaluation of total body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 337-45.

43. Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, et al. Measurement of percentages of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four compartment model. *Pediatrics*. 2004; 113:1285-90.
44. Shypailo RJ, Butte NF, Ellis KJ. DXA: Can it be used as a criterion reference for body fat measurements in children? *Obesity* 2008; 16: 457-62.
45. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex and race. *Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2087-2099.
46. Cheng S, Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Törmäkangas T, Xu L. Trait-specific and determinants of body composition: a 7-year follow-up study of pubertal growth in girls. *BCM Medicine*. 2009; 7: 5.
47. Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanxes of the hand. *Ultrasound Med Biol*. 1997; 23: 1331-35.
48. Radley D, Gately PJ, Cooke CB, Carroll S, et al. Percentage fat in overweight and obese children: comparison of DXA and air displacement plethysmography. *Obesity Res*. 2005; 13: 75-85.
49. Fields DA, Hull HR, Chiline AJ, Yao M, Higgins PB. Child-specific thoracic gas volume prediction equations for air-displacement plethysmography. *Obes Res*. 2004; 12: 1797-804.

Laparoscopia exploradora: indicaciones y técnica

F. Chaves Pecero, J. Asensio García

El intento de diagnosticar de forma directa la patología abdominal mediante la visualización de los órganos intra-peritoneales utilizando diversos artilugios técnicos es bastante antiguo, si bien las limitaciones en la disponibilidad tanto de una buena iluminación como de una buena visión, han hecho que los beneficios de este método exploratorio, de innumerables ventajas, se hayan visto frenados hasta que el avance técnico ha permitido ofertar al médico los medios necesarios para hacer realidad el sueño de muchos años: el poder visualizar, sin abrir la pared abdominal o la torácica, los órganos contenidos en su interior.

Las primeras experiencias en laparoscopia son comunicadas por Kelling en 1901^(1,2) quien, tras practicar un neumoperitoneo en un perro, introduce un cistoscopio y consigue visualizar las vísceras abdominales, llegando incluso a diseñar un trocar con válvula muy parecido a los que utilizamos en la actualidad. A partir de este momento diversas aportaciones van consiguiendo avances en la técnica. Jacobeaus^(3,4) aplica esta técnica en humanos, utilizando un termocauterio para eliminar tabiques en los neumotórax terapéuticos de los pacientes con tuberculosis, Zollikofer⁽⁵⁾ utiliza el CO₂ para el neumo, Veress diseña en 1938 la aguja que utilizamos hoy para conseguir el neumo, etc. De esta manera, la laparoscopia va progresando lentamente en el campo médico, alcanzando su máximo apogeo en los años 60-70 donde es posible recopilar abundantes trabajos que señalan su utilidad en el diagnóstico de determinadas patologías, destacando dentro de la cirugía pediátrica los trabajos en laparoscopia como método diagnóstico de Steve Gans^(6,7) y los de Llanio en el recién nacido^(8,9). No obstante, su uso más frecuente se va a centrar en el diagnóstico de enfermedades hepáticas y ginecológicas, siendo precisamente los ginecólogos y gastroenterólogos los impulsores de la laparoscopia mientras que es ignorada e incluso despreciada por los cirujanos. Al producirse el gran progreso de otros medios diagnósticos complementarios, como la ecografía y el TAC, se hace posible la exploración, sin riesgo, de órganos y zonas intraabdominales inexplorables hasta entonces, lo que va a llevar a un progresivo abandono de la laparoscopia como método diagnóstico.

Sin embargo, los ginecólogos siguen utilizándola y llegan a darle una aplicación nueva con la ligadura laparoscópica de trompas lo que, junto con la toma de biopsia de órganos intra-peritoneales, podríamos señalar como el primer tipo de

cirugía realizado con esta técnica. No es de extrañar, pues, que sea un ginecólogo, Kurt Semm^(10,11), quien en 1983 realice la primera apendicectomía por vía laparoscópica.

A partir de este momento, y sobre todo tras la publicación de Mouret y Dubois⁽¹²⁾ en la que señalan la posibilidad de realizar una colecistectomía a través de la vía laparoscópica este método exploratorio, prácticamente fuera de uso, vuelve a ser valorado, ahora por los cirujanos, quienes ya cuentan con un progreso técnico que les permite la visualización completa de la cavidad abdominal, con posibilidad de alcanzar lugares imposibles hasta ese momento. La visualización de los órganos intra y retroperitoneales, así como de la superficie peritoneal, con una visión ampliada merced al progreso de las telecámaras, permiten grabar, visionar e incluso biopsiar de forma segura patologías intra-peritoneales, permitiendo con ello el diagnóstico con una técnica mínimamente invasiva. Por otro lado, con el uso cada vez más frecuente de la laparoscopia para la resolución de problemas quirúrgicos, se llega al dominio de la técnica con un índice prácticamente despreciable de complicaciones.

INDICACIONES

Al ser la laparoscopia exploradora un método cruento, su aplicación en el niño va a conllevar la necesidad de una anestesia general. Por esta razón será necesaria una valoración anestésica previa, tendrá que efectuarse en un quirófano donde se podrá pasar en un momento dado de una actitud diagnóstica a una terapéutica y solo estará indicada cuando hayan sido agotados los medios diagnósticos complementarios menos invasivos, como la ecografía, TAC y RNM.

La laparoscopia, como método diagnóstico, puede ser utilizada de manera electiva o tener una indicación urgente dependiendo de las posibilidades técnicas y formativas en los componentes de un determinado servicio de cirugía pediátrica.

Desde el punto de vista de la **urgencia**, sus indicaciones básicas las vamos a encontrar en el traumatismo abdominal y en el abdomen agudo.

En el **traumatismo abdominal** la laparoscopia nos permite revisar la cavidad peritoneal en toda su extensión valorando la localización de la lesión, la extensión de la misma, la intensidad y tipo de hemorragia, la presencia o ausencia de lesiones menores en otros órganos, datos estos que pueden pasar desapercibidos con la TAC. Las lesiones hepáti-

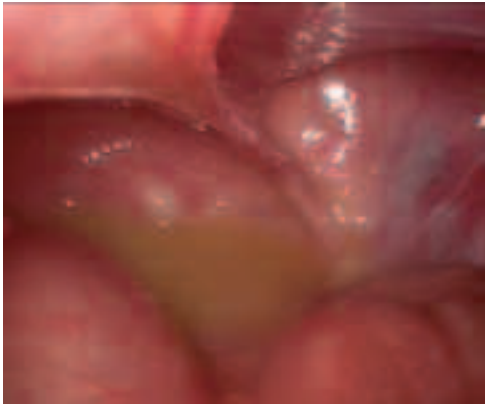


FIGURA 1.
Líquido
purulento
entre asas.

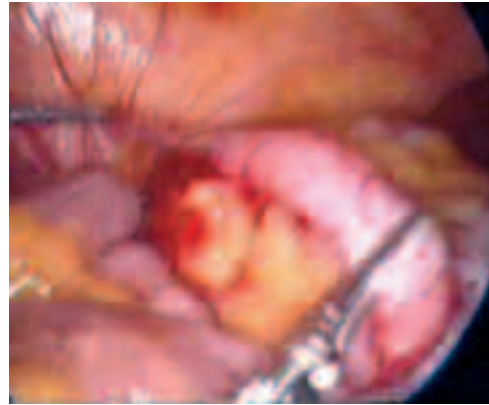


FIGURA 2.
Apendicitis
Aguda.



FIGURA 3.
Apendicitis
Aguda.



FIGURA 4.
Apéndice
cubierto por
epiplon.

cas y esplénicas podrán ser tratadas en ocasiones con tapo-
namiento o con electrocoagulación, para pasar a la laparotomía ante la persistencia de la hemorragia después de un tiempo prudencial de espera.

Para el tratamiento de las hemorragias de órganos maci-
zos es útil el uso de los adhesivos de fibrina⁽¹³⁾, pegamentos
biológicos cuya utilización se basa en la aplicación simultá-
nea de dos componentes: concentrado de fibrinógeno huma-
no y trombina bovina, sustancias que al unirse reproducen
los pasos finales de la coagulación. Actualmente disponemos
de un aplicador para uso en cirugía laparoscópica consisten-
te en un catéter de doble luz, de longitud suficiente y con
calibre para ser introducido a través de un trocar de 5 mm.
Presenta un dispositivo en su extremo distal que permite la
mezcla de las dos sustancias en el momento de su aplicación
sobre la superficie sangrante. Es muy útil en caso de sangra-
dos en pacientes con trastornos de coagulación.

En caso de tener que practicar una esplenectomía o una
hepatectomía parcial, ésta podrá realizarse por vía laparoscó-
pica dependiendo de la capacidad técnica del cirujano⁽¹⁴⁾.

En el caso de **heridas penetrantes de abdomen**, la lapa-
roscopia ayuda a descartar o confirmar la presencia de lesio-
nes en vísceras huecas, siendo posible la sutura a través de
esta vía.

Podemos afirmar que la valoración laparoscópica de las
lesiones traumáticas va a permitir hasta un 20% menos de
laparotomías en blanco, un menor número de exploracio-
nes complementarias de control y, en definitiva, un alta más
precoz⁽¹⁵⁾.

En el **abdomen agudo** esta exploración no sólo posibili-
ta el diagnóstico etiológico, evitando las laparotomías en
blanco en los casos de dudas, sino que permite también plan-
tear una solución quirúrgica con técnica laparoscópica. Las
apendicitis agudas, la patología del divertículo de Meckel, la
patología ovárica como la torsión, las bridas intestinales,
patología biliar, etc. son fácilmente diagnosticadas y tratadas
con este procedimiento con todas las ventajas que propor-
ciona la laparoscopia. No obstante, los datos obtenidos de
grandes series de apendicetomías de niños y adultos parecen
demostrar que no existen grandes ventajas con el uso de la
vía laparoscópica en relación con la vía abierta, si bien tam-
poco existen desventajas. Así, la laparoscopia permite una
fácil y rápida localización del apéndice, una exploración qui-
rúrgica más completa y un lavado de la cavidad más efecti-
vo reduciéndose de esta manera el número de abscesos peri-
toneales y de pared abdominal, así como de las adherencias
postoperatorias⁽¹⁶⁾. Todas estas ventajas son más evidentes
en los pacientes obesos (Figs. 1 a 4).

Es obvio que el lavado-aspiración de la cavidad en casos
de peritonitis difusa es mucho más eficaz a través de la téc-
nica laparoscópica. Asimismo, el drenaje de las colecciones
supuradas se ve facilitado con el uso de la laparoscopia per-
mitiendo el diagnóstico y la evacuación sin peligro de difu-
sión y posibilitando una idónea ubicación de los drena-
jes.

Desde el punto de vista *electivo* son múltiples y varia-
das las indicaciones de la laparoscopia exploradora sobre
todo en aquellas situaciones en que es preciso el diagnósti-



FIGURA 5.
Líquido en
FSD.

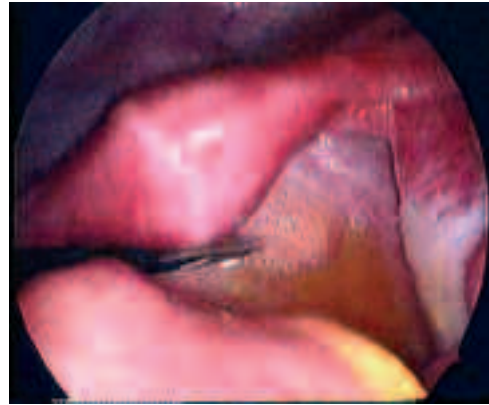


FIGURA 6.
Líquido FSD.



