

Nestlé Nutrition Institute Workshop LATAM, Vol. 2
Programa de Pediatría

Nutrición y enfermedades del aparato digestivo en niños

Editores

Dr. Alfredo Larrosa-Haro

Dr. Edgar M. Vásquez-Garibay



**Nestlé Nutrition México, Ejército Nacional 453, Col. Granada,
Miguel Hidalgo, 11520, México D.F.**

Nestec Ltd., 55 Avenue Nestlé, CH-1800 Vevey (Switzerland)

Intersistemas Editores, S.A. de C.V. México, D.F. 11000

www.intersistemas.com.mx

©2011 Nestec Ltd., Vevey (Switzerland) e Intersistemas Editores, S.A. de C.V., (México). Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, sin autorización escrita del editor.

Impreso en México

ISBN PENDIENTE

Nestlé Nutrition Institute Workshop LATAM, Vol. 2

Nutrición y enfermedades del aparato digestivo en niños

Editores: Dr. Alfredo Larrosa-Haro

Dr. Edgar M. Vásquez-Garibay

Cuidado de la Edición: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer

Ricardo Pascoe H.

Formación

El material contenido en este volumen fue emitido previamente como material no publicado, excepto en las instancias en que los créditos han sido dados a la fuente de la que algún material ilustrativo fue derivado.

Se ha puesto especial cuidado en la veracidad de la información contenida en este volumen. No obstante, ni Nestec Ltd ni Intersistemas, S.A. de C.V. pueden ser responsables por errores o por alguna consecuencia derivada del uso de la información aquí contenida.

CONTENIDO

PRÓLOGO	VII
<i>Alfredo Larrosa-Haro</i>	
<i>Edgar M. Vázquez-Garibay</i>	
PROGRAMA	IX
PROFESORES PARTICIPANTES	XV
CAPÍTULO 1	
Diarrea aguda y persistente: Aún un importante problema de salud pública global	1
<i>Jacy Alves Braga de Andrade</i>	
<i>Ulysses Fagundes-Neto</i>	
CAPÍTULO 2	
Diarrea y probióticos	23
<i>Carlos Lifschitz</i>	
CAPÍTULO 3	
Pancreatitis en niños	45
<i>Carlos Alberto Velasco-Benítez</i>	
CAPÍTULO 4	
Early nutrition, our genes and epigenetic factors are important for long-term health	65
<i>Ferdinand Haschke</i>	
<i>Elisabeth Haschke-Becher</i>	
CAPÍTULO 5	
Anemia ferropénica y <i>Helicobacter pylori</i>	79
<i>Armando Madrazo de la Garza</i>	

CAPÍTULO 6

Avances en enfermedad celíaca	93
<i>Hui Jer Hwang y Julio C. Bai</i>	

CAPÍTULO 7

Esofagitis eosinofílica	111
<i>Samuel Nurko</i>	

CAPÍTULO 8

Alergia a los alimentos	133
<i>Oscar Brunser</i>	
<i>Sylvia Cruchet</i>	

CAPÍTULO 9

Enfermedad inflamatoria intestinal	165
<i>Francisco A. Sylvester</i>	

CAPÍTULO 10

Enfermedad por reflujo gastroesofágico	209
<i>Alfredo Larrosa-Haro</i>	
<i>Samuel Nurko</i>	
<i>Alejandro Flores</i>	

CAPÍTULO 11

Trastornos genéticos y metabólicos del hígado	227
<i>Rubén E Quirós-Tejeira</i>	

CAPÍTULO 12

Atresia de vías biliares	247
<i>Alfredo Larrosa-Haro</i>	

CAPÍTULO 13

Hígado graso no alcohólico	271
<i>Fernando Álvarez</i>	

CAPÍTULO 14

Colestasis intrahepática	287
<i>Jorge A. Bezerra</i>	

CAPÍTULO 15

Aspectos nutricios relacionados con la enfermedad hepática crónica y trasplante hepático en Pediatría	305
<i>Jorge H. Vargas MD</i>	

RELATORÍA

Nutrición y enfermedades del aparato digestivo en niños	317
<i>Edgar M. Vásquez Garibay</i>	

ÍNDICE ALFABÉTICO DE TEMAS	327
-----------------------------------	------------

PRÓLOGO

El II Workshop LATAM Nestlé Nutrition Institute “Nutrición y Enfermedades del Aparato Digestivo en Niños”, se llevó a cabo en un hermoso rincón del sureste mexicano, Mayakoba, en la Riviera Maya, del 3 al 7 de noviembre de 2010. El objetivo de esta extraordinaria reunión académica fue revisar, analizar y discutir el estado del arte de los vínculos de la patología que conforma el *core* de la Gastroenterología pediátrica contemporánea con aspectos como el diagnóstico del estado nutricional en condiciones específicas, los mecanismos de desnutrición secundaria, alimentos y nutrimentos como agentes etiológicos, consecuencias nutricias de intervenciones farmacológicas, fórmulas especializadas y técnicas de intervención nutricional en entidades nosológicas específicas –en particular el empleo de fórmulas especiales– y los fundamentos y técnicas de intervención nutricional enteral y parenteral. En esta reunión participaron profesores y asistentes de habla hispana, líderes de la Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de Norteamérica, Centroamérica, el Caribe, América del Sur y del país anfitrión, cuyo trabajo realizado en las últimas tres décadas conforma una parte significativa de la aportación latinoamericana a la Gastroenterología Pediátrica y la Nutrición vigente en la primera década del siglo XXI. La participación de todos ellos en esta reunión académica fue una experiencia única e inolvidable en la que fue evidente que el objeto de estudio del taller conforma una parte significativa de su pasión y quehacer cotidiano.

La realización de este taller –sin duda, exitosa– fue posible por el apoyo incondicional de Nestlé Nutrition Institute y de los equipos de trabajo de Nestlé de los países participantes, muy particularmente por el entusiasta, profesional e incansable equipo de Nestlé México, quienes facilitaron las condiciones para un productivo intercambio académico y para una convivencia de pares en un ambiente latinoamericano alegre y entrañable.

El producto final de esta reunión es el presente libro que contiene un capítulo escrito por cada uno de los profesores participantes y la transcripción editada de la discusión de los profesores, presidentes de sesión y asistentes y que expresa la información, avances, discusión y conclusiones alcanzadas en el transcurso del taller.

Profesores

Alfredo Larrosa-Haro
Chairman

Edgar M. Vásquez Garibay
Co-Chairman

PROGRAMA

SEGUNDO NESTLE NUTRITION INSTITUTE WORKSHOP LATINOAMERICANO

“NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO EN NIÑOS”

Programa preliminar

Sede: Mayakoba, Riviera Maya, México

Noviembre 3 al 7 del 2010

Justificación de la sede

Fairmont Mayakoba se encuentra aproximadamente a 42 millas o 70 km al sur de Cancún. Pertenece al resort Mayakoba, una comunidad sustentable, cerrada, segura, de 240 acres, rodeada de canales, costa y bosques de manglares (Five Diamond Award).

La Riviera Maya se encuentra en la Península de Yucatán, en el Estado de Quintana Roo, México. Este legendario destino ofrece una variedad de opciones de playa, golf, SPA, buceo y arqueología Maya.

Justificación de los tópicos

El trabajo académico del II Workshop LATAM–NNI “Nutrición y Enfermedades del Aparato Digestivo en Niños” se enfocó en la revisión, análisis y discusión del estado del arte de los vínculos de la patología que conforma el *core* de la Gastroenterología Pediátrica contemporánea con aspectos nutricios como el diagnóstico del estado nutricional en condiciones específicas, mecanismos de desnutrición secundaria, alimentos y nutrimentos como agentes etiológicos, consecuencias nutricias de intervenciones farmacológicas, fórmulas especializadas y técnicas de intervención nutricional en entidades nosológicas específicas. Por la naturaleza de los temas y la relación estrecha entre la patología del aparato digestivo y la nutrición, se revisará el empleo de fórmulas especiales, así como los fundamentos y técnicas de intervención nutricional enteral y parenteral.

Sesión I

DIARREA Y PANCREATITIS

Presidente: Wilson Daza (Colombia)

<i>Tema</i>	<i>Título</i>
1	Diarrea aguda y persistente <i>Ulysses Fagundes</i>
2	Diarrea y probióticos <i>Carlos Lifschitz</i>
3	Intestino corto <i>Alejandro Flores</i>
4	Pancreatitis <i>Carlos Velasco</i>

Sesión II

INTERVENCIÓN NUTRICIA TEMPRANA. INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Presidente: José Alberto García (México)

<i>Tema</i>	<i>Título</i>
1	Intervención nutricia temprana: ` beneficios y riesgos a largo plazo <i>Ferdinand Haschke</i>
2	Hierro y <i>H. pilory</i> <i>Armando Madrazo</i>

Sesión III

TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS E INFLAMATORIOS

Presidente: Edgar M. Vásquez (México)

Tema Título

- 1 **Enfermedad celiaca**
Julio Bai
- 2 **Esofagitis eosinofílica**
Samuel Nurko
- 3 **Alergia alimentaria**
Oscar Brunser

Sesión IV

TRASTORNOS INFLAMATORIOS E INMUNOLÓGICOS

Presidente: Vera L. Sdepanian (Brasil)

Tema Título

- 1 **Enfermedad intestinal inflamatoria**
Francisco Sylvester
- 2 **Enfermedad por reflujo gastroesofáico**
Alfredo Larrosa-Haro
Alejandro Flores
Samuel Nurko

Sesión V

HÍGADO

Presidente: Elena P. Pestana (Venezuela)

Tema	Título
1	Trastornos genéticos y metabólicos <i>Rubén Quirós Tejeira</i>
2	Atresia de vías biliares <i>Alfredo Larrosa</i>
3	Hígado graso no alcohólico <i>Fernando Álvarez</i>

Sesión VI

HÍGADO

Presidente: Solange Heller (México)

Tema	Título
1	Colestasis intrahepática <i>Jorge Bezerra</i>
2	Trasplante hepático <i>Jorge Vargas</i>
3	Conclusiones, Relatoría y Clausura <i>Edgar M. Vásquez</i>



II WORKSHOP LATAM NESTLÉ NUTRITION INSTITUTE
Mayakoba Riviera Maya, México
3 al 7 de noviembre, 2010

PROFESORES PARTICIPANTES



FERNANDO ÁLVAREZ (MD)

Chef Service de Gastroenterologie, Hépatologie et Nutrition. Directeur de Transplantation Hépatique. CHU-Ste Justine

Professeur, Départements de Pédiatrie et Microbiologie et Immunologie.

Université de Montreal

Montréal, Canada.



JULIO C. BAI (MD)

Jefe del Departamento de Medicina, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo; Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Investigador Principal, Carrera del Consejo de Investigación, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Profesor Titular Ordinario. Cátedra de Gastroenterología. Universidad del Salvador, Buenos Aires.

Editor en Jefe Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Buenos Aires, Argentina.



DR. HUI JER HWANG (MD)

Colaborador del Dr. Bai en el capítulo de Enfermedad celiaca



JORGE A. BEZERRA (MD)

Director of Research, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

Director, Cincinnati Center for Biliary Atresia Research.

Director, Digestive Disease Research Development Center.

Professor of Pediatrics.

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati.

Cincinnati, Ohio. USA.



OSCAR BRUNSER- TESARSCHÜ (MD)

Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Profesor Titular de Pediatría, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.



SYLVIA CRUCHET LIVIANA (MD, MSc)

Médico Cirujano. Maestra en Gastroenterología y Nutrición

Profesor Adjunto, Unidad de Gastroenterología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Directora del Programa de Extensión, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Santiago de Chile, Chile.



WILSON DAZA-CARREÑO (MD, MSc)

Gastroenterólogo Pediatra, Magister Nutrición Clínica
Director Postgrado Gastroenterología Pediátrica -
Universidad El Bosque Bogotá

Director Unidad de Gastroenterología, Hepatología
y Nutrición Pediátrica GASTRONUTRIPED Bogotá.

Director Médico Nestlé Nutrition Institute - Región
Bolivariana
Bogotá, Colombia.



ULYSSES FAGUNDES-NETO (MD, MSc, PhD)

Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Division de
Gastroenterologia, Universidade Federal de São Paulo.

Editor-Chefe da Electronic Journal of Pediatric

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

São Paulo, Brazil.



JACY ALVES BRAGA DE ANDRADE (MD, MSc, PhD)

Pediatra Gastroenteróloga, Maestra en Pediatría y
Ciencias Médicas y Biológicas, Doctora en Pediatría
y Ciencias Aplicadas a la Pediatría.



ALEJANDRO FLORES (MD)

Chief of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Floating Hospital for Children at TUFTS Medical Center.
Director Pediatric Neuro-Digestive Center at the Floating
Hospital. Clinical Professor of Pediatrics, TUFTS
University School of Medicine.
Boston, Massachusetts, USA.



JOSÉ ALBERTO GARCÍA-ARANDA (MD)

Director General, Hospital Infantil de México Federico
Gómez
Profesor Titular de Pediatría, Universidad Nacional
Autónoma de México.
Miembro de la Academia Nacional de Medicina de
México
México Distrito Federal, México.



FERDINAND HASCHKE (MD, PhD)

Professor, Department of Pediatrics, University of
Vienna, Austria.
Vice-President Nestec.Ltd, Switzerland
Chairman of the Nestle Nutrition Institute, Vevey,
Switzerland
Member of: Austrian Pediatric Society, German Pediatric
Society, European Society for Enteral and Parenteral
Nutrition (ESPEN), Gesellschaft der Ärzte, Vienna,
American Society for Nutrition, European Society for
Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
(ESPGHAN), European Society for Pediatric Research
(ESPR), Society for Pediatric Research (SPR), USA
American College of Nutrition



ELISABETH HASCHKE-BECHER, MD, PhD

Director, Institute of Molecular Biology and Genetics,
Elisabethinen Hospital GmbH Linz, Austria

Director, Institute of Laboratory Medicine, Elisabethinen
Hospital GmbH Linz, Austria

Director Central Laboratory, Christian Doppler Clinic
Salzburg, Paracelsus Private Medical University (PMU),
Salzburg, Austria

Memberships: American Association of Clinical
Chemistry (AACC), Swiss Company of Clinical
Chemistry (SSCC), Austrian Company of Laboratory
Medicine (ÖGLM), Austrian Company of Molecular
Bio-Science and Biotechnology (ÖGMBT), German
united Company of Liquor Diagnostics and Clinical
Neurology-Chemistry (DGLN), Arbeitsgemeinschaft für
Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
(AGNP), Medical Company OÖ, Board Member,
Medical & Management, Gesellschaft der Ärzte
Wien, Österreichische Gesellschaft für Medizinrecht,
Organisation der Ärztinnen Österreich



SOLANGE HELLER-ROUASSANT (MD)

Jefa del Servicio de Gastroenterología y Nutrición,
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Profesora Titular de la Especialidad en Gastroenterología
y Nutrición pediátrica, Universidad Nacional Autónoma
de México.

México Distrito Federal, México.



ALFREDO LARROSA-HARO (MD, MSc, PhD)

Profesor-Investigador Titular, Instituto de Nutrición
Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara.

Investigador, Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica y Servicio de Gastroenterología y Nutrición,
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de
Pediatria, Centro Médico Nacional de Occidente,
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Guadalajara, México.



CARLOS LIFSCHITZ (MD)

Consultante en Gastroenterología Pediátrica,
Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hospital
Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires, Argentina.

Ex –Profesor Asociado, Baylor College of Medicine,
Houston, TX, USA



ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA (MD)

Jefe del Departamento de Gastroenterología, Investigador
Asociado, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital
de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Profesor Titular de la Especialidad en Gastroenterología
y Nutrición Pediátrica, Universidad Nacional Autónoma
de México.

México Distrito Federal, México.



SAMUEL NURKO (MD, MPH)

Director, Center for Motility and Functional
Gastrointestinal Disorders

Children's Hospital Medical Center, Boston.