FIGURA 7.
Líquido seroso
libre.

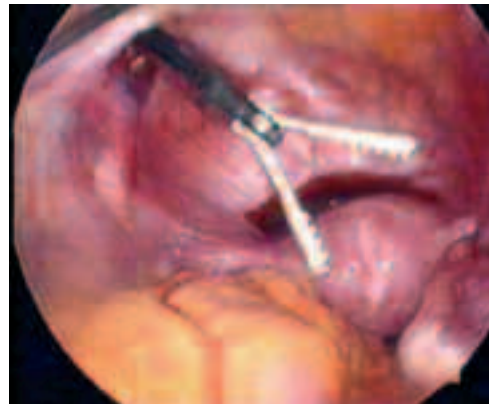


FIGURA 8.
Sangre FSD.

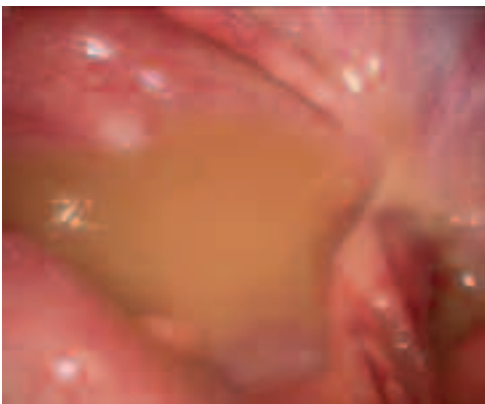


FIGURA 9.
Líquido
purulento
entre asas por
apendicitis.



FIGURA 10.
Epiplon
cubriendo
vesícula en
colecistitis.

co anatomopatológico para poder instaurar un tratamiento adecuado.

Al igual que en cirugía convencional la exploración de la cavidad peritoneal es el primer paso tras la laparotomía. En la laparoscopia diagnóstica, lo primero que debemos hacer tras comprobar que no se ha provocado lesión al efectuar la punción con aguja de Veress o al introducir el trocar de la óptica es la completa revisión de la cavidad peritoneal. Debemos saber que la cavidad peritoneal se encuentra bañada, generalmente por una pequeña cantidad de líquido seroso que permite el deslizamiento de unas asas sobre otras. Este hallazgo, frecuente en los niños, es más evidente si exploramos el fondo de saco de Douglas mostrando generalmente un color amarillento y transparente (Figs. 5 a 7) que puede estar teñido de sangre en las niñas en época menstrual (Fig.

8). Es más abundante tras los cuadros febriles o diarreicos y no suele tener significación clínica, salvo que sea muy abundante en cuyo caso debemos valorar el aspecto hepático para descartar patología.

En otras ocasiones encontraremos un exudado, líquido más oscuro y a veces con fibrina (Fig. 9) que se asocia a los procesos inflamatorios peritoneales en cuyo caso vamos a encontrar aumento de vascularización peritoneal de carácter difuso o localizado dependiendo de que estemos ante una peritonitis generalizada o ante cuadros localizados por colecistitis, apendicitis (Figs. 10, 11, 3 y 4), etc.

Es frecuente encontrar en el curso de la laparoscopia exploradora la presencia de bandas adherenciales que pueden ser secundarias a intervenciones anteriores fáciles de diagnosticar por el antecedente quirúrgico (Fig. 12). En otras



FIGURA 11.
Vesícula edematizada en colecistitis.

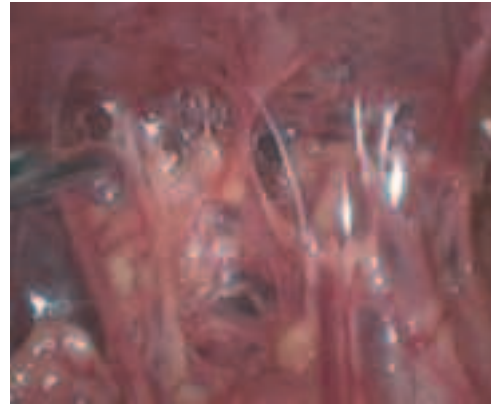


FIGURA 12.
Adherencias inflamatorias epiploicas a pared abdominal.

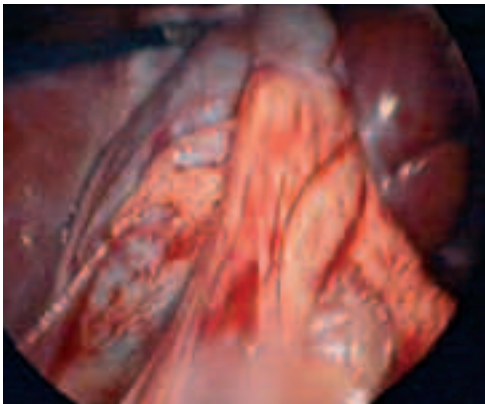


FIGURA 13.
Adherencias inflamatorias a vesícula.

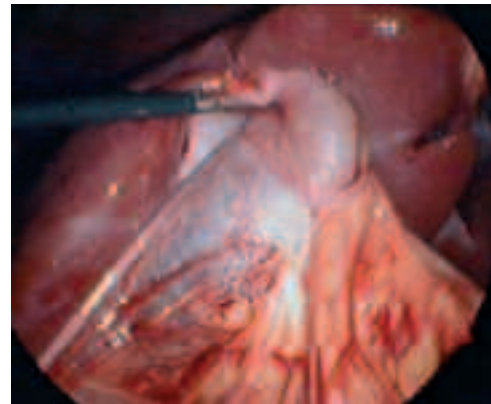


FIGURA 14.
Adherencias inflamatorias a vesícula.



FIGURA 15.
Banda que fija el ileon.

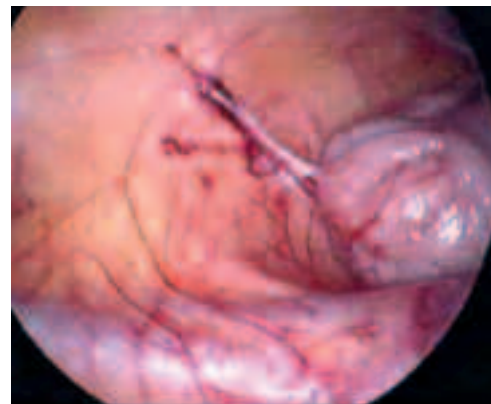


FIGURA 16.
Bridas en ciego.

ocasiones son debidas a procesos inflamatorios curados de forma conservadora, como colecistitis (Figs. 13 y 14), apendicitis, inflamaciones intestinales, salpingitis, etc., pero siempre hay que tener presente la posibilidad de un origen congénito, siendo las localizaciones más frecuentes en colon ascendente y desde ángulo hepático a vesícula, aceptándose su presencia en el 20% de las exploraciones. En estos casos las adherencias son laxas y transparentes y sin signos inflamatorios, pero pueden ser motivos de dolor abdominal al impedir la normal motilidad intestinal durante las fases de distensión (Figs. 15 a 23).

Durante esta revisión general de la cavidad peritoneal debemos inspeccionar los anillos inguinales internos que con relativa frecuencia se encuentran abiertos sin que exista clínica de herniación (Figs. 24 y 25). En estos casos es facti-

ble, por vía laparoscópica, proceder al cierre del anillo inguinal abierto mediante una sutura en bolsa de tabaco por vía intraperitoneal.

Terminada esta visión general pasamos a revisar distintas zonas de la cavidad peritoneal.

La completa visualización de toda la superficie hepática nos va a permitir objetivar lesiones focales o difusas (Figs. 26 a 28) posibilitando el diagnóstico de quistes, hemangiomas, tumores o abscesos hepáticos, así como la presencia de lobulaciones hepáticas sin trascendencia clínica (Fig. 29). En casos de nodulaciones hepáticas, la biopsia puede realizarse de manera más segura y eficaz por esta vía, toda vez que la efectuamos bajo visión directa. La biopsia de control en la evolución de la hepatitis del niño precisa generalmente de una anestesia general, motivo por el cual es lógico efectuar-

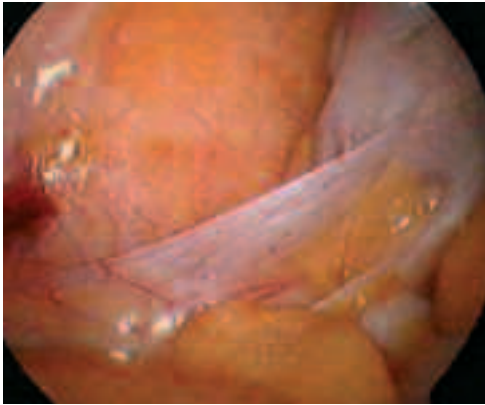


FIGURA 17.
Bridas
congénitas de
colon.



FIGURA 18.
Bridas en
colon.

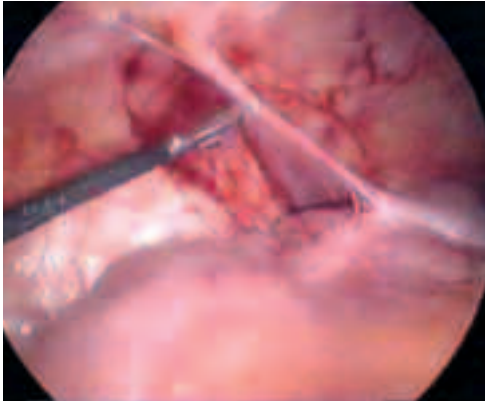


FIGURA 19.
Bridas colon.



FIGURA 20.
Bridas en
sigmoides.

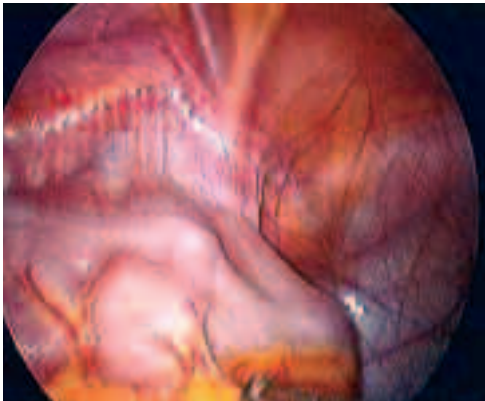


FIGURA 21.
Bridas
sigmoides.

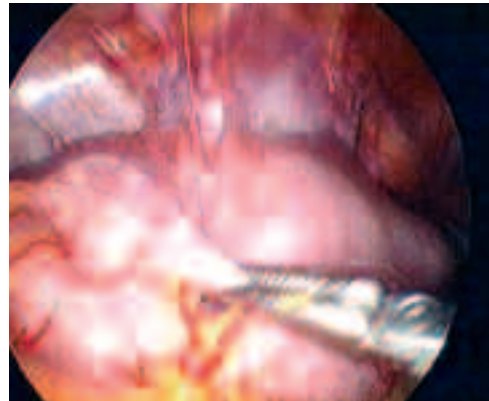


FIGURA 22.
Bridas
sigmoides.

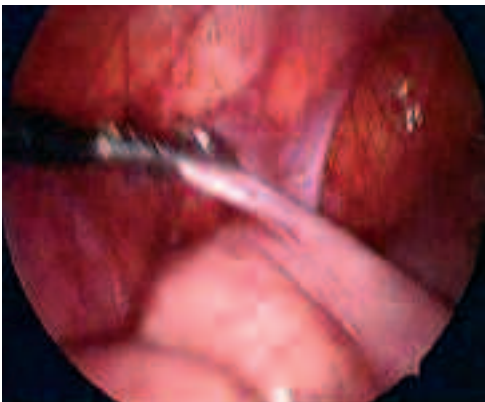


FIGURA 23.
Adherencias
ileon terminal.

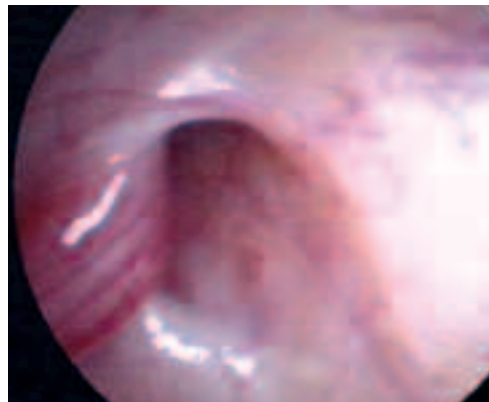


FIGURA 24.
Hernia
Inguinal.

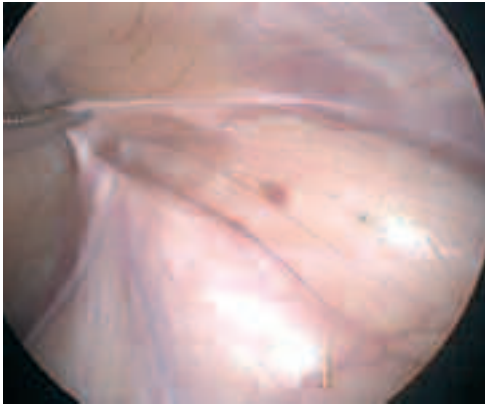


FIGURA 25.
Anillo inguinal
abierto.

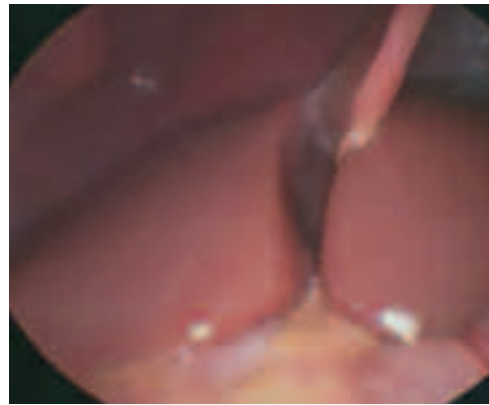


FIGURA 26.
Superficie
hepática
normal.

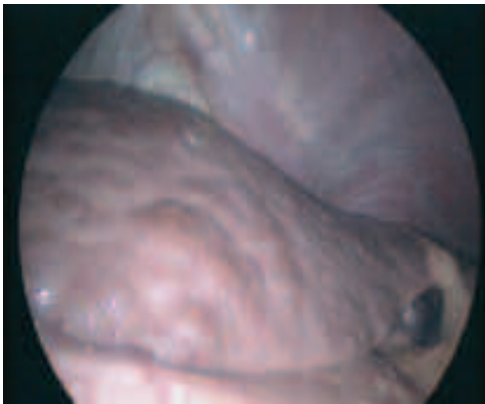


FIGURA 27.
Cirrosis
hepática y bazo
supernumerario.

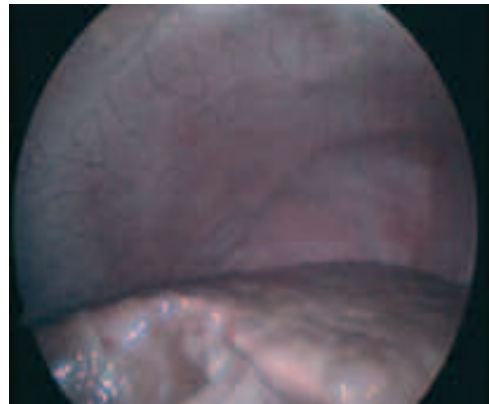


FIGURA 28.
Cirrosis
hepática.

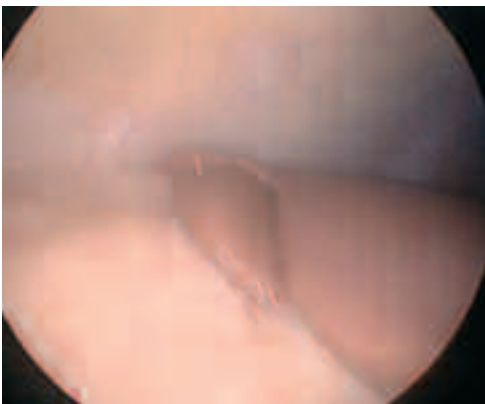


FIGURA 29.
Lobulaciones
hepáticas.



FIGURA 30.
Biopsia
hepática en la
cirrosis.

la por vía laparoscópica, ya que vamos a poder controlar la posible hemorragia en el lugar de la punción.

La biopsia hepática en los procesos difusos (Fig. 30), debe realizarse en el lóbulo hepático derecho toda vez que es la zona de mayor espesor. Bajo visión directa a través del laparoscópio, insertamos por vía transcutánea una aguja de biopsia sistema core, automática, 18 GA, en HD, que dirigimos de forma oblicua para penetrar en hígado con un ángulo de aproximadamente 30° con respecto a la superficie hepática, con lo que disminuimos los riesgos de alcanzar vasos o conductos biliares de gran calibre. Este tipo de aguja nos permite la obtención de cilindros de tejido hepático muy útiles para el diagnóstico de los diversos tipos de hepatitis en el niño, principal indicación de la biopsia hepática en pediatría.

Tras la toma de una o varias biopsias hepáticas debemos controlar el orificio de punción ya que es posible la hemorragia que en ocasiones puede ser cuantiosa. En caso de serlo podemos tratarla con compresión de la zona colocación de lámina de esponjostán o con electrocoagulación.

Las vías biliares, quizás por su fácil visualización, pueden plantearnos problemas en cuanto a su normalidad en lo que respecta a tamaño, forma y posición (Figs. 31 y 32).

La vesícula la podemos encontrar aumentada de tamaño, sin que ello tenga significación patológica, considerándose secundaria a una variación anatómica en relación con su fijación al lecho vesicular o al grado de repleción por ayuno prolongado. En otras ocasiones la dilatación de la vesícula es secundaria a una hepatopatía, en cuyo caso encontraremos una dilatación de toda la vía biliar debido a una inca-



FIGURA 31.
Vesícula
encastrada.



FIGURA 32.
Vesícula
encastrada.



FIGURA 33.
Adherencias
Vesícula.



FIGURA 34.
Lobulaciones
fetales de bazo.

pacidad contráctil del sistema biliar, motivo por el que estando dilatada, la vesícula será hipotónica y se deprimirá con el palpador. Estas mismas características las encontramos en la deshidratación y en las dietas prolongadas sin grasas.

En el caso de obstrucción de la vía biliar principal la vesícula será grande, con el fondo levantado e hipertensa, no permitiendo la depresión con el palpador. En estos casos encontraremos un hígado verde colestásico. Si el hígado fuera normal habría que pensar en una obstrucción calculosa del cístico. La presencia de signos inflamatorios típicos de la pared vesicular nos hablará de una infección sobreañadida.

Podemos encontrarnos también con una vesícula pequeña, bien de origen congénito, bien porque esté encastrada en el interior del hígado o simplemente porque la veamos en estado de postevacuación. Las vesículas escleroatróficas de los adultos son difíciles de ver en los niños.

Aunque es muy raro, podemos encontrar una ausencia de vesícula, bien por agenesia (0,03-0,09 de las autopsias), bien por malposición (lóbulo hepático izquierdo, por detrás del hígado o encastrada totalmente dentro del hígado) sin olvidar que ha podido ser extirpada.

Su forma es de pera pero manteniendo un eje rectilíneo. En ocasiones podemos encontrarla en forma de “gorro frigio”, doblándose en el plano de unión entre el cuerpo y el fondo. Se asocia a la persistencia de ligamentos colecistocólicos. Otras veces podemos encontrar vesículas bilobuladas o en reloj de arena, pero esto es infrecuente.

Finalmente, debemos valorar la presencia de adherencias en la vesícula. Hay que tener en cuenta que en el 17-25%

de los casos existen adherencias entre la vesícula y los órganos de vecindad secundarios a restos embrionarios⁽¹⁷⁾. Se mostrarán como láminas finas, casi transparentes, avasculares y sin signos inflamatorios vesiculares asociados (Fig. 33). En el caso de inflamaciones vesiculares o de órganos vecinos podemos encontrar adherencias aisladas o un bloque adherencial que oculta la vesícula (Fig. 10).

En los casos de colecistitis aguda, es de esperar que encontremos enrojecimiento de la pared vesicular, aumento del tamaño y de la tensión de la vesícula así como exudado fibrinoso en los alrededores (Fig. 11).

Ante la sospecha de una atresia de vías biliares, donde el éxito de la intervención va a guardar clara relación con la precocidad del diagnóstico, la laparoscopia permite la visualización del hígado y de la vesícula, siendo posible la realización de una colangiografía que será definitiva de la permeabilidad o no de las vías biliares. Hecho el diagnóstico, es posible, con alta especialización, la resolución quirúrgica de la malformación⁽¹⁸⁾. Se considera, pues, que todo lactante mayor de 30 días que es portador de una ictericia debe ser sometido a una laparoscopia para confirmar o descartar una atresia de vías biliares extrahepática. Esto permitirá hacer el diagnóstico diferencial en el 95% de las ocasiones⁽¹⁹⁾.

Las lobulaciones fetales del bazo son frecuentes por debajo de los cinco años (Figs. 34 a 36), siendo muy útil la laparoscopia en la búsqueda de bazos accesorios cuando vienen de practicar una esplenectomía (Figs. 37 a 39).

La exploración laparoscópica del tubo digestivo no es, obviamente, una técnica diagnóstica que aporte muchos

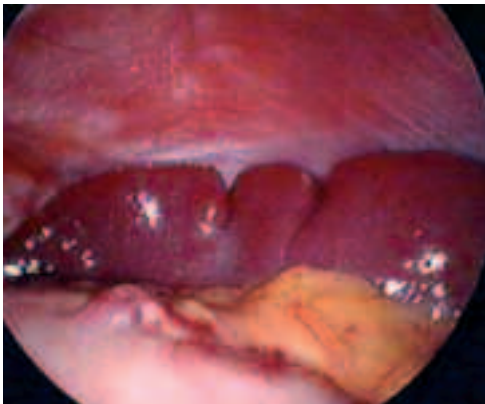


FIGURA 35.
Lobulaciones
fetales de bazo.

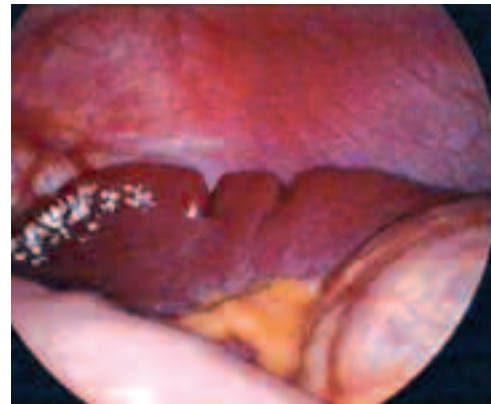


FIGURA 36.
Lobulaciones
fetales de bazo.