Attending Physician, Children's Hospital Medical Center,
Boston.

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School.
Boston, Massachusetts, USA.



ELENA PESTANA (MD)

Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo Pediatra, Hospital
San Juan de Dios, Caracas.

Gastroenterólogo y Hepatólogo Pediatra Policlínica
Metropolitana.

Hepatólogo Pediatra. FUNDAHIGADO Programa
Metropolitano Trasplante Hepático, Caracas.

Presidente de la Sección de Pediatría Sociedad

Venezolana de Gastroenterología

Caracas, Venezuela.



RUBÉN E. QUIRÓS-TEJEIRA (MD)

Chief, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Nebraska Medical Center.

Medical Director, Pediatric Liver and Intestinal Transplantation Program, University of Nebraska Medical Center.

Medical Director, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital & Medical Center, Omaha. Professor of Pediatrics & Surgery, University of Nebraska Medical Center.

Fellowship Program Director, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Nebraska Medical Center, Creighton University Program. Omaha.

Clinical Professor of Pediatrics, Creighton University School of Medicine, Department of Pediatrics. Omaha, Nebraska, USA.



VERA LUCIA SDEPANIAN (MD, MSc, PhD)

Profesora Adjunta y Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica de la Universidad Federal de São Paulo

Gastroenteróloga Pediatra, Maestra en Gastroenterología Pediátrica y Nutrición

Directora de la Residencia Médica en Gastroenterología Pediátrica, Universidad Federal de São Paulo

Presidente del Departamento de Gastroenterología de la Sociedad Brasileña de Pediatría

Vice-Presidente, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología e Nutrición Pediátrica



FRANCISCO A. SYLVESTER (MD)

Attending Pediatric Gastroenterology

Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Connecticut Children's Medical Center.

Hartford, Connecticut, USA.

Associate Professor of Pediatrics and Immunology, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut.



JORGE VARGAS (MD)

Clinical Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Geffen-University of California Los Angeles School of Medicine, University of California, Los Angeles.

Consultant in Pediatric Gastroenterology, Hospital Infantil “Lorencita Villegas de Santos, Bogotá Colombia. Consultant, Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Centro Medico de Los Avendes - Fundacion Santa Fe de Bogota. Bogota, Colombia. Los Angeles, California, USA.



EDGAR M. VÁSQUEZ-GARIBAY (MD, MSc, PhD)

Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”. Director, Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Coordinador de la Maestría en Nutrición Humana, Orientación Materno infantil, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Profesor-Investigador Titular, Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Medical Advisor Regional, LATAM-NNI. Guadalajara, México.



CARLOS A. VELASCO-BENITEZ (MD)

Gastroenterólogo Pediatra.

Profesor Asociado, Sección Nutrición. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Diarrea aguda y persistente: Aún un importante problema de salud pública global

*Jacy Alves Braga de Andrade
Ulysses Fagundes-Neto*

RESUMEN

La enfermedad diarreica aún es responsable de altas tasas de mortalidad alrededor del mundo.

En su curso clínico las pérdidas hidroelectrolíticas de la fase aguda pueden llevar a la deshidratación y sus nefastas consecuencias; además, la prolongación del episodio agudo puede acarrear alteraciones en la absorción y consecuentemente, desnutrición proteínico-energética. Existen varios posibles agentes etiológicos relacionados, incluyendo virus, bacterias y parásitos. El agente encontrado en la diarrea persistente no siempre es el mismo de la fase aguda y el cuadro clínico depende del agente causal en la mayoría de los casos. El tratamiento debe ser dirigido a la dieta, además de la reposición de las pérdidas hidroelectrolíticas, especialmente durante la fase aguda de la diarrea para evitar la deshidratación. En la gran mayoría de los casos, no están indicados los antimicrobianos. La mejora en las condiciones de higiene y sanitarias, el estímulo de la alimentación con leche materna y la instauración de estrategias seguras de alimentación para garantizar el adecuado desarrollo pondoestatural son medidas importantes para disminuir la incidencia de esta patología.

ABSTRACT

Diarrheal diseases are still responsible for high prevalence rates of mortality in children under five years of age around the world. Fluid and electrolytes losses during an acute episode of diarrhea may lead to dehydration and even hypovolemic shock. The persistence of diarrhea may be associated to nutrient malabsorption that induces malnutrition and risk of death. There are several etiological agents associated to acute diarrhea, namely bacteria, virus and protozoan. The therapeutic priority in children with acute diarrhea should be the replacement of the lost fluid and electrolytes as well as the current losses. Antibiotic treatment of the enteropathogenic agent is indicated just in certain circumstances. The treatment of persistent diarrhea should be reinforced to avoid food intolerance and malnutrition. The improvement of the sanitary conditions including sewage and clean water are essential measures when they are associated to the promotion of breastfeeding to diminish the incidence of both acute and persistent diarrhea.

Introducción

A pesar de los considerables avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad diarreica así como de los diversos agentes enteropatógenos involucrados y de las diversas alternativas de manejo, sigue siendo responsable de una gran proporción de muertes en niños.¹ Las tasas de mortalidad han disminuido gradualmente desde el inicio de la década de 1980 cuando la diarrea provocaba la muerte de 4.5 millones de niños anualmente² y en 2003 aparecía como responsable de 1.6 a 2.5 millones de muertes en niños menores de cinco años de edad en países en desarrollo.³ Boschi-Pinto *et al.*,⁴ en 2008 estimaron la ocurrencia de 1.8 millones de muertes/año en niños menores de cinco años provocadas por diarrea, lo que representaba aproximadamente 19% de las 10 millones de muertes ocurridas en niños menores de los cinco años en ese momento.⁵ Estos autores informaron que en África y en Asia ocurrieron 78% de estas muertes, las que se concentraban en solamente 15 países menos industrializados.⁴

Strina *et al.* en 2006 demostraron que en Brasil hubo disminución en la prevalencia de diarrea persistente con su ocurrencia en solo 1.4% de los episodios de diarrea evaluados, mientras que en la década de 1980 esta proporción era de 10% de los casos de diarrea aguda.⁶ La diarrea persistente tiene alto impacto en las tasas de morbilidad y mortalidad en las poblaciones pediátricas en países en desarrollo y más de 50% de las muertes en estos países están asociadas a los casos de diarrea persistente.⁷ La mayoría de las muertes ocurre en los niños de las regiones rurales de los países en desarrollo en donde no hay condiciones sanitarias adecuadas. Los episodios recurrentes de diarrea en los primeros años de vida suelen originar malabsorción intestinal y desnutrición. Como la diarrea suele presentarse en niños que cursan la etapa de crecimiento físico más intensa y en la que ocurre un acelerado desarrollo psicomotor, la diarrea persistente es un importante factor de afectación tanto del crecimiento y el estado nutricional como de las funciones cognitiva e intelectual y en el futuro del rendimiento escolar.^{8,9}

En los países más pobres, la diarrea es una de las tres causas más comunes de muerte en niños menores de cinco años, junto con las enfermedades neonatales y la neumonía.^{10,11} Sin embargo, la realización de campañas intensivas de higiene y de la terapia de rehidratación oral en la década de 1980, mejoras significativas en las condiciones de calidad de agua y saneamiento y la creación del sistema único de salud (SUS) y en particular la creación del programa de salud de la familia en 1994, llevó a Brasil a lograr una significativa disminución en las tasas de mortalidad asociada con diarrea en la población pediátrica.¹² Estas tasas tuvieron una reducción de alrededor de 90% en diversas regiones del país y ocurrieron en forma paralela a reducción de las disparidades geográficas que refleja disminución de la desigualdad socioeconómica.¹² Estos resultados sirven como un ejemplo del valor de la aplicación de programas verticales y horizontales con metas a largo plazo como una alternativa para lograr el cuarto objetivo de Desarrollo del Milenio, que consiste en reducir dos tercios la mortalidad de niños menores de cinco años entre 1990 y 2015.¹⁰

Definición

La diarrea aguda es una enfermedad infecciosa causada por agentes enteropatógenos (virus, bacterias o protozoos) que origina pérdidas hidroelectrolíticas de intensidad variable. Se caracteriza por disminución de la consistencia de las heces y aumento en

su frecuencia a más de tres veces en 24 horas; se puede asociar a fiebre y vómitos. Su duración es de alrededor de siete días.¹³ La presencia de sangre en las heces, independientemente de la frecuencia de las deposiciones también puede ser parte del cuadro clínico de diarrea aguda.¹⁴

La diarrea persistente fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1987 como episodio agudo de etiología infecciosa que se extiende en forma inusual por un periodo superior a 14 días, que agrava el estado nutricional y aumenta el riesgo de muerte. El término no incluye a otras formas crónicas o recurrentes de diarrea de entidades específicas como la enfermedad celíaca, la fibrosis quística, el esprue tropical y otros trastornos hereditarios que se manifiestan con enfermedad diarreica.¹⁵

Aspectos clínicos

Mientras la edad del niño es menor, mayor es el riesgo de pérdidas hidroelectrolíticas. Las pérdidas resultantes de la diarrea y los vómitos pueden ser de tal intensidad que se afecte el volumen circulante además de las pérdidas de los espacios extra e intracelular, lo que origina deshidratación. Independientemente del agente causal, el paciente presenta heces líquidas con o sin sangre después de un periodo de incubación de uno a siete días. Las complicaciones de la deshidratación pueden incluir a la insuficiencia renal o prerrenal, choque tóxico o hipovolémico y acidosis metabólica. La presencia de alteraciones del estado de alerta y de convulsiones puede presentarse como resultado de las alteraciones electrolíticas y de hipoglucemia.¹⁶

Las características clínicas de los pacientes con diarrea persistente no varían de acuerdo al agente causal. En la mayoría de los casos, estos niños no reciben la lactancia o fueron destetados a muy temprana edad. El cuadro inicial es un episodio agudo pero que se asocia a malabsorción que si no se controla con un adecuado manejo dietético conducirá a desnutrición y sus consecuencias. Los niños con diarrea persistente suelen tener una mayor vulnerabilidad en su capacidad de respuesta inmune, lo que favorece la instalación de procesos infecciosos de agentes oportunistas que pueden originar una infección sistémica con un alto riesgo de muerte. Con la ocurrencia de episodios diarreicos repetidos o con diarrea persistente empeora el estado nutricional. Este fenómeno se vuelve más grave cuando el apoyo nutricional es deficiente en etapa de convalecencia en la que ocurren hiporexia y prácticas inadecuadas de realimentación.

La diarrea persistente parece representar el resultado final de una variedad de agresiones a un niño predispuesto a frecuentes y graves episodios de diarrea por una combinación de factores entre el huésped y la contaminación ambiental. Estos episodios generalmente ocurren en niños menores de tres años de edad.¹⁷ La desnutrición proteínico-energética constituye el principal factor de riesgo para la evolución a diarrea persistente. Sin embargo, otros factores de riesgo pueden ser la etiología de la diarrea aguda inicial, deficiencia de zinc, ausencia de alimentación con leche materna, sexo masculino, infecciones por las cepas de *Escherichia coli* enteropatogénica, enteroagregativa o *Cryptosporidium* e historia de retraso en el crecimiento intrauterino.¹⁸

Bhutta *et al.* (2004) mostraron que los factores que aumentan el riesgo para el desarrollo de este síndrome están relacionados con el medio ambiente e incluyen falta de higiene, contacto con animales, transmisión fecal-oral de patógenos entéricos, la edad, la desnutrición grave y deficiencias del estado inmunológico.¹⁹ En esta revisión, los autores también consideraron como factores de riesgo la ausencia de la lactancia materna, la historia de las infecciones respiratorias y gastrointestinales y los errores

en el manejo médico y nutricio de estos episodios. Las infecciones intestinales recurrentes llevan a lesión de la mucosa del intestino delgado con atrofia de vellosidades, que conduce a una disminución de la superficie de absorción, inflamación por infiltración de la lámina propia y pérdida de la barrera epitelial que aumenta la probabilidad del paso de proteínas intactas potencialmente alergénicas que induzcan alergia alimentaria. El compromiso del sistema inmunológico puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad retardada o infección por el virus de inmunodeficiencia humana u otros.¹⁹

Por lo tanto, se debe hacer hincapié en la necesidad de proporcionar un tratamiento dietético adecuado y reemplazo de las pérdidas hidroelectrolíticas durante los episodios agudos de diarrea para evitar que evolucione a diarrea persistente, lo que sin duda traerá consigo el agravamiento del estado nutricional del paciente y en consecuencia un mayor riesgo de complicaciones y muerte.

Etiología

El intestino del lactante es colonizado al nacimiento por microorganismos entéricos que se multiplican y superan en número las células del huésped. Los individuos son constantemente desafiados por agentes patógenos, virus, bacterias y parásitos. A pesar de que algunos patógenos son omnipresentes en la naturaleza como el rotavirus que infecta a 90% de la población mundial de menores de cinco años de edad, las infecciones entéricas ocurren dependiendo del medio ambiente, el nivel de higiene, las condiciones de salud y el acceso a agua potable. Una amplia variedad de enteropatógenos causa diarrea en los niños. La frecuencia de aislamiento de ciertos agentes enteropatógenos puede variar en países desarrollados o en desarrollo, en diferentes regiones geográficas, con la edad, de acuerdo a la competencia inmunológica, con la presencia o ausencia de la lactancia materna y también por la estación del año. Los resultados en la identificación de enteropatógenos pueden variar por el origen de los pacientes en la comunidad (clínicas u hospitales, por ejemplo) y de las técnicas empleadas. Especialmente en países menos industrializados, donde las tasas de mortalidad son altas y más fácilmente se instala el círculo vicioso diarrea-desnutrición, es muy importante para definir la etiología de diarrea. Los enteropatógenos más comúnmente aislados en episodios de diarrea aguda en diversos países del mundo se enumeran en el Cuadro 1-1.

Los agentes enteropatógenos implicados en los casos más graves de diarrea incluyen rotavirus, *Vibrio cholerae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) y *Escherichia coli* enteroagregativa (CEEA). Algunos estudios muestran una relación directa entre ciertos agentes enteropatógenos y desnutrición proteínico-energética como *Escherichia coli* enteroagregativa (CEEA), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Shigella spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Triplochiton Scleroxylon trichiura*.²⁰

En Colombia en 2006 el rotavirus fue identificado como el principal agente en aproximadamente 50% de los casos en niños menores de cinco años y particularmente en los menores de dos años de edad. También se aislaron *Escherichia coli*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter spp.* y *Shigella spp.*, aunque con menor frecuencia.²¹

En los países desarrollados aproximadamente 70% de los casos agudos son causados por virus (rotavirus y norovirus). En 20% de ellos es posible identificar algún agente bacteriano (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* o *Clostridium*

CUADRO 1-1. Agentes enteropatógenos asociados a la diarrea aguda

Bacterias	<i>Vibrio cholerae</i>
	<i>Campylobacter</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (ST-LT)
	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (EAEC)
	<i>Escherichia coli</i> enteropatógena (EPEC)
	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasora (EIEC)
	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica (EHEC)
	<i>Salmonella spp</i>
	<i>Shigella spp</i>
Parásitos	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Cryptosporidium spp</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Giardia lamblia</i>
Virus	<i>Trichuris trichiura</i>
	Rotavirus
	Norovirus

difficile enteropatógeno) y en menos de 5% de los casos, un parásito (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*).¹⁶

En zonas donde el VIH es endémico, infecciones crónicas del tracto gastrointestinal como criptosporidiosis o microsporidiosis son también causas importantes.^{19,22} Los patógenos aislados en diarrea persistente no son siempre los mismos que se encuentran en la fase aguda del proceso, lo que sugiere que las infecciones secundarias pueden desempeñar un papel importante en la duración de la diarrea, más allá de lo que ha sido descrito de varios agentes de infecciones. En la ausencia del agente infeccioso, deberán evaluarse otras entidades asociadas de diarrea persistente en los niños. Los más comunes incluyen alergia, intolerancia a los alimentos y enfermedad celíaca, pero se sabe que parte de los casos permanece por causas no definidas.¹⁹

Los principales enteropatógenos más frecuentemente aislados en pacientes con diarrea persistente se presentan en el Cuadro 1-2.