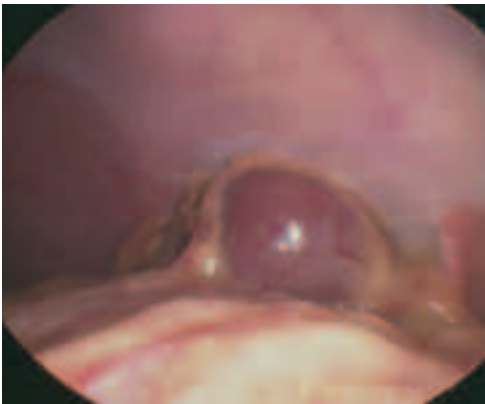


FIGURA 37.
Bazo
supernumerario.

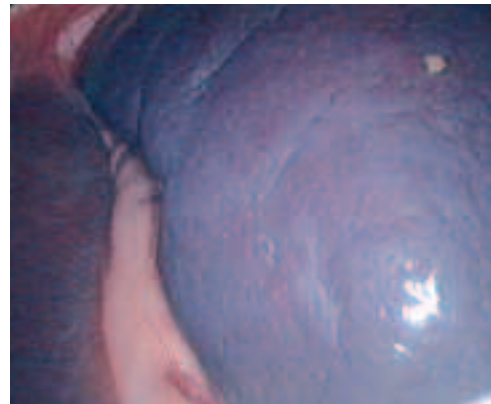


FIGURA 38.
Esplenomegalia.



FIGURA 39.
Esplenomegalia.
Polo inferior de
bazo.



FIGURA 40.
Divertículo de
Meckel.

datos. No obstante, estamos obligados a descartar el divertículo de Meckel (Figs. 40 a 44), la ileítis terminal, los tumores, malrotación intestinal, la normal o anormal situación del apéndice (Figs. 13, 45 a 47) o simplemente la demostración de la existencia de adenopatías mesentéricas (Figs. 48 y 49), sin olvidar, sobre todo si la indicación es por un DAR, el estado de los órganos genitales femeninos (Figs. 50 a 53).

Otra gran indicación de la laparoscopia diagnóstica está en el diagnóstico y el estadiaje de las tumoraciones abdominales (Figs. 54 y 55). Nos va a permitir, mediante la biopsia, el diagnóstico histológico, al tiempo que posibilitará la visualización directa de la tumoración con valoración de afectación de órganos vecinos así como de las cadenas ganglionares satélite. De esta manera vamos a poder evaluar la resecabilidad del tumor y en caso negativo valorar

la conveniencia de un tratamiento quimioterápico reductor que permita su posterior resecabilidad. El *second look*, que será más tolerable con esta técnica, estaría indicado para evaluar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con neuroblastomas, tumores de células germinales y en linfoma no-Hodgkin. Warshaw, en adultos, con el uso de la laparoscopia, demuestra la presencia de metástasis en un 40% de pacientes en los que la TAC abdominal había sido negativa⁽²⁰⁾. Este mismo autor⁽²¹⁾ afirma que la laparoscopia va a elevar el estadio tumoral en el 30-40% de las ocasiones.

Con el desarrollo de dispositivos para la realización de ecografía por vía laparoscópica se abre un campo de investigación clínica que dará sus frutos en un futuro muy próximo⁽²²⁻²⁴⁾.

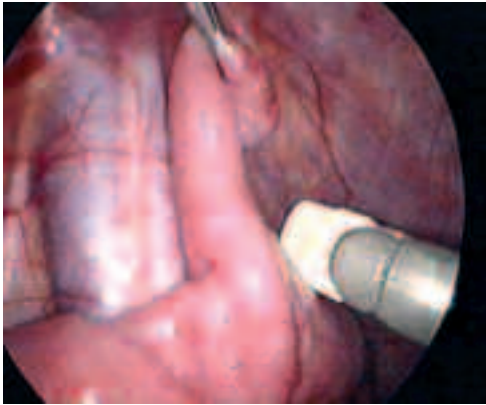


FIGURA 41.
Divertículo de Meckel.

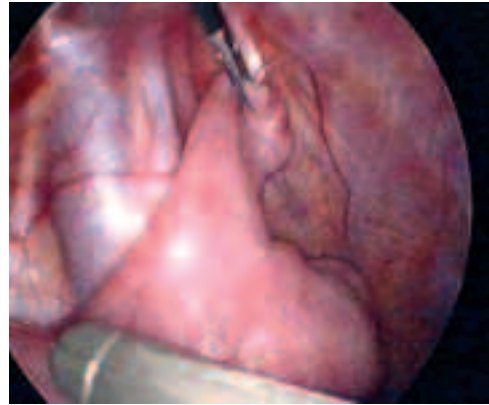


FIGURA 42.
Divertículo Meckel.

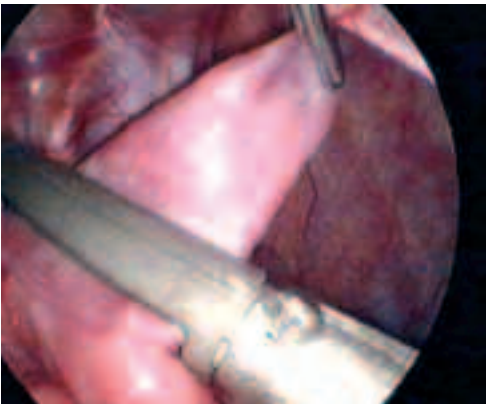


FIGURA 43.
Divertículo de Meckel
preparado para
su exéresis.

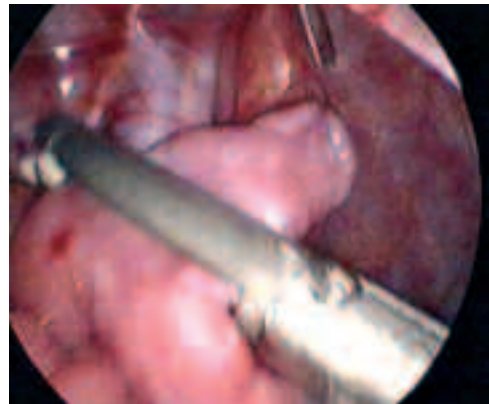


FIGURA 44.
Otra visión de
lo anterior.



FIGURA 45.
Apéndice
subseroso.



FIGURA 46.
Apéndice fijo
retrocecal.

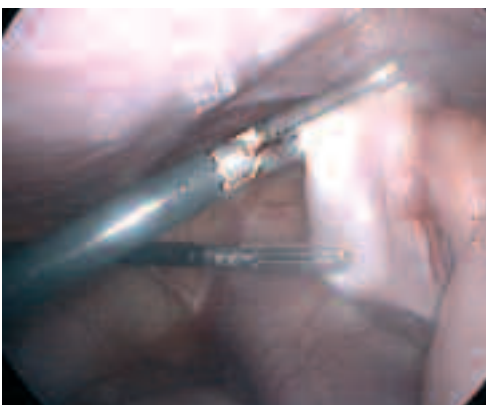


FIGURA 47.
Apéndice fijo
retrocecal.

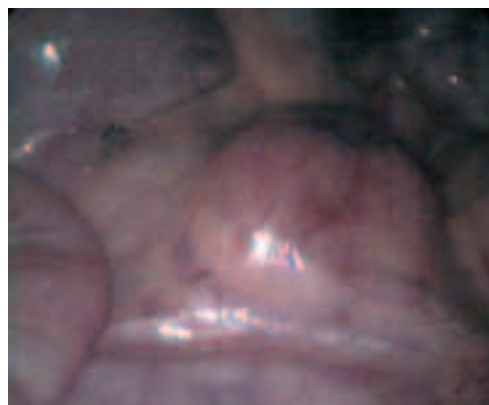


FIGURA 48.
Adenopatías
mesentéricas.



FIGURA 49.
Adenopatías mesentéricas.

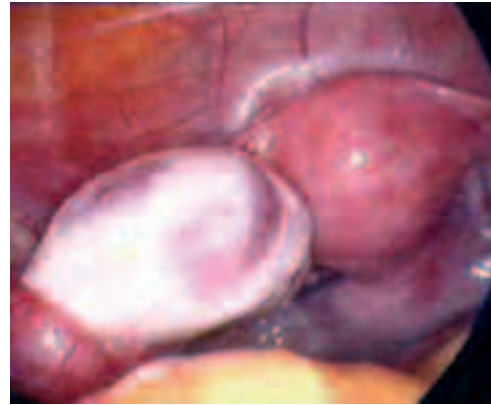


FIGURA 50.
Quiste de ovario.



FIGURA 51.
Quiste funcional de ovario.



FIGURA 52.
Quiste trompa.



FIGURA 53.
Quistes de Morgagni.

La estadificación de las neoplasias testiculares realizada mediante linfadenectomía por vía laparoscópica ofrece grandes ventajas sobre la vía tradicional. Asimismo, la ooforopexia, necesaria en casos de radioterapia pelviana, también la podemos realizar por vía laparoscópica.

La laparoscopia exploradora se ha convertido en el último eslabón en el estudio del dolor abdominal recidivante (DAR) donde, tras agotar los medios exploratorios sin encontrar causa etiológica, estaría indicada la misma como método exploratorio y terapéutico a un tiempo. La escasa agresividad de la técnica, la mejor capacidad exploratoria, accediéndose a espacios reservados hasta ahora al “inteligente” dedo del cirujano, las escasas complicaciones derivadas de una técnica bien realizada y el buen postoperatorio con rápida recuperación del paciente, está convenciendo a nuestros pediatras del beneficio que esta técnica puede aportar a nuestros pequeños pacientes. Se llega a afirmar⁽²⁵⁾ que el 75% de los niños sin diagnóstico previo se van a beneficiar de la laparoscopia exploradora, siendo los hallazgos más frecuentes las bridas del colon ascendentes al peritoneo anterior, los divertículos de Meckel, las apendicopatías no filiadas y la patología de los genitales internos (quistes paraanexiales y anomalías ováricas). Se considera, pues⁽²⁶⁾, que la laparoscopia

es una técnica adecuada en la evaluación y tratamiento de los niños afectados de DAR y su aplicación precoz, previa a la de procedimientos de imagen complejos, redundará en un beneficio terapéutico y económico, minimizando la importante pérdida de actividad escolar en estos niños.

No obstante, este “boom” laparoscópico, en que todo son beneficios, debe ser frenado para evitar una fácil indicación para cualquier tipo de dolor abdominal. Es necesario aceptar una serie de criterios que sirvan de base para indicar la laparoscopia exploradora en el estudio y tratamiento del dolor abdominal recidivante. Estos criterios son:

- Ausencia de patología gastrointestinal y urinaria conocidas:
 - Ausencia de estreñimiento.
 - Exploración normal.

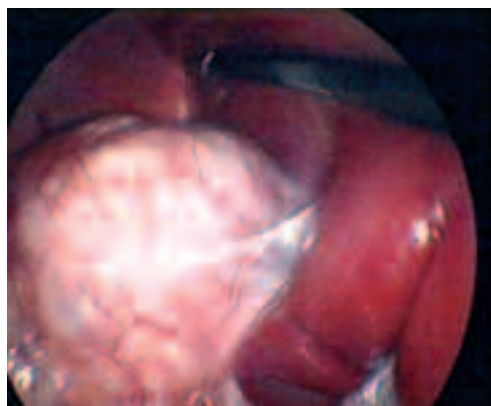


FIGURA 54.
Tumor
suprarrenal.