En 2009, Abba *et al.* demostraron que no necesariamente un agente bacteriano se encuentra asociado a diarrea persistente. Esta revisión evaluó el trabajo llevado a cabo en el sudeste de Asia, África, América del Sur incluido el Brasil y en el Pacífico Occidental (Tailandia, Camboya y Vietnam). Los autores sugieren que los agentes aislados de las heces de los niños con diarrea persistente no parecen ser la causa del proceso.²³ En niños con diarrea persistente y sin diarrea se identificó una amplia variedad de agentes virales y bacterianos, y tasas variables de parásitos sin mostrar diferencias relevantes entre las distintas regiones. La frecuencia de aislamiento de agentes enteropatógenos ha variado considerablemente en niños con diarrea persistente de 0-1% a 3-20% entre los diversos estudios disponibles en la literatura. *E. coli* ha sido la excepción, porque se ha identificado en las heces de 25 a 33% de los niños evaluados. Este hecho sugiere fuertemente que la persistencia del proceso diarreico es debida a uno o varios factores independientemente del agente etiológico causante del episodio agudo, el que participa como un factor desencadenante de daño a la mucosa del intestino delgado, lo que conduciría a una deficiencia de función digestiva-absortiva. La diarrea persistente, por lo tanto, se debe en la mayoría de los casos a un manejo dietético inadecuado.

CUADRO 1-2. Microorganismos enteropatógenos asociados a diarrea persistente

Bacterias	<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa
	<i>Escherichia coli</i> enteropatógena
	<i>Campylobacter</i>
	<i>Salmonella</i> entérica
	<i>Shigella</i> spp
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Arcobacter butzleri</i>
	<i>Klebsiella</i> spp
Parásitos	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Blastocystis hominis</i>
	<i>Cryptosporidium</i> spp
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Cyclospora cayetanensis</i> *
	<i>Enterocytozoon bienersi</i> (<i>Microsporidium</i> spp) ¹
Virus	Astrovirus humano *
	Enterovirus
	Picornavirus

* Especialmente asociados con infecciones por VIH.

Fisiopatología

La infección intestinal proximal generalmente causan diarrea líquida por un proceso anormal de secreción y no asociadas a componentes invasivos o inflamatorios. Este tipo de diarrea resulta de un aumento de la secreción de cloro y de disminución en la absorción del sodio con un aumento de la permeabilidad de la mucosa. Las enterotoxinas de algunos agentes bacterianos se unen a los receptores del epitelio y activan la adenil-ciclase o guanil-ciclase que producen GMP cíclico (GMPc), cuya producción activa los canales de cloro, lo que resulta en secreción hidroelectrolítica hacia el lumen intestinal, lo que constituye la diarrea secretora. Otros agentes bacterianos tienen mecanismos de acción que incluyen secreción aumentada de iones y disminución en la absorción de nutrientes como consecuencia de las lesiones de entre las microvellosidades y las uniones intercelulares.

Vibrio cholerae y *Escherichia coli* enterotoxigénica (ST y LT) producen enterotoxinas que activan la adenil o guanil ciclase provocando diarrea secretora. Otros agentes, además de este mecanismo, causan lesiones en el borde estriado de los enterocitos, lo que origina malabsorción de nutrimentos. Los agentes enteropatógenos, como *E. coli* enteropatógena (EPEC), rotavirus, norovirus, *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* spp actúan en el intestino delgado proximal por efecto de toxinas y además inducen diferentes grados de atrofia de las vellosidades, generalmente sin actividad inflamatoria.

Algunas infecciones del intestino delgado distal y del colon tienen efecto invasor y toxigénico y originan inflamación, lo que produce ileítis y colitis ulcerativa; los agentes causales incluyen *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter*, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinia* spp., *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica*. La *E. coli* enteroagregativa (CEEA) puede adherirse a las células epiteliales del intestino delgado y del colon e inducir respuesta inflamatoria y secreción de líquido y electrolitos hacia el lumen intestinal.

Los individuos inmunosuprimidos son más susceptibles a infecciones por adenovirus y citomegalovirus, lo que puede conducir a enterocolitis necrosante. Las cepas de la CEEA causan alteraciones inflamatorias mientras que las cepas de EPEC causan la lesión clásica de adherencia y destrucción de las microvellosidades; ambas bacterias también producen toxinas que alteran la función absorbente e inducen la secreción de

líquido y electrolitos hacia el lumen intestinal.²⁴ La perpetuación de proceso diarreico se produce por múltiples y complejos mecanismos fisiopatológicos que traducen malabsorción de nutrientes, lo que compromete el estado nutricional.

Las lesiones encontradas en el intestino delgado son fundamentales para entender la fisiopatología de la diarrea persistente.¹⁹ Sin embargo, es necesario hacer una distinción entre la enteropatía causada por la persistencia de la colonización bacteriana y la enteropatía posinfecciosa que se produce debido a una demora en la regeneración de la mucosa intestinal.²⁵ Numerosos estudios se centran en la caracterización de los daños e identifican cambios en la capacidad de absorción, de secreción y de reabsorción de minerales, hidratos de carbono, proteínas y grasas causadas por la enteropatía crónica.²⁶ Las lesiones que se describen en los niños con diarrea persistente parecen deberse a diversos factores que actúan en combinación o por separado. Estos factores causan extensión de la lesión de la mucosa intestinal y retraso en la recuperación.¹⁹ Las infecciones secundarias actúan como un factor importante en la prolongación del episodio diarreico.²³ La recuperación de proceso diarreico solo ocurrirá cuando las células dañadas se regeneren. Por tanto, las anomalías que resultan en el retraso de la regeneración epitelial son las responsables de prolongar el proceso diarreico.²⁷ El estado de la barrera de la mucosa y la dificultad del huésped en defenderse de las lesiones sufridas en ella la hacen vulnerable y favorecen la persistencia de las lesiones. En el proceso diarreico y dependiendo del agente enteropatogénico, puede ocurrir atrofia de las vellosidades en diferentes grados de intensidad, con cambios importantes en su morfología^{28,29} y con afectación de las microvellosidades en donde están ubicadas las enzimas responsables de fase terminal de digestión y absorción de macro y micronutrientes. Otro factor asociado con la proliferación de flora colónica en el intestino delgado, en particular por bacterias como *Veillonella* y *Bacteroides*, que en niños desnutridos predisponen la perpetuación de daño a la mucosa y en consecuencia de la diarrea persistente.³⁰ Estos cambios se producen por la capacidad de las bacterias en provocar una desconjugación de la 7 α -deshidroxilasa de las sales biliares primarias, ácido cólico y ácido quenodeoxicólico, los que se transforman en sus respectivos ácidos biliares secundarios, ácido oxicolico y ácido litocolico, que son altamente perjudiciales para la mucosa del yeyuno. La presencia en la luz intestinal de estos ácidos biliares secundarios y desconjugados provoca secreción de agua y sodio así como malabsorción de glucosa. La proliferación bacteriana se produce en más de dos terceras partes de los casos, lo que puede ser la causa de la diarrea persistente junto con cierto grado de inmunodeficiencia o contaminación ambiental.¹⁹ El resultado de este desorden es una malabsorción de nutrientes y aumento de la permeabilidad intestinal a antígenos bacterianos o de proteínas alimentarias.¹⁹ De esta forma, se pueden desarrollar otras condiciones como alergia a las proteínas de la dieta, lo que contribuirá al mantenimiento de la lesión intestinal y alimentará el círculo vicioso de la diarrea, malabsorción de nutrientes y desnutrición proteínico-energética, que es el mayor determinante para la recuperación de la mucosa, además, las deficiencias de micronutrientes específicos, los cuales determinan anomalías en la estructura y función del intestino delgado.

Diagnóstico

En un episodio de diarrea aguda la preocupación debe ser valorar la intensidad de la diarrea para prevenir o tratar la deshidratación. Para ello es fundamental elaborar una anamnesis completa y examen físico. Es importante descartar otras complicaciones

y realizar el diagnóstico diferencial. Se debe verificar al inicio la presencia de fiebre o vómitos, la frecuencia de las evacuaciones, sus características y la presencia o no de elementos patológicos (sangre, moco o parásitos). Se debe considerar el uso de medicamentos y la historia de otros posibles factores en asociación con el cuadro, incluyendo los antecedentes familiares. En esta evaluación es importante la historia alimentaria, la duración de la lactancia materna y la ingestión de líquidos. En el examen clínico es esencial realizar la evaluación antropométrica (peso y talla) e identificar signos de deshidratación.

La investigación de agentes enteropatógenos se debe realizar siempre que sea posible, en particular en los niños menores de 12 meses de edad, prematuros, niños con pérdida de peso importante (más de 10% de peso corporal), en presencia de sangre en las heces, en pacientes inmunosuprimidos ante la sospecha de síndrome urémico-hemolítico o de infección por *Clostridium difficile*. La investigación de posibles agentes enteropatógenos debe ser una prioridad si hay otros casos en el medio ambiente, si la infección se produjo en el medio hospitalario y si se sospecha de contaminación de los alimentos.¹⁶

En los casos con diarrea persistente, especialmente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se debe evaluar la presencia de los agentes más frecuentes en pacientes VIH positivos. Mor *et al.* reportaron que la infección por *Mycrosporidium* está asociada con esta inmunodeficiencia y contribuye a mantener el daño intestinal, por lo que se recomienda investigar en forma específica estos agentes.³¹

En la evaluación del niño con diarrea persistente es necesario considerar la asociación de esta patología tanto con malabsorción (pérdida de nutrientes con las heces) como con desnutrición (pérdida o ganancia insuficiente de peso) aun cuando el paciente esté recibiendo una dieta apropiada para su edad.

En resumen, es importante elaborar una historia clínica detallada desde el comienzo de la enfermedad diarreica que incluya la historia alimentaria, el antecedente de alimentación con leche materna, las condiciones socioeconómicas y de la vivienda, los antecedentes patológicos del niño incluyendo la historia de episodios previos de diarrea y la historia de salud de la familia. El examen físico es necesario para determinar el estado nutricional e identificar complicaciones. Los exámenes de laboratorio deben incluir estudios de las heces para búsqueda de los principales agentes enteropatógenos, pruebas de evaluación de las funciones de digestión y absorción (preferiblemente no invasivas) para determinar malabsorción intestinal y si es posible, evaluación de electrolitos fecales para identificar la diarrea osmótica secretoria. Por último, en muchos casos, es necesario realizar una biopsia del intestino delgado para la evaluación de las vellosidades y la presencia del infiltrado inflamatorio en la lámina propia, así como para eliminar posibles causas específicas y demostrar la magnitud del daño intestinal para enfocar el mejor régimen terapéutico. En casos donde el sangrado rectal se produce simultáneamente se debe considerar la biopsia rectal para evaluar el grado y el tipo del proceso inflamatorio del colon.

Tratamiento

Rehidratación y alimentación

El objetivo inicial debe ser restablecer el déficit hidroelectrolítico y reponer pérdidas fecales, hasta que el episodio diarreico agudo se detenga. En la mayoría de los casos esto es posible con la rehidratación oral y la realimentación, dado que se trata de una entidad potencialmente autolimitada.

Lins *et al.* en 2003 demostraron la importancia de la hidratación y del manejo dietético adecuado de la diarrea aguda para evitar que se prolongue.³² Una suspensión prolongada de la dieta contribuye directamente al deterioro en el estado nutricional y entorpece la cicatrización de la mucosa intestinal, mientras que el uso de antimicrobianos altera la microbiota. Estas conductas contribuyen a la diarrea persistente, agravando la evolución del episodio.³²

En 2001, Oliva *et al.* propusieron las siguientes pautas el manejo del síndrome diarreico: a) incrementar el suministro de agua y restauración temprana con dieta normal para la edad según los hábitos culturales de los niños y la familia; b) prevención de la deshidratación con el incremento de la ingestión de líquidos y suero de rehidratación oral; c) vigilar y dar seguimiento al surgimiento de intolerancia de alimentos, trastornos hidroelectrolíticos y de infecciones sistémicas, particularmente en grupos de alto riesgo y 4) promover y mantener la lactancia materna. Como grupos de riesgo fueron citados los lactantes de seis a 12 meses de edad con desnutrición grave, la presencia de deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base y la desnutrición. En estos casos en particular, la conducta indicada es realimentar con fórmulas con proteínas extensamente hidrolizadas o incluso a base de aminoácidos. En casos de hiporexia persistente se recomienda el empleo de sonda nasogástrica, preferentemente con goteo continuo, con transición a dieta normal tan pronto como sea posible. Si la alimentación enteral no es posible, se puede usar nutrición parenteral con la condición de volver a la dieta normal tan pronto como se pueda.³³

En 2003, la guía de la OMS para el tratamiento de la diarrea sugirió que esta patología puede reducirse drásticamente a través de dos importantes medidas: una nueva formulación de sales de rehidratación oral (suero de rehidratación oral, SRO) y los suplementos de zinc, que pueden favorecer la reducción de la duración y la gravedad de la diarrea.³⁴ La nueva formulación del SRO contiene una concentración menor de glucosa y sal, que evita la deshidratación y la necesidad de terapia intravenosa, además de reducir las pérdidas por la vía fecal (Cuadro 1-3). El tratamiento debe tener como objetivo principal prevenir y/o tratar la deshidratación y ofrecer suplementos de zinc por 10 a 14 días para reducir la gravedad de los episodios y su recurrencia, además supervisar el empleo de una alimentación adecuada capaz de satisfacer las necesidades nutricionales del niño de acuerdo a su edad.³⁴ Los tipos de tratamiento enumerados en esta guía incluyen diarrea sin deshidratación, deshidratación y deshidratación grave. Las características del tratamiento se describen en el Cuadro 1-4.

CUADRO 1-3. Composición de la solución de rehidratación oral de la OMS en los años 1975 y 2002 en relación a los niveles de hidratos de carbono (CHO), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl) y osmolaridad (mOsmol/L)

Años	CHO (g/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	mOsmol/L
1975	20	90	20	80	311
2002	13.5	75	20	65	245

CUADRO 1-4. Características del tratamiento de la diarrea en niños, teniendo en cuenta la presencia o no de deshidratación e intensidad de la misma

Tipo de diarrea	Características del tratamiento
Sin deshidratación	SRO* + líquidos extras Alimentación adecuada para edad Suplementar con zinc de 10 a 14 días
Con algo de deshidratación	Cuatro horas de hidratación Suplementar con zinc de 10 a 14 días. El zinc debe darse tan pronto como el niño pueda comer y ha completado 4 horas de SRO Concluida la rehidratación, reiniciar a alimentación oral
Con deshidratación grave	Reposición hidroelectrolítica vía parenteral Suplementar con zinc de 10 a 14 días, si el niño puede ser alimentado Concluida la rehidratación, reiniciar a alimentación oral

*Solución de Rehidratación Oral (SRO)

Medicamentos

Como la diarrea aguda en los países industrializados es habitualmente autolimitada o causada por un virus, no existe una postura oficial relacionada al uso de antibióticos en el manejo de la patología. En los pacientes con síndrome disentérico o diarrea persistente hay algunos fármacos que pueden disminuir el tiempo de duración de la diarrea e impedir la transmisión de la enfermedad; sin embargo, el uso indiscriminado de antimicrobianos puede conducir a la resistencia bacteriana y puede provocar efectos adversos como el síndrome urémico hemolítico asociado a infección por *Escherichia coli*.