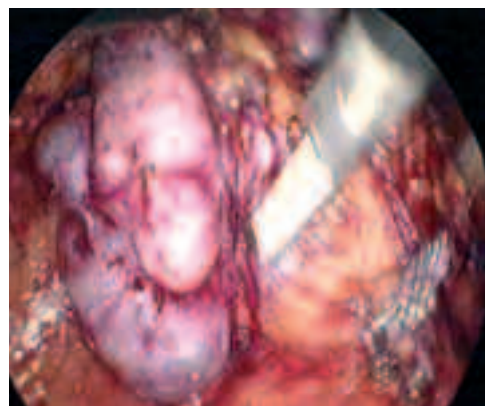


FIGURA 55.
Riñón
Multiquistico.

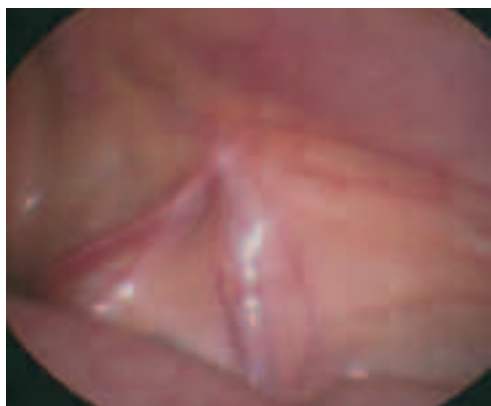


FIGURA 56.
Anillo inguinal
cerrado.

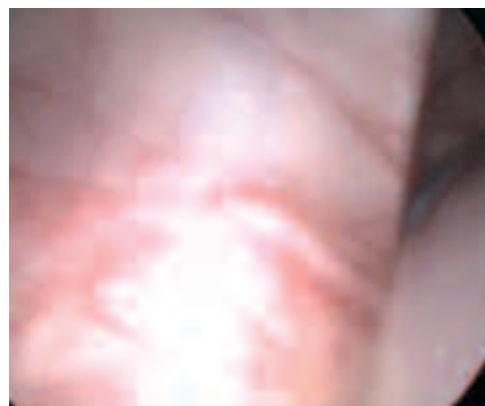


FIGURA 57.
Deferente
amputado al
cruzar vasos
iliacos.

- Analítica, eco y otros estudios normales.
- Pérdida de escolarización frecuente.
- Consulta frecuente al pediatra o al servicio de urgencia.
- Ansiedad familiar manifiesta.

Somos defensores de la laparoscopia exploradora en el paciente con DAR toda vez que nos permite aumentar el diagnóstico etiológico de este cuadro sindrómico presente en el 15% de los niños entre los 5 y 14 años. Asimismo, a pesar de que ciertos autores no recomiendan la apendicetomía profiláctica⁽²⁷⁾, somos partidarios de la misma sobre la base de que no es posible descartar su estado patológico durante la laparoscopia. En nuestra serie de pacientes, hemos obtenido la remisión de la sintomatología en el 85% de los casos, mientras que el resto ha mostrado una evidente mejoría con remisión parcial de la clínica, sin nuevas consultas en servicios de urgencia. Como dice Ardela, “la laparoscopia es de gran utilidad en esta entidad, si es racionalmente utilizada en el paciente seleccionado”⁽²⁸⁾.

La laparoscopia puede ser usada para explorar el lado contralateral en el caso de las hernias inguinales^(29,30). Tras explorar el lado sintomático se introduce el laparoscopio por el saco herniario y se valora el aspecto del anillo inguinal interno contralateral. Consideramos que, en el momento actual, no debemos realizar esta exploración de manera rutinaria dejando su uso para aquellos pacientes con evidentes factores de riesgo: menores de un año de edad, prematuros, sexo femenino, primera manifestación en lado izquierdo, etc.

La visualización laparoscópica del lado contralateral a través del saco herniario manifiesto facilita la decisión terapéutica, presentando una sensibilidad del 99,4% y una especificidad del 99,5%⁽³¹⁾ (Fig. 56). No obstante hay que señalar que la presencia de un anillo inguinal abierto no implica necesariamente la posterior aparición de una hernia inguinal. Los hallazgos laparoscópicos muestran un proceso vaginal permeable en el 38,7% de los casos, mientras que la incidencia de aparición de hernias tras la corrección unilateral es del 7%⁽³²⁾.

En el caso de testículo no palpable se considera actualmente imprescindible el uso de la laparoscopia para efectuar el diagnóstico de presencia o ausencia del mismo en el interior de la cavidad abdominal, valorar su viabilidad y actuar en consecuencia⁽³³⁻³⁵⁾. Así, al practicar la laparoscopia en los casos de testículo no palpable, nos podemos encontrar con varias situaciones:

- Los vasos espermáticos terminan de forma ciega antes de entrar en el anillo inguinal interno (Figs. 57 a 59). Estaríamos ante un *vaneshing testis* (testículo reabsorbido tras una torsión testicular intraútero) y no habría que hacer nada.
- No se ven ni vasos espermáticos ni deferente lo que hablaría de agenesia testicular. Tampoco habría que hacer nada.
- Los vasos entran por al anillo inguinal interno abierto (Fig. 60). En este caso se hace necesaria la exploración del canal inguinal porque o tenemos un testículo que no hemos palpado, en cuyo caso se acompañará de anillo



FIGURA 58.
Deferente amputado y vasos gonadales hipoplásicos en anillo inguinal interno en testículo no palpable.

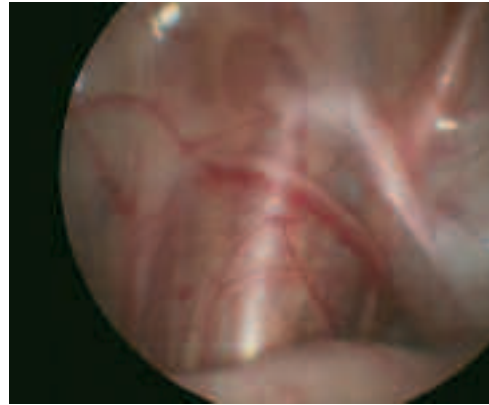


FIGURA 59.
Vasos gonadales hipoplásicos y deferente amputado en teste no palpable.

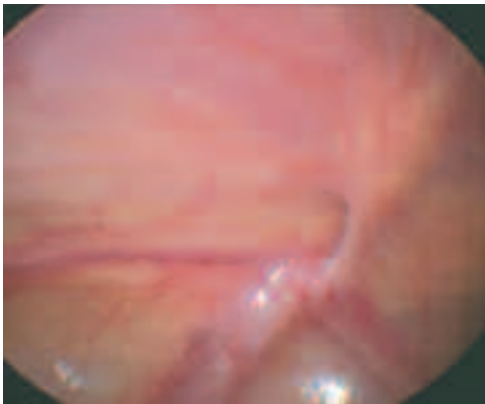


FIGURA 60.
Anillo inguinal abierto en testículo no palpable.

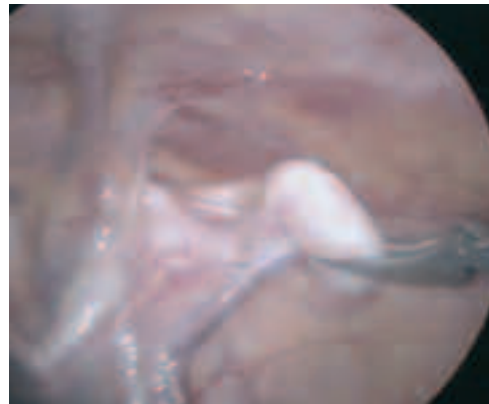


FIGURA 61.
Testículo intraabdominal con anillo inguinal abierto.



FIGURA 62.
Testículo intraabdominal con deferente amputado.

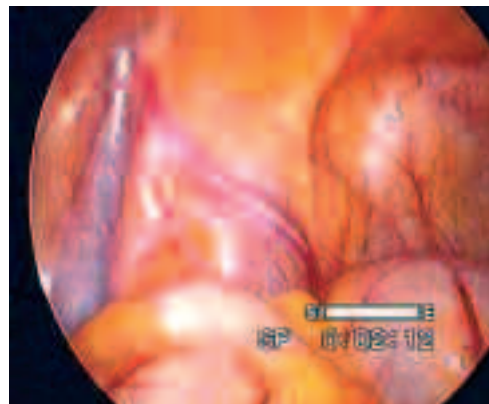


FIGURA 63.
Anillo inguinal interno. Vena espermática gruesa en varicocele.

inguinal abierto, o tenemos un resto atrófico testicular en canal que tenemos que extirpar.

- El testículo es normal y se encuentra en las proximidades del anillo inguinal interno. Realizaremos una orquidopexia estándar en la mayoría de los casos (Fig. 61).
- El testículo es viable pero situado lejos del anillo inguinal interno. Valoraremos la posibilidad de una orquidopexia en uno o dos tiempos según técnica de Fowler-Stephens (sección de vasos espermáticos) (Fig. 62).
- El testículo es intraabdominal pero atrófico. Practicaremos una orquiectomía laparoscópica (Fig. 63).

En caso de ausencia de testículo o exéresis de restos atróficos y se debe, lógicamente, practicar orquidopexia profiláctica contralateral y valorar la posibilidad de colocar prótesis testicular.

En los casos de intersexos la laparoscopia permite valorar la presencia de gónadas y genitales internos pudiéndose efectuar biopsias en casos necesarios⁽³⁶⁾.

TÉCNICA

La realización de la laparoscopia diagnóstica en el niño tiene que hacerse bajo anestesia general. Sólo en contadas circunstancias se podría valorar la posibilidad de efectuarla bajo anestesia local.

Con el paciente en decúbito supino practicamos el neumoperitoneo con la aguja de Veress en el HI, próximo a parrilla costal por ser el lugar donde más claramente se aprecia el paso de la aguja por los distintos planos de la pared abdominal. Si previamente hemos vaciado el estómago colocando una SNG y por las exploraciones complementarias hemos descartado

la existencia de una esplenomegalia, las complicaciones son excepcionales. La punción accidental del lóbulo izquierdo del hígado sólo provoca leve hemorragia que generalmente cede de forma espontánea. Asimismo, la punción de la pared gástrica, por su alto contenido en fibras musculares, no suele plantear mayores problemas. No obstante, de manera casi generalizada, en cirugía pediátrica se prefiere la técnica de Hasson que consiste en la introducción, a través de una pequeña incisión, generalmente infraumbilical, de una cánula de punta roma bajo visión directa.

La presión de trabajo la situamos entre los 8 y los 14 mm de Hg, dependiendo de la edad y peso del niño. Si no utilizamos el trocar de Hasson, insertaremos el primer trocar generalmente de 5 mm, en reborde umbilical que utilizaremos para introducir la óptica y que nos va a permitir explorar toda la cavidad abdominal sin dificultad. Para evitar accidentes en la introducción a ciegas de este primer trocar, utilizamos uno reutilizable, metálico, de rosca que, al tener un acceso progresivo a la cavidad peritoneal, va a minimizar la posibilidad de accidentes, sobre todo si su introducción se hace bajo visión directa con el laparoscopio introducido en el trocar.

Utilizamos la óptica de 0° que permite unas excelentes luminosidad y visión. Sólo en los casos en que queremos acceder a zonas de difícil visión, como el peritoneo parietal o el espacio parietocólico, se aconseja el uso de óptica de 30°.

Variando la posición de la mesa, con decúbitos laterales y con posiciones en Trendelenburg y anti-Trendelenburg, podemos acceder con facilidad y clara visión a la zona suprahepática y región pélvica. Antes de tomar una actitud resolutoria o de toma de biopsia debemos explorar toda la cavidad, efectuando una inspección de 360° con la óptica. Ante los resultados de la misma valoramos, en función del acto a realizar, la colocación de uno o varios trocates que nos van a permitir, no sólo la toma de biopsias, sino también la realización de actos quirúrgicos o simplemente la posibilidad de proseguir la exploración de la zona retroperitoneal, frecuente asiento de tumoraciones en el niño.