Se ha demostrado que el uso de *Saccharomyces boulardii* durante tres días constituye una buena opción para disminuir la evolución temporal de la diarrea, aumentar la consistencia de las heces y disminuir su frecuencia.³⁵

Estudios utilizando el subsalicilato de bismuto y el recacedotril han demostrado que estos medicamentos son eficaces en la reducción de volumen fecal de niños con diarrea aguda.³⁶

Con respecto a la diarrea causada por rotavirus, la nitazoxanida ha demostrado ser muy eficaz en el control de los síntomas y signos causados por este agente.³⁷ Este medicamento también ha sido indicado para el tratamiento de la criptosporidiosis y giardiasis persistente. Más recientemente, el uso de diosmectita oral fue evaluado en niños con diarrea aguda y resultó en una reducción significativa del volumen fecal y evolución de la enfermedad.³⁸

La OMS recomienda el uso de antibióticos para el control de la diarrea aguda cuando hay síntomas de disentería (sangre y moco en las heces). Algunos antibióticos como la ceftriaxona, la ciprofloxacina y la pivoxil amdinocilina son eficaces para reducir los signos y síntomas observados y disminuyen el riesgo de muerte para esta patología.³⁹

De acuerdo a la OMS,³⁴ numerosos estudios demuestran que los suplementos de zinc en dosis de 10 a 20 mg por día hasta cesar el cuadro reducen drásticamente

la gravedad y la duración de la diarrea en niños menores de cinco años. Además, el uso de esta misma dosis durante un periodo de 10 a 14 días reduce la incidencia de esta enfermedad durante un periodo de dos a tres meses. En esta publicación se demuestra el poder curativo y profiláctico de zinc en diarrea y también demuestra que la diarrea y la deficiencia de zinc pueden conducir a la deficiencia de vitamina A. Como la enfermedad diarreica se considera un problema importante de salud pública cuya evolución se asocia –además de a otros factores– a la integridad del sistema inmunitario, estudios recientes han confirmado el efecto del zinc y vitamina A en la inmunidad celular, que acredita la indicación de estos nutrimentos en el tratamiento de la diarrea aguda y persistente.⁴⁰ Además, está bien establecido que el uso de zinc ejerce un efecto no solo curativo durante el episodio de diarrea sino preventivo contra posibles infecciones intestinales en los meses subsecuentes. Por lo anterior se recomienda la suplementación diaria de zinc en un periodo de dos a tres meses después de concluido el episodio de diarrea. Se supone que la eficacia de la acción de zinc en la diarrea persistente consiste en favorecer mayor reabsorción de agua y electrolitos, aumenta de la capacidad de regeneración del epitelio, aumenta la concentración de disacaridasas en el borde de cepillo de los enterocitos y mejora la respuesta inmune intestinal.⁴¹

En diarrea persistente existen evidencias de que el uso de antibióticos puede disminuir la duración de los síntomas y en algunos casos disminuir la probabilidad de transmisión de la enfermedad.¹⁷ Sin embargo, dado que el aislamiento de enteropatógenos en las heces de los niños propensos a este tipo de enfermedad no es mayor que los niños control y que la relación de patógeno aislado en el proceso es cuestionable, no se recomienda el uso de antibióticos como rutina.²³ El tratamiento con antibióticos está indicado en infecciones por *Salmonella* o en presencia de *Giardia*, *Cyclospora*, *Strongyloides* y *Escherichia coli* enteroagregativa, especialmente en lactantes menores de tres meses de vida, con desnutrición grave, con inmunosupresión o en presencia de sepsis.¹⁷ En casos con aislamiento de *Shigella* o identificación de *Entamoeba histolytica* y presencia de sangre en las heces también está indicado el tratamiento con antibióticos específicos.⁴² La decisión final de prescribir antibióticos implica la necesidad de comprobar en pruebas de laboratorio la presencia del agente enteropatógeno en las heces y determinar si hay resistencia a los antibióticos.^{43,44}

Profilaxis

Las intervenciones indicadas para reducir la incidencia de diarrea incluyen la lactancia materna y las estrategias de alimentación seguras para garantizar el desarrollo pondo-estatural adecuado ya que la desnutrición proteínico-energética es un factor de riesgo para la instalación de este síndrome.⁴⁵ Durante los episodios agudos la hidratación, los suplementos de zinc y el no interrumpir la alimentación son medidas preventivas eficaces.

La mejoría de las condiciones sanitarias es preponderante para reducir la incidencia de la enfermedad que en general es más frecuente en las comunidades vulnerables. Para lograr el Cuarto Objetivo del Milenio, que consiste en reducir en dos tercios la mortalidad en niños menores de cinco años entre 1990 y 2015, se necesitan refuerzos⁴⁶ en relación con la promoción de la lactancia materna exclusiva y su prolongación, la terapia con soluciones de hidratación oral, suplementos de vitamina A y el zinc y la vacunación contra el sarampión.⁴⁶

Puntos relevantes

- La enfermedad diarreica aún es responsable de altas tasas de mortalidad en el ámbito global.
- Las pérdidas hidroelectrolíticas de la fase aguda pueden llevar a deshidratación y sus consecuencias.
- La prolongación del episodio agudo puede originar alteraciones en la absorción y desnutrición proteínico-energética.
- Los agentes etiológicos asociados a diarrea aguda y persistente incluyen virus, bacterias y parásitos.
- Las piedras angulares del tratamiento son la rehidratación oral y el manejo adecuado de la dieta; en la mayoría de los casos no están indicados los antimicrobianos.
- La mejora en las condiciones de higiene y sanitarias, el estímulo de la alimentación con leche materna y la instauración de estrategias seguras de alimentación para garantizar el adecuado desarrollo pondo-estatural son medidas importantes para disminuir la incidencia de esta patología.

REFERENCIAS

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year. *Lancet*. 2003;361:2226-2234.
2. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrheal disease. A review of active surveillance data. *Bull World Health Org*. 1982;361:2226:2234.
3. Kosek M, Bern C, Guerrant R. The global burden of diarrhoeal disease as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003;81:197-204.
4. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Org*. 2008;86:710-717.
5. World Health Statistics. Geneva: WHO; 2006.
6. Strina A, Cairncross S, Prado MS, Teles CAS, Barreto ML. Childhood diarrhoea symptoms, management and duration: observations from a longitudinal community study. *Epidemiology*. 2006;17:658-667.
7. Mathers CD, Bernard C, Moesgaard IK, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya S, et al. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. En: *Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper no. 54*, (revised 2004). World Health Organization. Geneva; 2003. pp. 45.
8. Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR, Oriá MOB, Lima AAM. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutr Rev*. 2008;66:487-505.
9. Petri WA, Miller M, Binder HL, et al. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest*. 2008;118:1277-1290.
10. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Countdown to 2015: maternal, newborn and child survival. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: the 2008 report. New York, NY: UNICEF; 2008.
11. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2008. Geneva: WHO; 2008. Available from: URL: <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>.
12. Victora CG. Diarrhea mortality: what can the world learn from Brazil? *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:3-5.
13. WHO: The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers, WHO/CDR/95•3. Geneva: World Health Organization, 1995.
14. WHO. The management of bloody diarrhoea in young children: WHO/CDD/94•49. Geneva: World Health Organization, 1994.

15. Persistent diarrhoea in children in developing countries: Memorandum from a WHO meeting. Bull of the World Health Organization 1988;66:709-717.
16. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. Dtsch Arztebl Int. 2009;106: 539-548.
17. Grimwood K, Forbes DA. Acute and persistent diarrhea. Ped Clin North Am. 2009;56:1343-1361.
18. García ALG, Lourdes A, Martínez JD, Callejas NP, Herrera, VC, Delgado-Quintero MD, Persistent diarrhea: Bibliographical review. Mediciego. 2006;12:1-3.
19. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads M. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 2004; J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39 (Suppl 2):S711.
20. Petri Jr. WA, Miller M, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. J Clin Invest. 2008;118:1277-1290.
21. Manrique-Abril FG, Tigne DBY, Bello SE, Ospina JM. Diarrhoea-causing agents in children aged less than five in Tunja, Colombia. Rev Salud Pública. 2006;8:88-97.
22. Tumwine JK, Addykekitiinwa, Bakeera-Kitaka S, Ndeezi G, Downing R, Feng X, Akiyoshi DE, Tzipori S. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in ugandan children with persistent diarrhea with and without the human immunodeficiency virus. Am J Trop Med Hyg. 2005;73:921-925.
23. Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Pathogens associated with persistent diarrhea in children in low and middle income countries: systematic review. BMC Inf Dis. 2009;9:88.
24. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant RL. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. Gastroenterology. 2009;136:1874-1886.
25. Islam D, Bandholtz L, Nilsson J, Wigzell H, Christensson B, Agerberth B, et al. – Down regulation of bactericidal peptides in enteric infections: A novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. Nature Medicine. 2001;7:180-185.
26. Binder, HJ. Causes of chronic diarrhea. N Engl J Med. 2006;355:236-239.
27. Black RE. Persistent diarrhea in children of developing countries. Pediatr Infect Dis J. 1993;12 Suppl 9:751-761.
28. Sullivan PB. Studies of the small intestine in persistent diarrhea and malnutrition. The Gambian experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;34:11-13.
29. Pires ALG, Silveira TR, Silva VD. Estudo morfométrico e estereológico digital da mucosa do intestino delgado de crianças eutróficas e desnutridas com diarreia persistente. J Pediatr. 2003;79:329-336.
30. De Boisseau D, Chaussain M, Badoual J, Raymond J, Dupont C. Small bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain or both. J Pediatr. 2005;147:410-411.
31. Mor SM, Tumwinw JK, Naumova EN, Ndeze G, Tzipori S. Microsporidiosis and Malnutrition in children with persistent diarrhea, Uganda. Emerg Infect Dis. 2009;15:49-52.
32. Lins MGM, Silva MESAS, Pontes GA. Fatores de risco para diarreia persistente em lactentes. Arq Gastroenterol. 2003;40:239-246.
33. Oliva CAG, Palma D. Suporte nutricional nas diarreias aguda e persistente. En: Barbieri D, Palma D. Gastroenterologia e nutrição. São Paulo: Atheneu. 2001;12:259-269.
34. WHO/FCH/CAH/03.7. The Treatment of Diarrhoea. A manual for Physicians and other senior health workers, 2003.
35. Khin Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Myanmar Children: A Randomized Controlled Study. Am J Trop Med Hyg. 2008;78:214-216.
36. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med. 2000;343:463-467.
37. Teran CG, Teran-Escalera CN, Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. Int J Infect Dis. 2009;13:518-523.

38. Dupont C, Foo JLK, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo. Oral Diosmectite Reduces Stool Output and Diarrhea Duration in Children With Acute Watery Diarrhea. *E. Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:456-462.
39. Traa BS, Walker CLF, Munos M, Black RE. Antibiotics for the treatment of dysentery in children. *Int J Epidemiol*. 2010;39:170-174.
40. Rocha IFO, Speridião PGL, Morais MB. Efeito do zinco e da vitamina A na diarreia aguda e persistente: metanálise dos dados. *J Ped Gastroentero Nutr Liver Dis*. 2009;13:1.
41. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A Meta-analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea. *Pediatr*. 2008;121:326-336.
42. Handbook IMCI. Integrated Management of Childhood Illness. WHO and UNICEF; 2006. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546441.pdf>
43. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: A randomized controlled trial. 2002. *Lancet*. 2002;360:1375-1380.
44. Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:103-111.
45. Bhutta ZA. Persistent diarrhea in developing countries. *Ann Nestlé*. 2006;64:39-47.
46. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Countdown to 2015. Maternal, newborn and child survival. Tracking progress in maternal neonatal and child survival: the 2008 report. New York, NY: UNICEF; 2008.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. José Alberto García Aranda:

Ulises, bienvenido. Siempre es un placer escuchar tus charlas muy elegantes. Presentaste en una de tus diapositivas el *Clostridium* como parte de un agente infeccioso productor de diarrea aguda o persistente y aquí me hago una pregunta y al mismo tiempo una reflexión contigo: nosotros estudiamos niños desnutridos con infección por *Cryptosporidium* y encontramos que en estos chiquitos mientras estuvieron en el periodo de desnutrición más grave el *Cryptosporidium* duró hasta 60 días excretándose por el intestino. La pregunta que nos surgió en ese momento es si el *Cryptosporidium* fue primero como causa de un problema intestinal serio y que los llevara a una desnutrición importante por intolerancia a medicamentos, a malabsorción a los alimentos o si eso estaba ahí presente porque tienen una inmunidad celular alterada. Sin embargo, otro grupo de niños sanos lactantes de la misma edad de estos desnutridos llegaron a desarrollar diarreas por más de 21 días con excreción fecal del *Cryptosporidium* durante mucho tiempo y que no se había identificado previamente y que habían llegado a una intolerancia de alimentos en forma muy importante por eso es la pregunta, ¿qué era primero, si la infección por *Cryptosporidium* y la desnutrición secundaria o primero fue la desnutrición y luego la infección por *Criptosporidia*?

Dr. Fagundes Neto:

Bueno, la pregunta yo diría que vale 6 millones de dólares, esta es una pregunta: ¿qué vino primero el huevo o la gallina? y toda la gente trata de descubrirlo. Yo particularmente, por la experiencia clínica que tengo, diría que primero es la infección, en niños que no son amamantados, que nunca han recibido lactancia materna y que viven en un ambiente de contaminación ambiental importante como sabemos en muchos lugares de nuestros países que no hay saneamiento básico, el agua no es potable, están expuestos en una edad muy temprana de la vida a una agresión del medio ambiente y ahí los patógenos y una primera infección puede llevar a que el niño se cure, pero sobreviene la desnutrición y de la desnutrición ahí la deficiencia inmunológica y el niño se torna propenso a adquirir infecciones, yo diría más graves, como *Criptosporidium*, *Escherichia coli* y otras más, porque funcionan como ahora factores adicionales de la situación del individuo que vive en su hogar y que es profundamente contaminado. Yo siempre me acuerdo de un trabajo de Leonardo Mata, que muestra la evolución pondoestatural de niños y él seguía en un determinado sitio un trabajo de campo y que los niños mientras estaban en lactancia materna aunque el ambiente fuera de alto nivel de contaminación ambiental seguían creciendo sin diarrea y sin desnutrición, a medida que la lac-

tancia materna se suspendía y eran destetados empezaba a surgir la infección y subsecuentemente la desnutrición. Yo tengo el aprecio de decir que primero viene la infección en este ambiente y que favorece a un momento de desequilibrio nutricional y posteriormente surgen estos gérmenes de microorganismos oportunistas en un organismo debilitado y ahí tenemos todo un curso dramático que ya conocemos.

Dra. Martínez (Venezuela):

Hola, buenos días, Dr. Fagundes. Con respecto a la antibioticoterapia, ¿qué están utilizando ustedes actualmente para tratar *Escherichia coli* y cómo está su resistencia bacteriana respecto a esto? Nosotros no utilizamos antibioticoterapia para *Escherichia coli*, no hay ninguna evidencia de que la antibioticoterapia reduzca el periodo de duración de la enfermedad. Lo que sí tenemos que estar siempre es muy atentos para el surgimiento de intolerancias alimentarias, yo me acuerdo de haber visto niños que se internaban en nuestro servicio con diarrea por *Escherichia coli* y niños como éste que he mostrado en un estado muy grave y de acidosis metabólica muy importante. Los colegas de la unidad de terapia intensiva siempre pensaban en sepsis y empleaban montones de antibióticos, el triple, porque el niño estaba chocado y tenía acidosis metabólica, yo me acuerdo de insistir y hacer hincapié, miren hay que pensar que esto es intolerancia alimentaria y hay malabsorción de los azúcares que son fermentados por el colon y son absorbidos los ácidos volátiles y que van a provocar acidosis metabólica y van a dar la nítida sensación de que estamos lidiando con niños con sepsis y en verdad es una intolerancia a los azúcares y la dieta, entonces, siempre mi foco de atención fue preocuparme en detectar intolerancias alimentarias y actuar en una forma bastante agresiva diría y en forma inmediata. Entonces, por eso mi pregunta; ¿tiene la mayoría de los pediatras, de manera probablemente por angustia, a utilizar en este tipo de pacientes antibióticos de entrada y allí se prolonga la enfermedad y vienen los problemas posteriores? por eso mi pregunta para hacer énfasis en el uso de antibióticos ¿o no?