Para abordar el espacio retroperitoneal seguimos las recomendaciones de Warshaw. Tras colocar un segundo trocar en HD introducimos a su través el terminal del bisturí armónico para poder efectuar una ventana en el epiplón menor. Cambiando la óptica a este segundo trocar introducimos una pinza de agarre por el trocar umbilical que nos va a permitir traccionar del estómago y poder introducir la óptica en la transcavidad de los epiplones y explorar el retroperitoneo. Una variante de esta técnica la tenemos practicando la ventana exploradora a través del ligamento gastrocólico.

En caso de hallazgos patológicos es posible la realización de cirugía resolutoria. Tal es el caso de la exéresis de quistes ováricos, realización de apendicectomía, sección de bridas, resección de divertículos de Meckel, etc. El diámetro y número de los trocates, así como su ubicación, va a depender de la maniobra quirúrgica que queramos realizar.

A modo de resumen, podemos afirmar que la laparoscopia se ha convertido en un método imprescindible tanto para el diagnóstico como para la resolución de múltiples pro-

blemas quirúrgicos abdominales, estando su mayor o menor frecuencia de uso en relación con el progresivo aumento de la experiencia de los cirujanos pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelling G. Verhandlungen II Teil; 2 Hälfte. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Hamburg 23. September 1901. p. 119-73.
2. Kelling G. Über Ösophagoskopie, Gastroskopie und Colioskopie. Münchener medizinische Wochenschrift. 1901; 49: 21-4.
3. Jacobaeus HC. Über die Möglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden. Munch Med Wochenschr. 1910; 57: 2090-2.
4. Jacobaeus HC. The cauterization of adhesions in pneumothorax treatment of tuberculosis. Surg Gynecol Obstet. 1921; 32: 493-500.
5. Zollikofer R. Zur Laparoskopie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1924; 5: 264-5.
6. Gans SL, Beri G. Advances in endoscopy of infants and children. J Pediatr Surg. 1971; 6: 199-203
7. Gans S, Berci G. Peritoneoscopy in infants and children. J Pediatr Surg. 1973; 8: 399-403.
8. Llanio Navarro R. La laparoscopia en el recién nacido. Rev. Cub. Med. 1967; 6: 35-38.
9. Llanio Navarro R y cols. La laparoscopia en el diagnóstico del icterus prolongado del lactante. Rev. Cub. Pediatría. 1965; 37: 2-6.
10. Semm K. Endoscopic appendectomy. Endoscopy. 1983; 15: 59-64.
11. Semm K. Tissue-puncher and loop-ligation-New aids for surgical therapeutic pelviscopy (laparoscopy): Endoscopic intra-abdominal surgery. Endoscopy. 1978; 10: 119-127.
12. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholécyctomie par coelioscopie. Presse Med. 1989; 18: 980-982.
13. Hernández Pérez. Pegamento Biológico Fibrina Tissucol- Aplicador Duplocath. WWW.seclaendosurgery.com/seclan2/tecnologia.htm.
14. Tulman S, Holcomb III GW, Kamaronoukian HL, Reynhout J. Pediatric Laparoscopic splenectomy. J Pediatr Surg. 1993; 28: 689-92.
15. Ballesta López C. Laparoscopia diagnóstica: Indicaciones y técnica. Laparoscopia quirúrgica. Estrategia y Técnica. Barcelona: Vio-Médica SL.; 2000. p.111-130.
16. Freud E. Minimally invasive surgery in childhood: Current status. IMAJ. 2000; 2: 377-81.
17. Whitaker LR. Congenital adhesion of the gallbladder. Ann Int Med. 1937; 11: 379.
18. Faruk SO, Yesilda E, Emir H, Tekant G, Bozkurt P, Sanmurat N, Söylet Y. Diagnostic laparoscopy in prolonged jaundice. J Pediatr Surg. 2001; 36: 463-5.
19. Britos WA, Berazategui RM, Pacheco HA. Diagnóstico laparoscópico de la atresia de la vía biliar extrahepática. Rev. de Cir. Infantil. 2002; 12: 42-5.
20. Warshaw AL, Fernández del Castillo C. Pancreatic Carcinoma. N Engl J Med. 1992; 326: 455-65.
21. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. Am J Surg. 1986; 151: 76-80.

22. Okita K, Kodama T, Oda M, et al. Laparoscopic ultrasonography. Diagnosis of liver and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 94 (suppl.): 91.
23. Fornari F, Civardi G, Cavanna L, et al. Laparoscopic ultrasonography in the study of liver diseases. Preliminary results. *Surg Endosc.* 1989; 3: 33.
24. Machi J, Schwartz JH, Zaren HA, et al. Technique of laparoscopic ultrasound examination of the liver and pancreas. *Surg Endosc.* 1996; 10: 10-684-9.
25. Álvarez Zapico JA. Estado actual e indicaciones de la cirugía mínimamente invasiva en pediatría. *Bol. Pediatr.* 2001; 41: 190-4.
26. Stylianos S, Stein JE, Flanigan LM, Hechtman DH. Laparoscopy for diagnosis and treatment of recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Surg.* 1996; 31(8):1158-60.
27. Schier F, Waldshmidt J. Laparoscopy for right lower quadrant pain in children. *Pediatr Surg Int.* 1994; 9: 258-60.
28. Ardela Díaz E, Díez Pascual R, Domínguez Vallejo FJ. Utilidad de la laparoscopia en la infancia. *Bol Pediatr.* 2001; 41:144-152.
29. Miltenburg DM, Nuchtern JG, Jaksic T, Kozinetiz C, Brandt ML. Laparoscopic evaluation of the pediatric inguinal hernia—a metaanalysis. *J. Pediatric Surg.* 1998; 33: 874-879.
30. Gardner TA, Ostad M, Mininberg DT. Diagnostic flexible peritoneoscopy: Assessment of the contralateral internal inguinal ring during unilateral herniorrhaphy. *J Pediatr Surg.* 1998; 33:1486-89.
31. Birk D, Formentini A, Poch B, Kunz R, Beger HG. The value of intraoperative laparoscopic examination of the contralateral inguinal ring during hernia repair in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1998; 8: 373-9.
32. Owings EP, Georgeson KE. A new technique for laparoscopic exploration to find contralateral patent processus vaginalis. *Surg Endosc.* 2000; 14: 114-116.
33. Dénes FT, Silva FAD, Girón AM, Arap S. Laparoscopic evaluation and Treatment of the impalpable testis. *Braz J Urol.* 2001; 27: 380-5.
34. Schleef J. Groin exploration for nonpalpable testes: Laparoscopic approach. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 1552-55.
35. De Mingo Micenza L, y cols. El testículo no palpable y su tratamiento por laparoscopia. Revisión conjunta del Grupo Español de Endocirugía Pediátrica (GEEP). *Cir Pediatr.* 2003; 16: 139-41.
36. Heloury Y, Guiberteau V, Sagot P, Olattnner V, Baron M, Rogez JM. Laparoscopy in adnexal pathology in the child: a study of 28 cases. *Eur J Pediatr Surg.* 1993; 3: 75-78.

Electrogastrografía

M. de Diego, J.M. Gil-Vernet

INTRODUCCIÓN

El primer registro de electrogastrografía (EGG), muy rudimentario, data de 1921⁽¹⁾ pero esta técnica pasa inadvertida hasta la década de los 60. Es entonces cuando se retoman los estudios que se centran en analizar la composición o ubicación del electrodo utilizado o el tipo de registro. En la década de los 1980 ya se emplean electrodos cutáneos. Los estudios se centran en perfeccionar los filtros y amplificadores de la señal de frecuencia. A finales de los 90 se introduce el análisis computarizado de la señal lo que permite detectar cambios de frecuencia o de amplitud inapreciables con la simple inspección visual utilizada hasta este momento. Desde entonces se realizan estudios de EGG en diferentes grupos de población con el objetivo de hallar patrones de comportamiento gástrico.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA GÁSTRICA

La EGG registra el ritmo eléctrico basal (REB) gástrico, también llamado actividad eléctrica de control (ECA), y que consiste en despolarizaciones parciales y repolarizaciones en la membrana celular de la musculatura lisa gástrica que fluctúan entre -40 mV y -80 mV de manera rítmica con una frecuencia de 3 ciclos por minuto (0,05 Hz). Esta amplitud del ciclo no alcanza a desencadenar una contracción.

El REB se origina en el marcapasos gástrico situado en la pared muscular de la curvatura mayor a la altura de la unión entre el fundus y el cuerpo. Está formado por un grupo de células especializadas, las células intersticiales de Cajal⁽²⁾. Como las células musculares gástricas están íntimamente unidas entre sí y se comportan como un sincitio los ciclos de despolarización/repolarización que nacen del marcapasos gástrico se propagan en dirección oroanal y de manera sincrónica para toda la circunferencia gástrica con un ritmo en la especie humana de una onda cada 20 segundos.

Ya se ha comentado que el REB no desencadena contracciones pero sí controla el ritmo y propagación de la peristalsis gástrica ya que para que se produzca una contracción la orden nerviosa debe alcanzar a la célula muscular cuando ésta se encuentra en una situación eléctrica determinada condicionada por el REB (Fig. 1). Dicha peristalsis consiste en contracciones suaves de la capa circular muscular que no llegan a ocluir la luz gástrica durante la fase postprandial o bien

contracciones potentes, que sí ocluyen la luz gástrica durante la fase de ayuno. Esta actividad contráctil se traduce eléctricamente por potenciales en meseta en el cuerpo gástrico y antro y en potenciales en pico en el antro distal⁽³⁾.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS ESTUDIOS DE EGG

Retomado el interés por la EGG, los primeros trabajos se centraron en la forma de registro a utilizar, la composición del electrodo empleado y su ubicación.

Respecto al primer punto los registros pueden ser monopares o bipolares. En un registro monopolar uno de los electrodos, llamado activo, está en la proximidad de la musculatura lisa gástrica, mientras que el otro, llamado de referencia, está lo más alejado posible, en general en las extremidades. De esta manera se registra la diferencia de potencial entre el electrodo activo y el de referencia. En un registro bipolar ambos electrodos están juntos, dentro o cerca de la capa muscular.

Respecto a la localización del electrodo se ha estudiado sobre la serosa gástrica⁽⁴⁾, directamente bajo ésta⁽⁵⁾, insertados en la capa muscular, o a nivel de la mucosa. Actualmente se utilizan electrodos cutáneos situados a nivel de la pared abdominal y que no precisan cirugía o sondaje gástrico para su colocación. Los resultados del registro cutáneo respecto a las otras ubicaciones han sido ampliamente validados⁽⁶⁻⁸⁾.

También ha variado la composición del electrodo. El utilizado habitualmente es de Ag/AgCl, aunque también se han empleado de platino⁽⁹⁾, acero inoxidable⁽¹⁰⁾ o carbón activado⁽¹¹⁾.

La disposición de los electrodos cutáneos en la pared abdominal puede seguir diferentes esquemas. El habitual se basa en tres electrodos localizados en la región epigástrica, uno de ellos de referencia. El primero se dispone en el punto medio de la línea que une xifoides con ombligo. El segundo, en el lado izquierdo del paciente, unos 45° en dirección craneal respecto al primero y a la altura de la línea mamilar, y el tercero, de referencia, en el lado derecho del paciente, en la misma horizontal que el primer electrodo y a la altura de la mamila derecha. Otros trabajos más recientes desarrollan un sistema de EGG con 4 canales^(12,13). Habitualmente se toman los registros con una fase inicial en ayunas tras la cual se realiza la ingesta de un volumen conocido (sólido

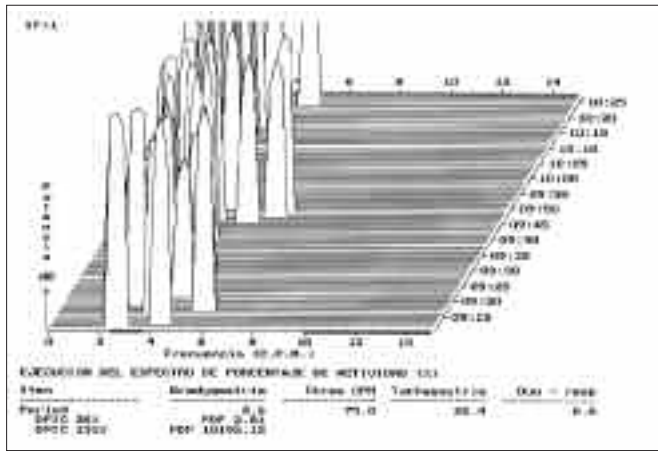


FIGURA 1. Normalidad.

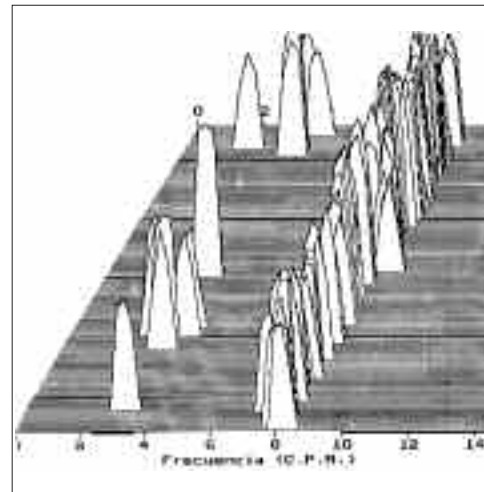


FIGURA 2. Taquigastria.

o líquido), y se completa con una fase de registro postprandial. Medicaciones que puedan alterar la actividad gástrica han de ser suspendidas al menos 48 h antes del registro.

PARÁMETROS DE REGISTRO DE LA EGG

El REB gástrico es de 3 ciclos por minuto (cpm) sean los electrodos de mucosa o serosa gástrica, o cutáneos. El ritmo duodenal es de 10-13 cpm. El del colon transversal y del descendente también pueden localizarse en la región epigástrica, pero su REB es muy débil e irregular en frecuencia.

La amplitud de la señal de EGG oscila entre 50 y 100 μ V y precisa amplificación y filtrado para eliminar los artefactos originados por los ritmos cardíaco y respiratorio. Deben reducirse también los artefactos externos situando al paciente en una habitación tranquila, con los mínimos estímulos visuales o auditivos y sin habla o movimiento corporal⁽¹⁴⁾.

La señal de frecuencia registrada se introduce en el ordenador. Con el análisis matemático se obtiene un gráfico tridimensional del REB, de coordenadas frecuencia/tiempo/potencia.

Respecto a la frecuencia se distingue entre **ritmo normal**, que oscila entre 2'4 y 3'6 cpm, **bradigastria**, que es una frecuencia anormalmente baja, entre 1 y 2'4 cpm; y **taquigastria**, o frecuencia anormalmente alta, que oscila entre 3'6 y 9'9 cpm. Entre 10 y 15 cpm se consideran ritmos duodenales o respiratorios. También se habla de **taqui/bradiarritmia**, si el ritmo es irregular.

Respecto al tiempo cada línea del gráfico corresponde a 1 minuto de tiempo real, lo que permite analizar el comportamiento gástrico a lo largo de la prueba.

Un registro de EGG se considera normal si >70% de la actividad se halla entre los 2,4 y los 3,6 cpm (Fig. 2).

La potencia o amplitud de la onda también sufre variaciones en el registro, aumentando tras la ingesta de alimentos, calóricos o no. Esto puede reflejar una contracción gástrica, particularmente de origen peristáltico, aunque también se ha atribuido al desplazamiento que sufre el estómago en sentido anterior al repleccionarse con la ingesta con lo que se aproximaría a los electrodos. En cambio, las contrac-

ciones antrales potentes que obliteran la luz gástrica se ven reflejadas en la EGG como bradigastria (1-2 cpm).

Otros parámetros a tener en cuenta son:

- **Frecuencia dominante:** es la frecuencia en la cual la potencia tiene un valor pico. Se simplifica como frecuencia de EGG. En un registro de 20 minutos es de 3'23 cpm.
- **Potencia dominante:** es la potencia de la frecuencia dominante. Se simplifica como potencia de EGG. En un registro de 20 min es de 33'7 dB.
- **Power ratio (PR):** es el valor obtenido de la división de la potencia dominante en condiciones basales y bajo diferentes estímulos. En condiciones normales PR postprandial / ayunas es mayor o igual a 2.
- **Cocientes de inestabilidad:** introducidos para especificar la estabilidad de la frecuencia dominante y la potencia dominante en el registro, ya que reflejan variaciones de éstas durante un cierto período de tiempo, que no son dependientes del sujeto en estudio. Se define como la proporción entre la desviación estándar y la media ($IC = SD/MEAN$)⁽¹⁵⁾.
- **Cociente de inestabilidad de la frecuencia dominante (*dominant frequency instability coefficient*)**⁽¹⁶⁾: se define como la proporción entre la desviación estándar de la frecuencia de la media de una serie de espectros y la de un único espectro, escogido arbitrariamente. El rango normal es de 1'0 - 1'4.
- **Cociente de inestabilidad de la potencia dominante (*dominant power instability coefficient*)**: la potencia dominante varía sustancialmente entre diferentes individuos. El cociente de inestabilidad de la potencia dominante permite minimizar este efecto.

COMPORTAMIENTO DEL REB DURANTE LAS FASES DE AYUNO Y POSTPRANDIAL

Numerosos trabajos se han dedicado al estudio de las variaciones del registro de EGG durante los diferentes patrones de motilidad gástrica. Para lograrlo, combinan el registro electrogastrográfico con estudios ecográficos gástricos⁽¹⁷⁾, gammagráficos, test del 13C-ácido octanoico espirado⁽¹⁸⁾, ...

Patrón de ayuno

Formado por las tres fases del complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI), que se repite periódicamente cada 90 minutos. Es el encargado de vaciar el estómago de líquidos y partículas indigeribles. La fase I se caracteriza por una ausencia de contracciones gástricas y muestra una actividad eléctrica de 3 cpm. Su duración es de aproximadamente 30 min. Durante la fase II aparecen unas contracciones intermitentes, irregulares y de intensidad moderada (20-80 mm Hg) en cuerpo gástrico y antro. En el registro de EGG se observan unas ondas intermitentes de gran amplitud y con baja frecuencia, de 1-2 al minuto, intercaladas en un REB de 3 cpm. La fase III se caracteriza por la presencia de unas contracciones regulares potentes, con un ritmo de 3 contracciones por minuto y de 2 a 10 minutos de duración. En el registro de EGG se manifiesta por un claro aumento de la amplitud en el 50% de las ondas a 3 cpm⁽¹⁹⁾.

Patrón postprandial

La ingesta de agua y alimentos sólidos aumenta la amplitud de las ondas de 3 cpm⁽²⁰⁾. La ingesta de sustancias no alimentarias produce el mismo efecto.

El aumento de amplitud de las ondas se corresponde con contracciones gástricas peristálticas superpuestas al REB, que vacían el estómago hacia el duodeno⁽²¹⁾.

MADURACIÓN DEL REB DURANTE EL DESARROLLO GÁSTRICO FETAL

Durante el desarrollo fetal el estómago sufre un proceso evolutivo. La musculatura gástrica ya es madura en el séptimo mes de gestación. El CMMI no se desarrolla hasta la 32-35ª semana de gestación, y la motilidad hasta estas fechas se caracteriza por contracciones en *clusters* o aisladas que no migran a través del tracto gastrointestinal⁽²²⁾. A partir de entonces, la frecuencia de los *clusters* disminuye gradualmente hasta establecerse el patrón del adulto⁽²³⁾. Durante los 2-4 primeros días de vida no se aprecia actividad peristáltica antral, y el estómago vacía el contenido lácteo únicamente a través de la función del fundus⁽²⁴⁾. En cuanto al REB, el registro de EGG de la población infantil no difiere del adulto, aunque sí se ha observado que en el recién nacido hay más períodos de bradigastría y taquigastría, con períodos más cortos de 3 cpm⁽²⁵⁾. Y respecto a la edad gestacional, no hay diferencias significativas entre los prematuros de 22 semanas de gestación y los recién nacidos a término^(26,27). El registro de EGG ya es igual al del adulto en el lactante mayor de 6 meses⁽²⁸⁾. Estos hallazgos están en concordancia con el hecho de que el sistema nervioso neuroentérico continúa su desarrollo hasta, al menos, el primer año de vida. La alimentación juega un importante papel en el desarrollo gástrico postnatal, ya que la nutrición enteral estimula la maduración del REB. Se cree que el tipo y composición de la alimentación en etapas precoces tiene una gran influencia en fases posteriores, estimando el período sensible del sistema neuroentérico entre la 25ª semana de gestación y los primeros 18 meses de vida⁽²⁹⁾.

CONDICIONES ESPECIALES CON ALTERACIONES DEL REB

Cinetosis

Bien estudiada ya que es reproducible en el laboratorio. Individuos normales pueden presentar náuseas en 5-10 minutos, y volver a su estado normal en 30 minutos. En los casos sintomáticos el registro de EGG presenta una taquiarritmia, mientras que en los individuos que se mantienen asintomáticos durante la prueba el registro de EGG no sufre variaciones^(30,31).

Vómitos gestacionales

En estudios de gestantes con vómitos durante el primer trimestre se han detectado taquigastrías, que se normalizan tras el parto⁽³²⁾.

Gastroparesia diabética

Muchas situaciones clínicas que cursan con retraso del vaciado gástrico presentan en la EGG una respuesta a la ingesta alterada. Así diferentes investigadores han detectado bradigastrías y taquigastrías en la gastroparesia diabética sintomática. Además de estas alteraciones, algunos pacientes diabéticos muestran una ausencia del aumento de la amplitud de la señal con la ingesta. También se ha estudiado el efecto de la domperidona en estos pacientes, apreciando mejoría subjetiva de los síntomas, disminución del tiempo de vaciado gástrico, normalización de la actividad eléctrica gástrica y disminución del número de episodios de disritmias gástricas⁽³³⁻³⁵⁾.

Hipertiroidismo

Además de los efectos cardiovasculares también se acompaña de alteraciones de la actividad eléctrica gástrica y del vaciado gástrico como se demuestra en estudios de debut de hipertiroidismo, antes y después de establecer el tratamiento médico; así, se ha visto que, respecto al grupo control los pacientes hipertiroides presentan una alta incidencia de disritmias con predominio de bradiarritmias y un retraso del vaciado gástrico. Todas estas alteraciones desaparecen cuando el paciente vuelve a ser eutiroides⁽³⁶⁾.