Dr. Fagundes Neto:

Muy bien, le agradezco la pregunta y le digo que uno no debe perder el foco porque si uno atribuye todo a la infección se olvida del problema principal que es la intolerancia alimentaria y por ahí negligencia, el aspecto más importante por hacer hincapié en uno que no está jugando un papel importante.

Dr. Fabián Vasconez (Ecuador):

En una de las diapositivas observé sobre la permeabilidad intestinal, situación que es muy importante puesto que esta desencadena un tipo de alergia alimentaria. Mi pregunta va en el sentido de que ustedes utilizan en algún momento de la realimentación los probióticos, considerando que éstos intervienen en la recuperación de la permeabili-

dad al igual que los prebióticos si se utilizan al inicio o en el transcurso de la fase de recuperación nutricional.

Dr. Fagundes Neto:

Yo particularmente no tengo experiencia ni con pre ni con probióticos, pero estoy seguro que en unos momentos más usted va a tener su respuesta, seguramente con la brillante conferencia que Carlos Lifschitz nos va a proferir, entonces, perdóneme, pero prefiero que Carlos conteste esta pregunta, yo no tengo experiencia.

Dr. Carlos Alberto Velasco (Colombia):

Vuelvo a tomar lo que es el *Cryptosporidium*. El *Cryptosporidium* actualmente ya necesariamente en el paciente inmunocomprometido, digámoslo así, tanto en diarrea aguda como en persistente y en el paciente no necesariamente inmunocomprometido, cada vez se estudia un poco más. Mi pregunta va en relación al manejo de los chicos con enfermedad diarreica persistente, que tienen un componente secretor dentro de una fisiopatología y que no pudiera estar sospechando en el *Cryptosporidium*, entonces, el manejo más adecuado para ellos, ¿cuál sería?

Dr. Fagundes Neto:

Sí, bueno en este caso de *Cryptosporidium*, hay indicación de utilizar antibioticoterapia y la idea es mantener la hidratación si es posible con sales de hidratación oral y al mismo tiempo el manejo dietético con fórmulas, yo diría que contengan lactosa de preferencia y si hay sospecha de alergia alimentaria que se utilicen fórmulas de hidrolizado proteico o incluso en situación de intolerancia al propio hidrolizado proteico, una mezcla de aminoácidos.

Dr. Ricardo Vena (Argentina):

Ulises, te hago una pregunta: ¿en el tratamiento de estos chicos utilizas el tratamiento empírico para *Giardias* sabiendo que es un parásito muy frecuente y muchas veces no se halla en el examen de materia fecal, sino solamente con el estudio del líquido duodenal?

Dr. Fagundes Neto:

Sí, en estos niños, por ejemplo, siempre hicimos la búsqueda de trofozoítos en la secreción yeyunal, porque los niños estaban intubados para hacer colecta de secreción yeyunal como cultivo y como práctica, ya desde hace muchos años, aprendimos que es más frecuente encontrar la *Giardia* en la secreción yeyunal, lo que insisto, en la materia fecal, pero por supuesto no vamos a someter a todos los niños a la intubación yeyunal para la búsqueda de trofozoítos en el intestino delgado, pero cuando hacíamos la biopsia antes –ahora ya no, ahora se hace todo por endoscopia –, con las cápsulas de Crosby o de Watson, siempre hacíamos la pesquisa de trofozoítos en láminas y mirando al fresco ahí directamente bajo microscopio óptico común. Yo no soy muy adepto de las terapias de presunción, prefiero tener la seguridad

sobre lo que estoy actuando, me siento más seguro y siento también que cuando estoy en búsqueda de algo, si no lo encuentro, tengo que tratar de buscar más, en lugar de hacer terapias, digamos, al azar.

Dr. Jesús Nares (México):

En la experiencia clínica hemos observado que la diarrea persistente en la última década en los servicios de Gastroenterología pediátrica ha disminuido en cuanto a prevalencia e incidencia y como todos sabemos, para que se presente la enfermedad se requiere confluencia del agente huésped como medio ambiente; en cuanto a esto, es que yo quiero preguntar: en su experiencia doctor, si sus pacientes que manifestaron la enfermedad tenían alguna condición inmunológica en el huésped para que se manifestara la diarrea contra aquellos que podrían haber tenido contacto con la bacteria y no se enfermaban.

Dr. Fagundes Neto:

Muy buena pregunta, nosotros no hemos realizado ningún estudio de la condición inmunológica de nuestros pacientes, estos son estudios que hicimos ya hace tres décadas para acá, pasa lo mismo con nosotros en Brasil, yo diría que en Sao Paulo específicamente. Yo digo siempre que he perdido el empleo, estoy ahora desocupado porque se terminó la diarrea y ahora tenemos que ir en búsqueda de otras cosas para investigar, hace tres décadas la diarrea infecciosa era lo que más se encontraba en nuestras enfermerías en los hospitales; hoy en Sao Paulo ya no se ve y no se ve, yo creo por varias razones, la primera es porque hubo gracias a la actuación de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición un gran esfuerzo para tratar de demostrar cómo se identifican los casos, la hidratación oral, la preocupación con la lactancia materna, la preocupación con el ambiente sano y todo lo demás, creo que esto de alguna manera ha sensibilizado a los políticos y numerosas aportaciones de saneamiento básico y agua potable, también es un factor que ha disminuido la contaminación ambiental y es por esto que la diarrea ha disminuido en varias partes de mundo, pero aún sigue habiendo nichos de problemas y que son graves, la diarrea persistente ha sido de alta prevalencia. Ahora, de nuevo, yo nunca hice ninguna investigación inmunológica en esos pacientes, lo que puedo decir es que como el intestino es un órgano extremadamente linfoide y que tiene una gran capacidad de reaccionar, cuando vemos niños con este tipo de problema y hacemos la biopsia de intestino delgado y hay un aumento enorme del infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia. No creo que estos niños sean inmunológicamente deficientes; totalmente distinto del niño con SIDA, pues cuando se hace la biopsia en un niño con SIDA la lámina propia está prácticamente despoblada, hay en un primer momento, un infiltrado plasmocitario grande, cuando el niño todavía tiene capacidad reactiva, pero pasado el momento en que el niño pierde la capacidad reactiva hay una gran disminución del filtrado linfo-

plasmocitario en la lámina propia, muy semejante a lo que ocurre con los animales libres de gérmenes que tienen las vellosidades muy altas y el infiltrado linfoplasmocitario prácticamente inexistente, entonces hay una forma indirecta, yo imagino que estos niños no tengan de base una enfermedad por deficiencia inmunológica.

Dra. Conchita López (Venezuela):

Estoy complacida de estar oyéndolo y estoy de acuerdo con lo que usted dice, que el manejo nutricional es fundamental. Otra de las cosas es el zinc; nosotros vemos, por ejemplo, en nuestro hospital los niños con diarrea que tienen ya un estado nutricional deteriorado de antemano desde el episodio que normalmente tienen deficiencia de zinc y muy importante, a nivel de tener esa gran deficiencia de zinc tienen una inmunidad celular muy alterada, entonces, evolucionan muy mal, sabemos que el zinc realmente para tener algo que ver con la inmunidad debemos tener de ocho a diez semanas, pero cuando tenemos pacientes con diarrea y tienen una base de desnutrición, se les está dando zinc tres veces la dosis de la RDA, por 14 días junto con el tratamiento convencional y terapéutico y vemos que hemos tenido excelentes resultados, no sé si usted ha tenido experiencia al respecto.

Dr. Fagundes Neto:

Agradezco su comentario, más que pregunta, es muy importante. Ya está bastante consolidado que la utilización de zinc por 10 a 14 días, 10 mg, es muy importante coadyuvante para la recuperación de la mucosa intestinal y por supuesto desde un punto de vista también inmunológico. En el manual de la Organización Panamericana de la Salud en 2008 está muy bien detallada la importancia del zinc como parte del tratamiento rutinario de la diarrea aguda y por supuesto, la persistente.

Dr. Pedro Coello (México):

Para preguntarle Dr. Fagundes Neto ¿Qué proporción de intolerancia a azúcares encontró en su grupo de diarrea? y ¿qué proporción de pacientes desarrollaron intolerancia a proteínas de la leche? Nosotros allá por 1980 estudiamos 200 niños con diarrea grave y detectamos 7% de intolerancia de proteínas de la leche y en lo que se refiere a intolerancia a azúcares encontramos allá por 1970 alrededor de 70% de intolerancia a los azúcares.

Dr. Fagundes Neto:

Yo diría que cuando pasamos a hacer investigación, usted puede observar esta diapositiva, son 200 niños que estudiamos y estaban internados, las intolerancias a la fórmula láctea ocurrieron en 31% de los niños infectados por *Escherichia coli* enteropatógena clásica y teníamos 10% cuando la etiología era de otro microorganismo. Creo que es muy importante que hagamos semejanza

de lo que hizo Garret en su esquema sobre diarrea aguda, identificar cuál es el agente enteropatógeno y cómo actúa sobre la mucosa intestinal, de ahí podemos tener una idea bastante presuntiva de qué potencial hay para ocurrir malabsorción de los nutrientes e incluso alergia alimentaria; si hablamos de estos enteropatógenos sabemos que no provocan ningún tipo de alteración de la morfología e inhiben la función del intestino nada más que secreción, pero si hablamos de este grupo ya tenemos potenciales con posibilidades de que haya ocurrido algún tipo de alergia alimentaria. Ahora bien, si vamos rápidamente a los pacientes que nosotros estudiamos y fueron prospectivos y consecutivos con diarrea persistente usted va a poder observar que prácticamente todos ellos presentaban algún tipo de intolerancia alimentaria, sea alergia alimentaria, sea intolerancia a la lactosa, sea intolerancia a los disacáridos de la dieta.

Dr. Daniel Villalobos (Venezuela):

Buen día, Dr. Ulises, quiero preguntar si había alguna coexistencia de ambas cepas de bacteria en el momento de producirse la diarrea o si había una coinfección entre *Escherichia coli* más otro patógeno y si esto tuvo que ver con el desenvolvimiento o la cantidad de tiempo que tuvo este paciente con lo que era la diarrea persistente.

Dr. Fagundes Neto:

Muy frecuentemente nosotros encontramos en estos niños con diarrea persistente múltiples agentes patógenos en materia fecal e incluso en la secreción yeyunal, fíjese usted, acá tenemos el mismo niño con *Escherichia coli* O1119 o *Escherichia coli* enteroagregativa, acá pasa lo mismo O111 *Escherichia coli* enteroagregativa; acá tenemos cuatro enteropatógenos reconocidos, esto no es infrecuente porque, lo que creo yo, es que el niño que vive en situación en condición ambiental totalmente desfavorable se contamina. Estábamos hablando en el desayuno con los colegas de México y Venezuela, que en un primer momento estos niños pueden tener diarrea, pero también se pueden quedar como portadores asintomáticos y ahí es donde debemos diferenciar infección de colonización. Muchos de los niños cargan estas bacterias y materia fecal por mucho tiempo y ni siquiera son sintomáticos, quizá pudieron tener la diarrea en algún momento y después ya se curaron, pero se mantienen portadores asintomáticos; esto era muy común con la *Salmonella* es decir, portadores asintomáticos por largo tiempo.

Dr. Daniel Villalobos (Venezuela):

La pregunta es: ¿hubo alguna diferencia en lo prolongado de la diarrea porque tuvieron una coinfección?

Dr. Fagundes Neto:

No, en nuestra experiencia, no.

Dr. Ricardo Orozco (Colombia):

Sabemos que los médicos abusamos definitivamente de los antibióticos, pero quisiera saber: ¿cuáles son los criterios que usted considera para usar antibióticos en diarrea persistente?, y en este caso ¿cuáles serían los antibióticos de mayor sensibilidad?

Dr. Fagundes Neto:

Bueno, está bien establecido que para *Shigella* es necesario utilizar antibióticos, porque en el pasado remoto se decía que *Shigella* no provocaba sepsis; esto fue negado y ya se sabe que *Shigella* puede producir sepsis. *Shigella* tiene la capacidad rápidamente de producir resistencia bacteriana a los medicamentos. En determinado momento se utilizó sulfametoxazol y después amoxicilina y ya sabemos que todo esto no sirve y ahora mismo la Organización Panamericana de Salud recomienda el uso de cipro para *Shigella* y ¿cuándo utilizar antibiótico en otras circunstancias?, cuando se sospecha de una forma bastante coherente que en la diarrea persistente el niño gravemente enfermo puede estar desarrollando una sepsis y ahí hay que utilizar antibióticos en combinación y que sean de amplio espectro para posibilitar la cura de este niño, porque sabemos que con estas lesiones de la mucosa del intestino, la ruptura de la permeabilidad ahí pasa enterobacterias de la flora fecal normal para la corriente sanguínea y ahí hay que utilizar antibióticos que sean contra gramnegativos, en especial contra anaerobios que constituyen la mayoría de la flora bacteriana del intestino y que son los importantes causantes de sepsis. El problema es que cultivar anaerobios es muy difícil porque se necesita tener ambientes microaerofílicos y esto no es una técnica común en los laboratorios de microbiología clínicos.

Diarrea y probióticos

Carlos Lifschitz

RESUMEN

El uso de probióticos para la prevención y tratamiento de varias enfermedades se ha difundido mucho en los últimos años. No todos los probióticos son iguales y existe bastante especificidad con respecto a cepa y beneficios. Si existe un área en que está bien demostrado el uso preventivo y terapéutico de los probióticos es el área de diarrea. Múltiples estudios han demostrado la eficacia en la diarrea causada por antibióticos, diarrea hospitalaria, diarrea del viajero y por *Clostridium difficile*. La única contraindicación clara para su uso es en pacientes con catéteres en venas centrales e inmunosuprimidos, por el riesgo de infección con el probiótico. Este trabajo presentará una revisión rápida de los probióticos en general y específicamente una discusión de los estudios que relacionan su uso en diarrea.

ABSTRACT

The use of probiotics for prevention and treatment of several diseases has become widespread in the past several years. However, not all probiotics available in the market are equally effective and, moreover, there is considerable specificity regarding strain and benefits. If there is one area in which preventive and therapeutic effects have been well demonstrated is that of diarrhea. Multiple studies have proven the efficacy in antibiotic associated diarrhea, hospital acquired diarrhea, traveler's diarrhea and diarrhea caused by Clostridium difficile. The only clear contraindications for the use of probiotics are the presence of indwelling central vein catheters and immunodeficiency, because of the risk of infection that these conditions have. This chapter presents a summary of the history of probiotics and a specific discussion on the available literature of the use of probiotics in diarrhea.

Introducción

El ser humano convivió durante miles de años con alto número de bacterias que contaminaban el agua, los alimentos, los utensilios de cocina, etc. Sin embargo, con la llegada del refrigerador, procesamiento industrial de los alimentos, alimentos estériles y el advenimiento de antibióticos, antisépticos, bactericidas, etc. esta situación cambió. Hasta hace poco, la desaparición de las bacterias de nuestras vidas se consideraba como un ideal por lograr. Los conocimientos de hoy sugieren abandonar ese concepto estricto dado que se

ha identificado un número de padecimientos que pueden ser consecuencia de la pérdida de contacto con bacterias.