Dispepsia no ulcerosa e infección por *H. pylori*

Los síntomas dispépticos de los pacientes con infección por *H. pylori* se reducen significativamente tras el tratamiento. La normalización de las alteraciones de la actividad mioeléctrica gástrica que presentan el 40% de estos pacientes podría ser una de las causas de esta mejoría clínica⁽³⁷⁾.

Respecto a la población infantil, los pacientes con síntomas dispépticos persistentes sin hallazgos clínicos, y los pacientes con alteraciones de la motilidad gastrointestinal presentan más alteraciones en el registro electrogastrográfico que el grupo control (58,9%, 55,6% y 12,5% respectivamente⁽³⁸⁾.

Por otro lado los pacientes dispépticos con alteraciones en la EGG presentan un vaciado gástrico lento en el 73% de los casos frente al 20% de los pacientes con EGG normal⁽³⁹⁾.

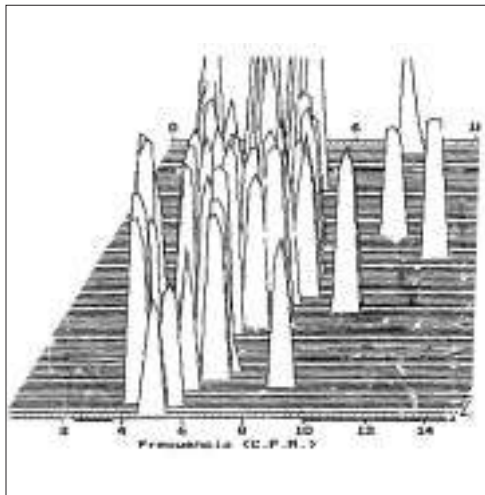


FIGURA 3. Taquiarritmia.

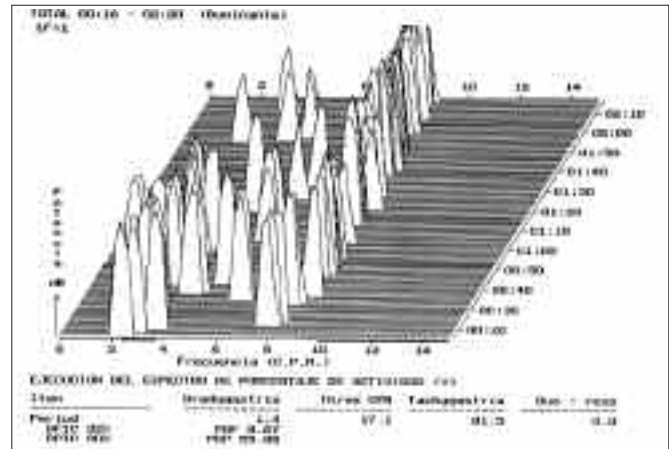


FIGURA 4. Neonato con NID y clínica de oclusión intestinal.

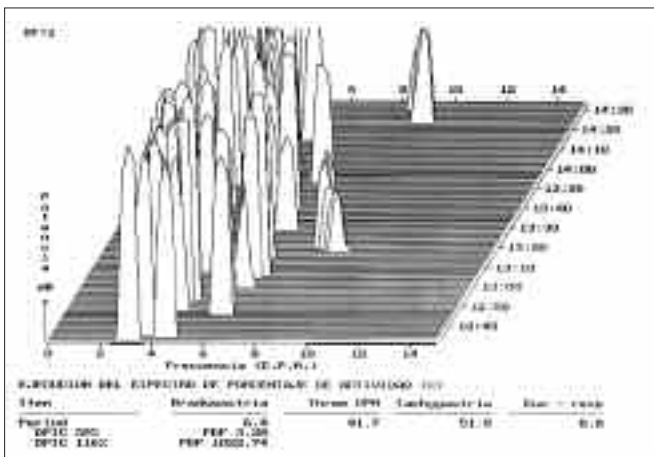


FIGURA 5. Mismo paciente 11 días después ya con ingesta oral.

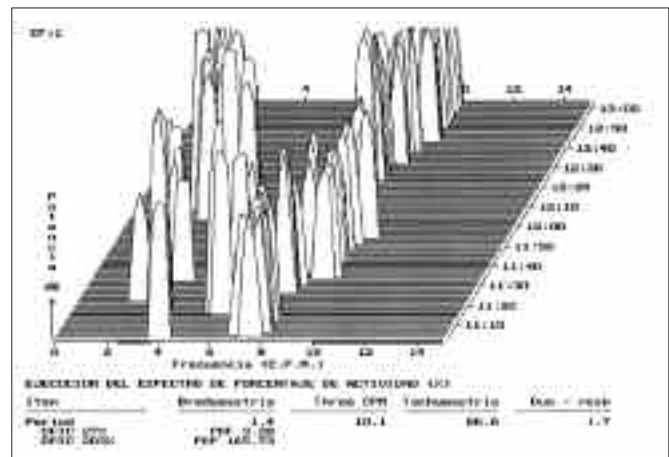


FIGURA 6. Neonato con enfermedad de Hirschsprung y clínica de oclusión intestinal.

Reflujo gastroesofágico

Los episodios de disritmias y el retraso en el vaciado gástrico son más frecuentes en los pacientes con reflujo gastroesofágico moderado o grave que en los controles sanos⁽¹⁷⁾ (Fig. 3).

Pseudoobstrucción intestinal

Se han detectado disritmias en 13 de 14 pacientes con esta patología secundaria a neuropatía o miopatía ambas viscerales⁽⁴⁰⁾. Los casos descritos con patrón miopático se caracterizan por un registro electrogastrográfico sin frecuencia dominante, es decir con una frecuencia irregular de manera continua, como reflejo de una musculatura enferma que no puede mantener una frecuencia constante⁽⁴¹⁾.

Anorexia nerviosa

En estadios iniciales no se aprecian disritmias, aunque éstas sí aparecen cuando ya se acompaña de retraso del vaciado gástrico. Este hecho sugiere que las alteraciones de la actividad eléctrica gástrica no inician el síndrome⁽⁴²⁾.

Enfermedad de Hirschsprung/neurodisplasia intestinal (NID)

En estas dos neuropatías intestinales hemos apreciado una alteración del patrón eléctrico gástrico, con predominio de taquigastria, más grave cuanto mayor grado de oclusión intestinal presente (Figs. 4 a 8).

Insuficiencia renal crónica (IRC)

Los problemas de anorexia y vómitos son frecuentes en niños con IRC y agravan la malnutrición y el retraso del crecimiento que presentan. Se ha visto que muchos de estos pacientes presentan reflujo gastroesofágico y/o alteraciones de la motilidad gástrica⁽⁴³⁾. Un posible mecanismo causante de estas alteraciones digestivas es que los niveles plasmáticos de polipéptidos hormonales se hallan notablemente elevados en adultos con fallo renal crónico y que tras el trasplante se normalizan⁽⁴⁴⁾. Estos polipéptidos están relacionados con la modulación del apetito y la saciedad y con la regulación de la función gastrointestinal.

20. Chen J, McCallum RW. The response of electrical activity in normal human stomach to water and solid meals. *Med Biol Eng Comput.* 1991; 29: 351-357.
21. Koch KL, Stewart WR, Stern RM. Effect of barium meals on gastric electromechanical activity in man. A fluoroscopic-electrogastrographic study. *Dig Dis Sci.* 1987; 32: 1217-22.
22. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr.* 1989; 115: 646-51.
23. Tornwall L, Lind J, Pelson T, Wegelius C. The gastrointestinal tract of the newborn. *Am J Pediatr.* 1958; 4: 209-26.
24. Chen JDZ, Co E, Liang J et al. Patterns of gastric myoelectrical activity in human subjects of different ages. *Am J Physiol.* 1997; 272: G1022-7.
25. Patterson M, Rintala TR, Lloyd TD, Abernethy L, Houghton TD, Williams J. Validation of electrode placement in neonatal electrogastrography. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2245-9.
26. Koch KL, Tran T, Bingaman S, Sperry N. Gastric myoelectrical activity in fasted and fed premature and term infants. *J Gastrointest Mot.* 1993; 5: 41-47.
27. Cucchiara S, Salvia G, Scarcella A, Rapagiolo S, Borrelli O, Boccia G, Riezzo G, Ciccimarra F. Gestational maturation of electrical activity of the stomach. *Dig Dis Sci.* 1999; 44: 2008-2013.
28. Berseth CL, Nordye CK. Manometry can predict feeding readiness in preterm infants. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1523-8.
29. Cucchiara S, Riezzo G, Minella R, Pezzola F, Giorgio I, Auricchio S. Electrogastrography in non-ulcer dyspepsia. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 613-17.
30. Stern RM, Koch KL. Using the Electrogastrogram to Study Motion Sickness. *Electrogastrography: principles and applications.* New York: Raven Press Ltd; 1994. p.199-218.
31. Zhang H, Yang F, Liu ZQ, Zhangs FS, Peng UK, Yang TD. Relationship between EGG and the dynamic process of motion sickness induced by optokineticvection. *Space Med Med Eng (Beijing).* 2001; 14: 45-49.
32. Koch KL, Stern RM, Vasey MW, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmia and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1990; 35: 961-8.
33. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW, Sullivan ML. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with symptomatic diabetic gastroparesis: Effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 1069-75.
34. Franzese A, Borrelli O, Corrado G, Rea P, Di Nardo G, Grandinetti AL, Dito L, Cucchiara S. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 951-95.
35. El-Salhy, Sitohy B. Abnormal gastrointestinal endocrine cells in patients with diabetes type 1: relationship to gastric emptying and myoelectrical activity. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36: 1162-9.
36. Barczynski M, Thor P. Reversible autonomic dysfunction in hyperthyroid patients affects gastric myoelectrical activity and emptying. *Clin Auton Res.* 2001; 11: 243-9.
37. Lin Z, Chen JD, Parolisi S, Shifflett J, Peura DA, McCallum RW. Prevalence of gastric myoelectrical abnormalities in patients with nonulcer dyspepsia and H pylori infection: resolution after H pylori eradication. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 739-745.
38. Leung MW, Wong BP, Chao NS, Chung KW, Kwok WK, Liu KK. Electrogastrography in the management of pediatric functional dyspepsia and motility disorder. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 2069-2072.
39. Friesen CA, Lin Z, Hyman PE, Andre L, Welchert E, Schurman JV, Cocjin JT, Burchell N, Pulliam S, Moore A, Lavenbarg T, McCallum RW. Electrogastrography in pediatric functional dyspepsia: relationship to gastric emptying and symptom severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 265-269.
40. Debinski HS, Ahmed S, Milla PJ, Kamm MA. Electrogastrography in chronic intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 1292-7.
41. Ruuska TH, Karikoski R, Smith VV, Milla PJ. Acquired myopathic intestinal pseudo-obstruction may be due to autoimmune enteric leiomyositis. *Gastroenterology.* 2002; 122: 1133-1139.
42. Abell TL, Malagelada JR, Lucas AR et al. Gastric electromechanical and neurohormonal function in anorexia nervosa. *Gastroenterology.* 1987; 93: 958-65.
43. Ruley EJ, Bock GH, Kerzner B, Abbott AW, Majd M, Chatter I. Feeding disorders and gastrointestinal reflux in infants with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3: 424-429.
44. Sirinek KR, O'Dorisio TM, Gaskill HV, Levine BA. Chronic renal failure: Effect of hemodialysis on gastrointestinal hormones. *Am J Surg.* 1984; 148: 732-5.
45. Borrelli O, Salvia G, Mancini V, Santoro L, Tagliente F, Romero EF, Cucchiara S. Evolution of gastric electrical features and gastric emptying in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 695-702.