Pasó mucho tiempo entre la realización de estudios científicos y comercialización masiva de bacterias para uso medicinal, preventivo o curativo y la observación original en 1910 de Metchnikoff que la salud y supervivencia de grupos humanos como los búlgaros, turcos y armenios, se asociaban en forma positiva con la ingestión de ciertas bacterias productoras de ácido láctico.¹ De ese pensamiento surge el concepto de “probiótico”. La definición de probiótico es la de microorganismos vivos que, cuando son ingeridos en cantidades suficientes, confieren beneficios a la salud del huésped.² Adquirido a través de la vía oral el probiótico solo actúa cuando transita a lo largo del intestino, al cual no coloniza. Es decir que suspendida la ingestión, la bacteria desaparece de la flora fecal en unos pocos días, por lo cual es necesario su consumo regular. Para que pueda ejercer beneficios, el probiótico debe estar vivo y ser consumido en cantidades suficientes. Los probióticos actúan a tres niveles: 1) la flora intestinal, restaurando o manteniendo su equilibrio, 2) la barrera intestinal, modificando el estrato mucoso y manteniendo la integridad de la barrera que filtra moléculas bacterianas y proteínas y 3) el sistema inmunológico, mejorando las defensas contra enfermedades infecciosas y controlando la respuesta a reacciones alérgicas.

Son varias las bacterias que tienen comprobada acción preventiva o terapéutica. Dichas bacterias han sido usadas en forma aislada o en combinación con otras como, por ejemplo, bifidobacterias, *Escherichia coli*, estreptococos, lactobacilos y *Saccharomyces*. Lamentablemente, existe también en el mercado una serie de productos cuya actividad no está científicamente demostrada. El probiótico ideal es aquel que permanece viable en el intestino y que se adhiere al epitelio intestinal y así puede proveer un efecto positivo para la salud.³

Historia

En algunos casos el descubrimiento de un probiótico fue resultado de una observación circunstancial; en otros, el resultado de una búsqueda en el laboratorio. El Profesor Alfred Nissle en 1917, durante la Primera Guerra Mundial, aisló un probiótico de la materia fecal de un soldado que, en contraste con sus camaradas, no desarrolló enterocolitis en la región de Dobrudsha en la península Balkan, que en la época estaba altamente contaminada con enteropatógenos. Nissle cultivó la cepa y la puso en cápsulas, cada una conteniendo el resultado de 1 a 3 caldos de agar. Hoy la cepa se conoce como *Escherichia coli* Nissle.

Parecida es la historia de *Saccharomyces boulardii*, que no es una bacteria. Cepas de *Saccharomyces cerevisiae* han sido usadas como levaduras a lo largo del tiempo. El microbiólogo francés Henri Boulard se encontraba en 1920 en Indochina durante una epidemia de cólera.⁴ Ahí observó que individuos que tomaban un cierto té a base de la piel de las frutas tropicales lichi y mangostin, no se enfermaban. Boulard pudo aislar una cepa especial de la levadura a la que llamó *Saccharomyces boulardii*.

Sin embargo, fue recién en 1954 que se utilizó por primera vez en la literatura el término de “probiótico” por Ferdinand Vergin.⁵ La raíz griega de la palabra (*pro*: para; *bios*: vida) fue usada por su creador para mostrar que los probióticos tienen un efecto beneficioso en la salud en el sentido amplio de la palabra. En 1964, Lilly & Stillwell publican los resultados de sus estudios demostrando que las bacterias probióticas secretaban sustancias capaces de estimular el crecimiento de otros microorganismos.⁶

El *Lactobacillus reuteri* fue identificado en 1980 y en 1988 se vio que producía un antibiótico.⁷ Más aún, un estudio que buscó identificar las 18 especies mayores de la flora intestinal en una variedad de animales, incluyendo *Lactobacillus acidophilus*, encontró que *L. reuteri* era la única bacteria que constituía un componente mayor de la especie *Lactobacillus* presente en el intestino de cada uno de los animales investigados.⁸ Está bien establecido que *L. reuteri* es una de las bacterias que ocurren naturalmente, que se encuentra mejor representado en las diferentes especies. *L. reuteri*, una de las pocas especies de *Lactobacillus* endógenas del tracto gastrointestinal humano, ha sido usada por muchos años como suplemento de la dieta en adultos y más recientemente se demostró que era seguro su uso a largo término en lactantes.⁹ El *L. rhamnosus* variedad GG (LGG) aislado del intestino humano sano, fue caracterizado por Gorbach en 1985 y se encuentra entre los probióticos más estudiados.¹⁰

Desarrollo de la flora intestinal

La flora intestinal del adulto consiste en unos 10^{14} microorganismos que representan una entidad ecológica compleja con diversas actividades metabólicas. Estos microorganismos exceden el número de casi 10^{13} células de nuestro organismo por un factor de 10. La primera exposición a bacterias se produce en el canal de parto y el bebé rápidamente comienza a desarrollar su flora bacteriana. Este proceso es diferente en bebés nacidos por operación cesárea.¹¹⁻¹³

Se postula que eso puede tener consecuencias posteriores en la salud, como es el desarrollo de enfermedades alérgicas.¹⁴⁻¹⁷

Hace ya más de 50 años se publicó un estudio llevado a cabo en 20 madres y sus hijos cuyo objetivo fue determinar en qué medida los niños derivaban su flora fecal inicial de sus madres.¹⁸ Los resultados de laboratorio mostraron que cinco de los niños exhibieron los mismos serotipos de *Escherichia coli* que se encontraron en sus madres y que 25% de los niños tenía la misma flora fecal que sus madres. Long y Swenson¹⁹ cultivaron muestras de material fecal de 196 recién nacidos sanos con menos de 10 días de vida con el propósito de caracterizar las bacterias intestinales. Ya a la semana de vida, en los bebés nacidos por vía vaginal y alimentados con fórmula se aislaba *Bacteroides fragilis* y otras bacterias anaerobias en cantidades semejantes a la de adultos. Las diferencias en edad gestacional, modo de parto y tipo de alimentación tuvieron gran influencia en la colonización por bacterias anaeróbicas y aeróbicas en la primera semana de vida. En un comentario editorial por Sherman,²⁰ el autor menciona que los avances en el conocimiento de la flora fecal se obtuvo utilizando técnicas moleculares para definir a los organismos residentes.²¹

Un estudio molecular detallado de la flora de un lactante se limita a un estudio que evaluó los microbios presentes en la materia fecal de 14 bebés sanos a los que se cultivó cada dos semanas durante el primer año de vida.²² Había considerable variación entre los bebés y marcados cambios a lo largo del tiempo.

Taxonomía

Los probióticos pueden ser levaduras o bacterias. Entre las levaduras se encuentra *S. boulardii*, difiere de los probióticos bacterianos en que tiene una estructura fisiológica diferente, de gran tamaño, no adquiere genes, es antibiótico-resistente y no es sensible a los antibióticos.²³

Mecanismos de acción

Los probióticos tienen varias funciones:

- 1) Promueven la función de la barrera intestinal estabilizando la microflora intestinal, normalizando la permeabilidad intestinal aumentada y disminuyendo la absorción de antígenos.
- 2) Como inmunomoduladores estimulando la respuesta inmunológica y promoviendo inmunotolerancia a antígenos alimentarios, estimulando la respuesta inmune a patógenos, disminuyendo la respuesta alérgica a ciertos antígenos.
- 3) Función antibacteriana. Exclusión competitiva de otras bacterias, estimulación de secreción de mucina intestinal que disminuye o bloquea la adhesión de bacterias al epitelio,²⁴ o mediante la producción de sustancias llamadas defensinas.²⁵ Asimismo, muchos probióticos al menos *in vitro* producen sustancias antibacterianas que van de pequeñas moléculas a péptidos antimicrobianos bioactivos (Figura 2-1).²⁶

Riesgos

El tema de riesgo en productos utilizados para promover la salud ha sido bien analizado.^{27,28} Existe un caso de una mujer diabética que desarrolló un absceso hepático del que se aisló *Lactobacillus* GG. La mujer tomaba una bebida que contenía el probiótico.

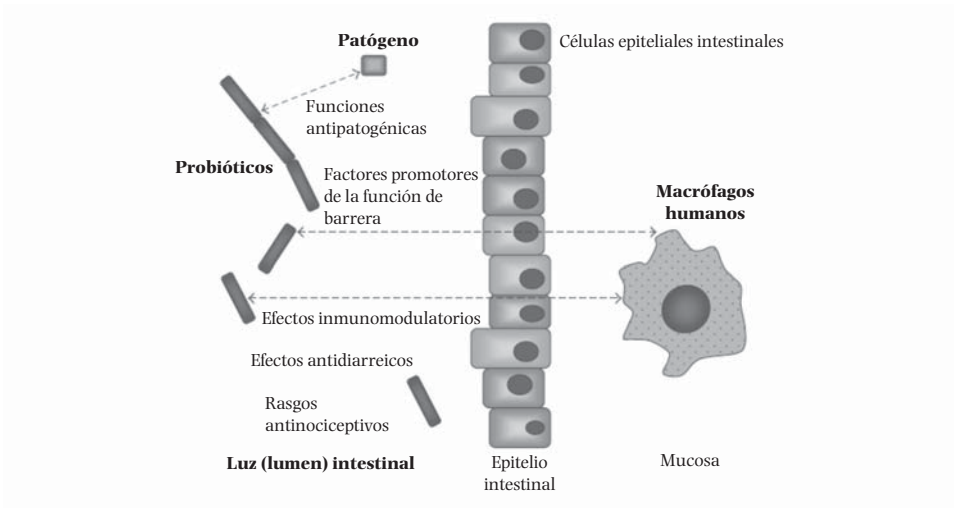


FIGURA 2-1. Interacción entre bacterias benéficas (izquierda), sus factores segregados, bacterias patógenas y la mucosa intestinal (derecha). Los efectos benéficos están marcados: función antipatogénica; factores que promueven la función de barrera; efectos inmunomodulatorios; efectos antidiarreicos; rasgos antinociceptivos; luz intestinal.

Referencia 26.

Hubo varios casos descritos de sepsis con el mismo probiótico en niños con intestino corto y catéteres venosos centrales.^{29,30} También se han descrito casos de sepsis con el uso de *S. boulardii*.^{31,32}

Diarrea asociada a antibióticos

Definición

La diarrea asociada a antibióticos es aquella asociada a la administración de antibióticos y para la que no se halla explicación alguna.³³ La incidencia de diarrea asociada a antibióticos varía entre 12/100 000 y 34/100 000,³⁴ dependiendo del tipo de antibiótico, edad, estado de salud del paciente, etiología, estado de la hospitalización y si se trata de un brote epidémico intrahospitalario o no. Lógicamente, es en brotes que ocurren en pacientes hospitalizados cuando se puede llegar a cifras de 26 a 60%. Sin embargo, también se ha descrito diarrea asociada a antibióticos en pacientes ambulatorios y en pacientes no hospitalizados. La incidencia más alta se encuentra en niños y adultos hospitalizados; en niños que están recibiendo antibióticos oscila entre 11 y 40%.^{35,36} El cuadro clínico varía entre leve a más complicado incluyendo colitis, megacolon y aun muerte.³⁷ Si bien el cuadro de diarrea puede comenzar mientras el paciente está aún recibiendo antibióticos, con frecuencia lo hace una vez que estos han sido descontinuados. El tratamiento consiste en descontinuar el antibiótico o cambiarlo a otro de menor espectro. Varios de los estudios que evalúan la eficacia de probióticos en diarrea asociada a antibióticos cuentan con número pequeño de pacientes y tienen fallas de diseño.

Probióticos en prevención de diarrea asociada a antibióticos

No todos los probióticos son igualmente efectivos. Por ejemplo, una combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus* no fue eficaz en prevenir diarrea en niños que recibían amoxicilina.³⁸ Además, no todos los estudios comprueban la eficacia de los probióticos, aun de aquellos con documentada eficacia. Por ejemplo, un estudio de la Clínica Mayo no logró demostrar diferencias entre *Lactobacillus* GG y placebo en la prevención de diarrea en 302 adultos hospitalizados que estaban recibiendo antibióticos.³⁹ Un estudio que usó una fórmula que contiene 10⁷ células viables de una mezcla de *Bifidobacterium lactis* y 10⁶ células viables de *Streptococcus thermophilus* mostró una reducción en diarrea asociada a antibióticos en niños.⁴⁰

Los probióticos más estudiados con acción en diarrea asociada a antibióticos son *S. boulardii* y *Lactobacillus* GG y los resultados fueron comparados en metaanálisis.⁴¹⁻⁴³

La efectividad del tratamiento es aproximadamente de 60%. El metaanálisis del año 2006 que incluyó únicamente estudios en población pediátrica, analizó 6 estudios que en total incluyeron 766 niños tratados con antibióticos.⁴³ Usando los datos conjuntamente de los 6 estudios, el riesgo de diarrea asociada a antibióticos se redujo de 28.5 a 11.9% y la conclusión fue de que por cada 7 pacientes con diarrea asociada a antibióticos, uno no la desarrollaba por el uso de los probióticos.

S. boulardii

Hay 10 estudios aleatorizados y controlados en adultos usando *S. boulardii* para prevención de diarrea asociada a antibióticos. Si bien hay gran variabilidad de dosis,

duración de tratamiento, tipos de pacientes y longitud de seguimiento, estos muestran 80% de éxito en la prevención de diarrea asociada a antibióticos. En niños el estudio más antiguo data del año 1999 y comparó *S. boulardii* con un “protector” intestinal llamado diosmectita.⁴⁴

El segundo estudio proviene de Turquía.⁴⁵ Este fue un estudio controlado, pero no doble ciego. *S. boulardii* en dosis de 250 mg/d fue comparado en 466 niños entre uno y cinco años de edad contra ningún tratamiento. Los que recibieron *S. boulardii* tuvieron una reducción en el riesgo de desarrollar diarrea durante el tratamiento con antibióticos (5.7 vs. 18.9%, respectivamente). El estudio más reciente data del año 2005 e incluyó 269 niños entre 6 y 14 años de edad que requirieron antibióticos ya fuera por otitis media y/o por infección respiratoria.⁴⁶ Uno de los grupos con 132 pacientes, además de antibióticos recibió 250 mg de *S. boulardii* mientras que el otro grupo recibió placebo, dos veces por día durante toda la duración del tratamiento. Terminaron el estudio 246 niños. Los pacientes que recibieron *S. boulardii* tuvieron menor prevalencia de diarrea (3.6%) que los que recibieron placebo (17.3%). Se incluyó la diarrea que ocurría durante o inmediatamente después de haber recibido los antibióticos. *S. boulardii* también redujo el riesgo de diarrea asociada a antibióticos (asociada a *C. difficile* o no) comparado con placebo. Un estudio metaanalítico que incluye cinco estudios aleatorios y controlados con *S. boulardii* concluye que este es moderadamente efectivo en prevenir diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos tratados con antibióticos.⁴⁷ Por cada 10 pacientes tratados, uno no desarrollará diarrea.

Lactobacillus GG

En un estudio en Finlandia 119 niños entre dos semanas de vida y 12.8 años de edad, con un promedio de 4.5 años que requirieron antibióticos para el tratamiento de una infección respiratoria aguda, fueron asignados en forma aleatoria para recibir placebo o 2 x 10¹⁰ unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus* GG en cápsulas administradas dos veces por día durante la duración del tratamiento antibiótico.⁴⁸ Ochenta por ciento reportó algún síntoma gastrointestinal durante las primeras dos semanas de tratamiento antibiótico. La incidencia de diarrea hasta dos semanas después de concluidos los antibióticos fue de 5% en el grupo que recibió *Lactobacillus* GG y 16% en el grupo que recibió placebo ($\chi^2 = 3.82$). El efecto del tratamiento con LGG con un

CUADRO 2-1. Estudios con *Lactobacillus* GG en prevención de diarrea asociada a antibióticos¹

Referencia	N	Duración de tratamiento	Prevención	
		Días	LGG	Placebo
30	119	7-10	95.1	84.5
34	240	3-30	97.5	92.5
35	38	10	33.3	30.4
37	188	10	92.5	73.7

¹ Adaptado Cuadro 2-1, referencia 46.

intervalo de confianza de 95% fue de -11% (-21%-0%). Sin embargo, la gravedad de la diarrea fue semejante en ambos grupos, con una frecuencia promedio de evacuaciones de cinco (límites: 3-6) y la duración promedio fue de cuatro días (límites: 2-8). Kale-Pradhan *et al.*⁴⁹ publicaron los resultados de un metaanálisis de estudios con LGG para prevenir diarrea asociada a antibióticos. Los autores identificaron 10 estudios aleatorios, ciegos, con placebo-control que incluyeron un total de 1862 pacientes pediátricos y adultos que recibieron LGG como único agente terapéutico (Cuadro 2-1). Seis de los estudios solo incluyeron pacientes de 18 años de edad o mayores y los otros 4, pacientes menores de 18 años (límites: 2 semanas -14 años).^{38,49-51} El puntaje de Jadad, que se utiliza para evaluar la calidad de estudios aleatorizados, varió entre dos y cinco (cinco es lo mejor).⁵² El probiótico fue administrado a lo largo de todo el tratamiento antibiótico (5-14 días) con un seguimiento entre dos días y tres meses. El riesgo combinado de desarrollar diarrea asociada a antibióticos fue significativamente menor con *Lactobacillus* comparado con placebo (RR 0.35, 95% intervalo de confianza 0.19-0.67). Sin embargo, en un análisis de subgrupo, el efecto fue significativo para adultos, pero no para pacientes pediátricos (RR 0.24, 95% IC 0.08-0.75 y RR 0.44, 95% IC 0.18-1.08, respectivamente).

Otros probióticos

Un estudio muy reciente en adultos midió la respuesta a diferentes dosis de dos probióticos, *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei* LBC80R, para prevenir diarrea asociada a antibióticos y a *Clostridium difficile*.⁵³ En este estudio unicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo-control con un límite de dosis, 255 adultos internados fueron asignados a uno de tres grupos: dos cápsulas de probióticos diarias (n = 86), una cápsula de probióticos por día (n = 85), o dos cápsulas de placebo (n = 84). Cada cápsula de probióticos contenía 50 billones de unidades formadoras de colonias. El tratamiento fue iniciado antes de las 36 horas de la ingestión inicial de antibióticos y se siguió hasta cinco días después de descontinuado el tratamiento antibiótico. Se siguió a los pacientes por un periodo adicional de 21 días. La incidencia de diarrea asociada a antibióticos fue menor en ambos grupos que recibieron los probióticos (15.5%, dos cápsulas vs. 28.2%, una cápsula) que en el grupo que recibió placebo (44.1%). En aquellos pacientes que desarrollaron diarrea la duración de la misma fue menor en el grupo tratado (2.8 vs. 4; 1 vs. 6.4 días).

Diarrea asociada a *C. difficile*

Se estima que se presentan unos 500 000 a 3 millones de casos anuales de diarrea causada por *Clostridium difficile*, lo que trae un altísimo costo para el tratamiento.⁵⁴ La infección por *Clostridium difficile* ocurre principalmente en pacientes que recibieron antibióticos en un centro de internación hospitalario. La afectación más grave es la colitis pseudomembranosa que puede traer compromiso del estado general. La emergencia de cepas resistentes al metronidazol complicó el tratamiento aún más. Entre 10 y 40% de los pacientes tratados por un brote inicial de *Clostridium difficile* va a experimentar recaída de la enfermedad con cepas aún más refractarias a tratamiento antibiótico. El comienzo de la enfermedad puede depender del tipo de antibiótico utilizado. Estudios en animales indican un comienzo rápido con clindamicina, amoxicilina y ampicilina, mientras que es más tardío con eritromicina, ciprofloxacina y claritromicina.⁵⁵

Un estudio aleatorio placebo-control en pacientes adultos con infección recurrente por *Clostridium difficile* tratados con *S. boulardii* más antibioticoterapia apropiada mostró una reducción de recurrencia a 34.6% comparado con 64.7% en el grupo que recibió placebo.⁵⁶

Surawicz *et al.*⁵⁷ demostraron beneficio usando *S. boulardii* en combinación con altas dosis de vancomicina para prevenir la recurrencia de *C. difficile*. Los estudios demuestran que en general, los pacientes que más se beneficiaron fueron aquellos con enfermedad más grave. Probióticos usados en los diferentes estudios son *S. boulardii*, *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*.⁵⁸ Una revisión de 2009 tuvo conclusiones semejantes a la publicación anterior e identificó dos estudios que intentaron determinar efectividad en prevención primaria, pero las muestras no fueron lo suficientemente numerosas para llegar a conclusiones.⁵⁹ En un estudio abierto en niños usando *Lactobacillus* GG también indicaría que este probiótico sería efectivo en prevenir recaídas en la infección por *C. difficile*.⁶⁰

Sin embargo, en niños aún no hay estudios controlados con una población más numerosa.

El estudio de Kotowska *et al.* mostró que el riesgo de desarrollar *C. difficile* secundariamente a tratamiento con antibióticos era menor en el grupo que recibió *S. boulardii*.⁴⁶

Diarrea aguda

La posibilidad de poder reducir la incidencia, duración y gravedad de la diarrea aguda en niños con la administración de probióticos es una propuesta interesante que ha sido estudiada en forma extensa.

Prevención

Existe una serie de estudios que demuestran los beneficios de los probióticos en la prevención de diarrea en centros hospitalarios; sin embargo, no todos los estudios coinciden en los resultados. Un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con *Lactobacillus* GG en 81 niños entre uno y 36 meses de edad, hospitalizados por motivo que no fue diarrea, mostró una reducción significativamente del riesgo de adquirir diarrea por rotavirus (2.2 vs. 6.7%).⁶¹ El estudio concluyó que de siete niños tratados, se evitaba diarrea en uno. Sin embargo, en una población mayor, usando el mismo probiótico, Mastretta *et al.*⁶² no lograron demostrar eficacia del mismo probiótico. Este estudio se hizo en una población de lactantes alimentados a pecho, a los que se agregó el probiótico. Dado que la leche humana de por sí contiene prebióticos y posiblemente probióticos, quizás no fuera posible ofrecer mayor protección aun a estos pacientes. Otro estudio aleatorizado usando una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* sí mostró reducción de riesgo de adquirir gastroenteritis por rotavirus en niños hospitalizados (7 vs. 31%).⁶³

Existe un estudio aleatorio controlado que proviene de Pakistán que incluyó 100 niños con diarrea aguda en los que después del alta algunos recibieron *S. boulardii* y experimentaron una incidencia de diarrea significativamente menor en los dos meses siguientes comparados con el grupo control.⁶⁴ Con respecto a un proyecto más ambicioso que es el de prevenir diarrea adquirida en la comunidad, los estudios sugieren un efecto protector moderado. Con el uso de *Lactobacillus* GG, se vieron efectos positivos en niños desnutridos en Perú pero ningún efecto en Finlandia.^{65, 66} Con *Lactobacillus reuteri*

o *B. lactis* Weizman *et al.*⁶⁷ demostraron una frecuencia menor y una duración más corta de diarrea en estancias infantiles en un grupo de 210 niños sanos. En general, la reducción de gastroenteritis fue entre 15 y 75%, dependiendo del estudio, el probiótico utilizado, el sitio del estudio, etc.

Tratamiento

Se han utilizado probióticos agregados a soluciones de hidratación oral, administrados separadamente desde el inicio o pocos días después de iniciado un episodio de diarrea aguda. Varios metaanálisis resumen los estudios existentes y todos muestran una reducción en la duración de la diarrea de aproximadamente un día (Cuadro 2-2).⁶⁸⁻⁷¹

Si bien el probiótico que más consistentemente demostró ser efectivo es el *Lactobacillus* GG,⁷¹ en los casos de diarrea más intensa no se han demostrado beneficios.⁷²⁻⁷⁴ El estudio multicéntrico europeo de Guandalini *et al.*⁷⁵ se efectuó en niños entre un mes y tres años de edad. Los pacientes recibieron solución de rehidratación oral con o sin *Lactobacillus* GG (al menos 10¹⁰ unidades formadoras de colonias/250 mL). Ciento cuarenta pacientes recibieron placebo y 147, probióticos. La duración de la diarrea fue significativamente más corta en el grupo que recibió probióticos (media $\pm$ desviación estándar) 71.9 $\pm$ 35.8 horas vs. 58.3 $\pm$ 27.6 horas, $P = 0.03$). Como hallazgo de interés, en aquellos niños que tenían diarrea por rotavirus, la diarrea duró significativamente menos en el grupo que recibió *Lactobacillus* GG (76.6 $\pm$ 41.6 horas vs. 56.2 $\pm$ 16.9 horas, $P < 0.008$). La diarrea duró más de siete días en 10.7% del grupo placebo y en 2.7% del grupo tratado ($P < 0.01$). En diarreas agudas bacterianas los probióticos no parecen tener efecto.⁷⁶ *L. reuteri* también demostró ser efectivo en el tratamiento de

CUADRO 2-2. Probióticos usados para el tratamiento de diarrea aguda

Levaduras y hongos

1. *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida pintolopesii*
2. *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*

Bacterias

Bacilos

1. *Bifidobacterium*: *bifidum*, *infantis*, *longum*, *thermophilum*, *animalia*
2. *Lactobacillus*: *acidophilus*, *sporogenes*, *plantarum*, *ramnosus*, *delbrueckii*, *reuteri*, *fermentum*, *lactus*, *cellobiosus*, *brevis*
3. *Propionibacterium*

Cocos

1. *Enterococcus*
2. *Enterococcus faecium*
3. *Leuconostoc*
4. *Pediococcus*
5. *Streptococcus*: *lactis*, *cremoris*, *salivarius*, *intermedius*

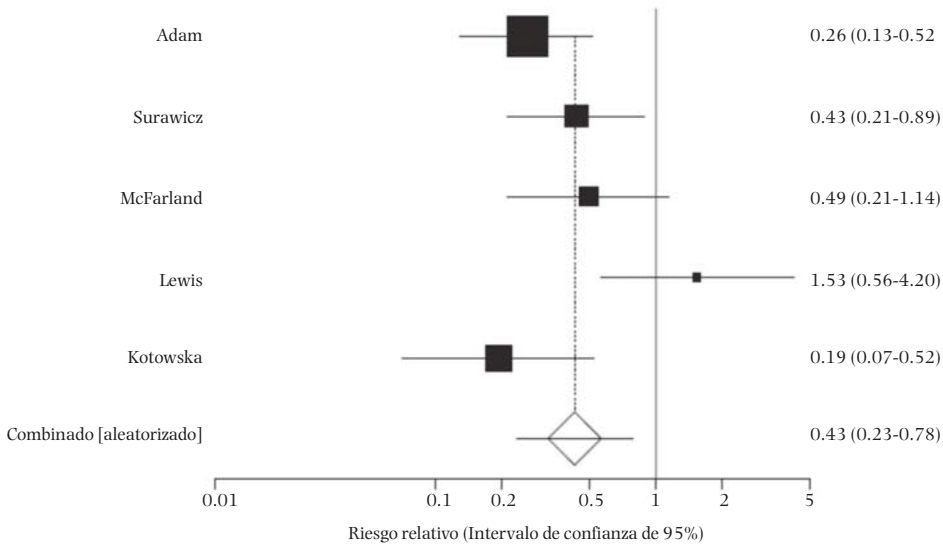


FIGURA 2-2. Plot del riesgo relativo de contraer diarrea asociada a antibióticos en pacientes tratados con *S. boulardii* vs. Placebo. Referencia 43, con permiso del editor.

diarrea por rotavirus en niños pequeños.^{77,78} Existe un estudio usando *Lactobacillus* LB en el tratamiento de diarrea.⁷⁹ La duración media de la diarrea fue de 16.6 horas en el grupo placebo, mientras que fue de 10 horas en el que recibió probióticos. El beneficio fue aún mayor en el subgrupo en que la diarrea había durado más de 24 horas antes de comenzar el tratamiento probiótico.

Se realizó un estudio metaanalítico con el fin de evaluar la efectividad de *S. boulardii* en diarrea aguda en el que se analizaron los datos de cinco estudios aleatorizados que incluyeron 619 niños.⁸⁰ Los datos combinados indican la efectividad de *S. boulardii* en reducir en forma significativa la duración de diarrea aguda, comparada con control (Figura 2-2). La reducción promedio de la duración de la

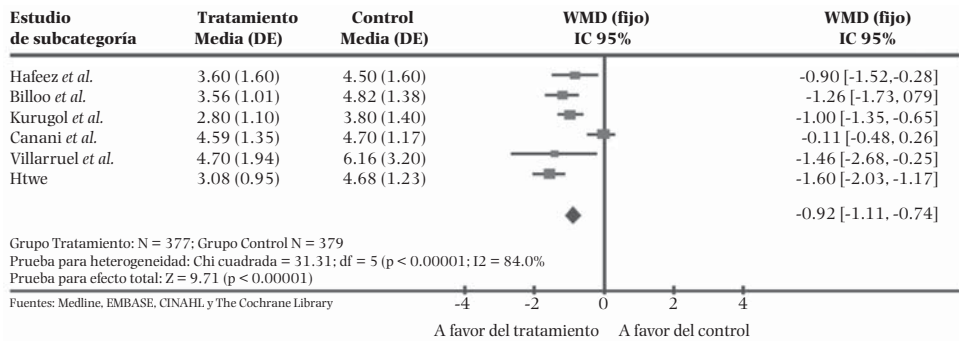


FIGURA 2-3.

diarrea con tratamiento fue de 1.1 días. *S. boulardii* redujo a diarrea en forma significativa en los días 3, 6, y 7. Más aún, *S. boulardii* redujo la posibilidad de que la diarrea durara más de siete días.

En un estudio multicéntrico se compararon cinco probióticos, uno contra otro, en niños de 3 a 36 meses de vida.⁸¹ Los niños fueron aleatorizados a recibir solución de hidratación oral únicamente o la misma con una de cinco preparaciones de probióticos entre los cuales estaba *S. boulardii*. Quinientos setenta y un niños recibieron tratamiento probiótico. No hubo diferencia en duración de la diarrea entre *S. boulardii* y el grupo control. Vandenplas *et al.*⁸² explican que entre las posibles causas de esto está que el estudio no fue ciego y se hizo en pacientes ambulatorios.⁸² En un estudio del 2008 hecho en Myanmar en el que se estudiaron 100 niños *S. boulardii* redujo la duración de la diarrea comparado con placebo (3.08 ± 0.95 vs. 4.68 ± 1.23 días, respectivamente).⁸³ El metaanálisis de los datos presentados con un total de 756 niños, *S. boulardii*, redujo la diarrea en unas 22 horas (Figura 2-3).

Uno de los estudios más recientes comparó en niños con diarrea causada por rotavirus, dos productos que se encuentran en el mercado, uno que contiene *S. boulardii* y el otro que combina *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y *B. longum*.⁸⁴ El tamaño de la muestra fue de 20 niños por grupo y 64 terminaron el protocolo. La mediana de la duración de diarrea en niños que recibieron el *S. boulardii* solamente, fue significativamente ($p = 0.04$) más corta (58 h) que en los controles (84.5 h). Asimismo, la duración de fiebre (18 vs. 67 horas) ($p = 0.004$) fue menor comparado con control y la de vómito comparado con la mezcla de probióticos (0 vs. 42.5 horas) ($p = 0.041$). El estudio de Rosenfeldt *et al.*⁸⁵ utilizó una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 y *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 versus placebo por cinco días. En los pacientes que recibieron los probióticos, hubo una reducción de la fase diarreica de 20%, pero no hubo diferencia significativa en la duración. Un dato importante es que al finalizar la intervención, solo 12% de los pacientes en el grupo que recibió probióticos mostraba antígeno al rotavirus en material fecal, mientras que 46% de los no tratados aún lo hacía ($P = 0.02$).

Puntos relevantes

Toda revisión del tema de probióticos y diarrea va a sufrir de dos problemas. Uno, es no poder incluir todas las publicaciones existentes dado que son muy numerosas; y dos, que al momento de la publicación, seguramente ya habrá aparecido en la literatura un número adicional de estudios.

Los probióticos tienen un papel demostrado en:

- La prevención y tratamiento de la diarrea por antibióticos.
- La prevención de recidiva de la diarrea por *C. difficile*.
- La prevención de diarrea en la población general.
- Pacientes hospitalizados y
- El tratamiento de la diarrea aguda.

La heterogeneidad de los estudios a veces no permite conclusiones definitivas para todas las indicaciones pero los siguientes, son los más estudiados y cumplen las funciones mencionadas:

- *S. boulardii*
- *Lactobacillus* GG
- *L. reuteri*

REFERENCIAS

1. Metchnikoff E. Etudes sur la flore intestinale Deuxieme memoire. Ann Inst Pasteur Paris. 1910;24:755Y70.
2. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001. Available ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/009/y6398e.pdf.
3. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr. 2006;83:1256-1264.
4. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol. 2010;16:2202-2222.
5. Vergin F. Anti- und Probiotika. Hippokrates. 1954;25:16-19.
6. Lilly DM, Stillwell RH- Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965;147:747-748.
7. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1854-1858.
8. Mitsuoka T. The human gastrointestinal tract. En: Wood BJB, ed. The lactic acid bacteria. v. 1. The lactic acid bacteria in health and disease. New York: Elsevier Applied Science, 1992. pp. 69-114.
9. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:489-492.
10. Gorbach SL. The discovery of *Lactobacillus* GG. Nutr Today. 1996;31:2-4.
11. Neut C, Bezirtzoglou E, Romond C, Beerens H, Delcroix M, Noel AM. Bacterial colonization of the large intestine in newborns delivered by cesarean section. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A. 1987;266:330-337.
12. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118:511-521.
13. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:19-25.
14. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grubl A, Reinhart D, Wichmann H, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. Arch Dis Child. 2004;89:993.
15. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19: 682-7.
16. Koplin J, Allen K, Gurrin L. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. Acta Paediatr. 2009;98:324-327.
17. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? Acta Paediatr. 2009;98:324-327.
18. Gareau FE, Mackel DC, Boring JR III, Payne FJ, Hammett FL. The acquisition of fecal flora by infants from their mothers during birth. J Pediatr 1959; 54: 313-318.
19. Long S, Swenson RM. Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. J Pediatr. 1977; 91: 298-300.
20. Sherman P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: The Acquisition of Fecal Flora by Infants From Their Mothers During Birth. J Pediatr. 2009;154: 400.

21. Medini D, Serruto D, Parkhill J, Relman DA, Donati C, Moxon R, et al. Microbiology in the post-genomic era. *Nature Rev Microbiol*. 2008;6:419-430.
22. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*. 2007;5:1556-1573.
23. Czerucha D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics-*Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:767-778.
24. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S60-S64.
25. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nature Immunology*. 2005;6:551-557.
26. Britton RA, Versalovic J. Probiotics and Gastrointestinal Infections. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2008, Article ID 290769, 10 pages, doi:10.1155/2008/290769
27. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:465S-470S.
28. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics—a review. *Int J Food Microbiol*. 1998;44:93-106.
29. Vanderhoof JA, Young R. Probiotics in the United States. *CID* 2008; 46:S67-72.
30. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:278-280.
31. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a non-immunocompromised host. *Intensive Care Med*. 2000;26:825.
32. Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1635-1637.
33. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2000;346:334-339.
34. McFarland LV. Antibiotic associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3:563-578.
35. Elstner CL, Lindsay AN, Book LS, Matsen JM. Lack of relationship of *Clostridium difficile* to antibiotic-associated diarrhea in children. *Pediatr Inf Dis*. 1983;2:364-366
36. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:22-26.
37. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:812-822.
38. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP*. 1990;24:382-384.
39. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:883-889.
40. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:385-389.
41. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1461-1467.
42. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt C.Jl. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;8:324:1361.

43. Szajewska H, Ruszczynski 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.
44. Benhamou PH, Berlier P, Danjou G. Antibiotic associated diarrhoea in children: a computer monitored double-blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent. *Med Chir Dig*. 1999;28:163-168.
45. Erdevi O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr*. 2004;50:234-236.
46. 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;21:583-590.
47. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:365-372.
48. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;104: e64.
49. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:119-126.
50. Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28:154-161.
51. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999;135:564-568.
52. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17:1-12.
53. Gao XW, Mubasher M, Fang CY. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:636-641.
54. Britton RA Versalovic J. Probiotics and Gastrointestinal Infections. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2008, Article ID 290769. Hindawi Publishing Corporation.
55. Elmer GW, Vega R, Mohutsky MA, McFarland LV. Variable time of onset of *C difficile* disease initiated by antibiotic treatment in hamsters. *Microb Ecol Health Dis*. 1999;11:163-168.
56. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271:1913-1918.
57. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment of recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1012-1017.
58. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ*. 2005;173:167-170.
59. Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:817-821.
60. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:224-226.
61. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001;138:361-365.

62. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, et al. Effect of *Lactobacillus* GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:527-531.
63. 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;15;344:1046-1049.
64. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Saeed Shekhani M, et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4557-4560.
65. 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.
66. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322:1327.
67. 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.
68. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002;109:678-684.
69. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2625-2634.
70. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 (suppl 2): S17-25.
71. Allen SJ, Okoko B, Martinez E. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003048.
72. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:112-115.
73. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sanchez M, Chea-Woo E, Sack RB. *Lactobacillus casei* strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial [ISRCTN67363048]. *BMC Pediatr.* 2004;4:18.
74. Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brüssow H, et al. *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics.* 2005;116: e221-228.
75. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:54-60.
76. Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, Salo E, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 1997;86:460-465.
77. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:399-404.
78. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1103-1107.
79. Salazar-Lindo E, Figueroa-Quintanilla D, Cacicano MI, Reto-Valiente V, Chauviere G, Colin P; Lacteol Study Group. Effectiveness and safety of Lactobacillus LB in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:571-576.
80. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:257-264.

81. Canani RB, Cirillo P, Terrin GA, 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;335:340-347.
82. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood *Eur J Pediatr*. 2009;168:253-265.
83. Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:214-216.
84. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:253-260.
85. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *J Pediatr*. 2004;145:612-616.

Preguntas, respuestas y comentarios

Participante no identificado:

Quiero preguntar al doctor si es que el efecto de las diferentes cepas de lactobacilos y de bacterias *Saccharomyces* guarda cierta individualidad o por el contrario, es un efecto general.

Dr. Carlos Lifschitz:

La respuesta es doble, por un lado a un estudio con las mismas cepas no todos demuestran los mismos resultados, yo le mostré por ejemplo un resultado negativo, que es el de Salazar Lindo, pero hay otros estudios que no demuestran efectos, pero la especificidad por cepa es sumamente importante, por ejemplo, el *Saccharomyces boulardii* es un probiótico que no es una bacteria, ustedes saben que es una levadura, que viene de la familia de *Saccharomyces cerevisiae* que es justamente el antígeno que uno mide en la enfermedad de Crohn, por qué y no se sabe muy bien, pero es uno de los antígenos que uno marca. Al principio se pensó que *Saccharomyces boulardii* era simplemente una variedad de *Saccharomyces cerevisiae*; sin embargo, estudios más modernos, y hay una revisión muy interesante en *Journal of Pediatric Gastroenterology* hace unos años con respecto a esto, muestran que las técnicas más modernas permiten separar el *cerevisiae* de *boulardii*, y si bien el *cerevisiae* es, por ejemplo, útil como probiótico en ciertos padecimientos como síndrome de intestino irritable, en diarrea, los pacientes con *cerevisiae* en un estudio anduvieron peor que los que recibieron placebo por lo cual existe efectivamente una especificidad muy alta en cuanto a cepa y probiótico, es decir, no es intercambiable.

Dr. Rafael Santiago (Venezuela):

Buenos días, doctor, en el concepto original que usted presentó de probióticos nos indicó que solo eran de origen humano y eso hubiese dejado por fuera la evidencia científica que existe hoy en día con *Saccharomyces boulardii*. Sin embargo, lo importante es conocer que *Saccharomyces boulardii* está aceptado como un probiótico, la evidencia lo da y la mayoría de la investigación científica hoy en día nos refiere que *Saccharomyces boulardii* es realmente útil, incluso el estudio del Dr. Brunser que usted nos menciona; sin embargo, en las publicaciones en lo que respecta a diarrea aguda con *Saccharomyces* hay controversia porque hay unos metaanálisis que lo colocan como evidencia 1a y hay otros un poco más recientes que lo colocan como 2b. En su revisión doctor, ¿nos pudiera dar una aclaración con respecto a esto 1a, 2b porque si bien las pautas iberoamericanas de diarrea aguda los están colocando como evidencia 1a en el tratamiento de diarrea aguda, parece que por publicaciones posteriores baja a 2b?

Dr. Carlos Lifschitz:

Bueno, la pregunta tiene dos partes, la primera es que efectivamente lo ideal del probiótico, y yo ni entré a discutir eso, es que sea una bacteria endógena y no una bacteria exógena, por ejemplo, el *reuteri* tiene la ventaja de ser mucho más bacteria endógena que el *Saccharomyces* que no lo es, por otro lado el hecho de que si la bacteria se adhiere o no se adhiere también tiene importancia para ver si el probiótico puede adquirir resistencia a los antibióticos y tener genes para transmitir esa resistencia, porque ese es otro de los problemas, es decir que la gente que ha trabajado con *reuteri*, por ejemplo, están muy contentos por el hecho de que es una bacteria que no es exógena para el organismo mientras que *Sacharomyces boulardii* sí lo es. Con respecto al valor, o sea la fuerza del estudio, se hacen esos estudios metaanalíticos, entonces, se ve cuánto valor tiene cada estudio, es decir, hay estudios que están muy bien hechos, que tienen un número apropiado de pacientes para tratar, hay un número que se ha medido en materia fecal, cuantifica la materia fecal, que el número de placebo y demás es importante y esos son los estudios a los que más valor se les da, esos son los estudios que tienen mayor peso, otros tienen menos. Cuando uno mira esto y hay cuatro estudios, es muy difícil decir, se va a la literatura de adultos donde uno tiene 10 estudios y es más fácil poder decir, bueno, estos tres son muy buenos y son de mayor peso, mientras que otros, no. Los estudios en Pediatría notablemente son en números pequeños, existe una gran variabilidad así es que yo no sé qué contestar, lo único que le puedo decir: sí tiene razón y todo esto todavía es un proceso en desarrollo, lo que es fascinante digamos es saber que hemos vuelto a las bacterias, es decir a lo que durante años se trató de eliminar; si uno ve los anuncios en televisión de jabones que son bactericidas, por otro lado estamos comprando bacterias. Entonces, el propósito de los organizadores de estos eventos es abrirnos la mente a pensar de forma diferente, aunque las conclusiones aún no son absolutas.

Dra. Vera Sdepanian:

Te felicito por tu charla, te quería preguntar, de la asociación de probióticos con enfermedades aún son muy pocos los estudios en niños; hay un estudio muy reciente, creo que publicado el año pasado en colitis ulcerativa, demostrando que el BCL3 fue útil con significancia estadística tanto para inducir la remisión como para mantenerla, entonces hay que hacer muchos otros estudios para ver la importancia, pero pregunto: en tu experiencia, sabiendo de las acciones de los diferentes probióticos, en especial *Saccharomyces boulardii*, LGG y el BCL3 ¿tú piensas que puede realmente ser útil para inducir o mantener la remisión en especial en colitis ulcerativa?

Dr. Carlos Lifschitz:

Bueno, es una pregunta que se escapa un poquito aunque los pacientes tienen diarrea, no sé, de todas maneras, lo que yo he revisado con

respecto a enfermedad inflamatoria es que los estudios en general son hechos en pacientes en remisión y para mantener remisión o pacientes que tenían otro tipo de tratamiento y entonces usaron probióticos como coadyuvantes. Los estudios con BCL3 hechos en Italia demuestran una utilidad en la prevención de *pouchitis*; el estudio efectuado en Chicago no demostró que tuviera ningún efecto; los estudios en enfermedades inflamatorias son todos en adultos y consisten fundamentalmente en *Lactobacillus* GG que no tiene un gran papel, pero *Saccharomyces* sí tendría y existen otros probióticos que podrían tener una función; yo creo que teniendo en cuenta que hay un papel bacteriano en la enfermedad y teniendo en cuenta que muchos médicos tratan las recaídas o incluso primera inducción a remisión con anti-bióticos, el probiótico puede llegar a tener un lugar.

Dr. Carlos Velasco (Colombia):

No voy a hablar de enterocolitis en recién nacidos, pero sí voy a hablar de diarrea en el lactante o niño mayor que como complicación hace enterocolitis. ¿Cuál es la experiencia de los probióticos en ese paciente?, no en el recién nacido y enterocolitis, que es otro cuento.

Dr. Carlos Lifschitz:

Bueno, yo no he visto nada al respecto, el paciente mayor no neonatal que desarrolla enterocolitis, es en general un niño malnutrido o con inmunosupresión. Yo no he visto ningún estudio, yo no digo que no haya, pero yo no he visto ningún estudio que se relacione con ese tipo de población, si hay uno de los estudios, del cual yo soy autor, colitis alérgica o sangre en materia fecal en un lactante en los primeros meses de vida atribuible a la proteína de la leche de vaca pero no, Carlos, no sé, no digo que no haya, pero yo no me he cruzado con ningún estudio en ese aspecto. Hay que tener en cuenta que los probióticos no están totalmente libres de riesgos, yo no hablé de los riesgos, si bien hay muchos estudios en prematuros, por ejemplo, en condiciones controladas, hay riesgos de contaminación de catéteres, de niños que tienen catéteres centrales; aún hay casos de Vandenplas que ha descrito en pacientes no inmunocomprometidos, así que no es fácil cuando uno habla de un paciente con enterocolitis en forma general no controlada, es un acercamiento terapéutico que todavía hay que investigarlo; el otro problema que tienen los probióticos es que están reconocidos oficialmente como suplementos nutricionales y no son reembolsados, entonces, uno le tiene que pedir a la familia que vaya a comprar esto de su propio bolsillo y no son baratos.

Dr. Oscar Brunser:

Yo quiero mencionar dos aspectos: uno, al que se refirió Carlos que es el origen humano o no humano de los probióticos. Hay gente que dice que si uno quiere una respuesta inmune más intensa debe usar un probiótico de origen no humano y *Saccharomyces boulardii* es de origen no humano; el otro es *Lactobacillus lantarum* 299B que se usa en gente

en tratamiento de diarrea, de manera que hay una discusión que no está zanjada en ese sentido. El otro aspecto al que me quiero referir es cómo funcionan los probióticos dentro del tubo digestivo y hay varios efectos que se conocen, uno es la estimulación del sistema inmune local que funciona, como dijo Carlos, como adyuvante; el otro son los efectos a distancia que son los efectos probablemente de tipo neurológico, como se observan en enfermedades respiratorias altas y después hay dos efectos más, que los encontré en la literatura el otro día y me llamaron mucho la atención, uno es el efecto sobre receptores opiáceos y cannabinoides y hay un estudio de hace tres años en que se demuestra que en animales de experimentación se produce un efecto sobre esos receptores y que tiene un efecto analgésico, pero esos receptores también tienen que ver con motilidad intestinal, de manera que eso puede ser un efecto sobre diarrea y el otro efecto, cuyo mecanismo no conozco, son dos estudios de Gaing que están publicados en *American Journal of Physiology* del año pasado donde se demuestra que *Lactobacillus reuteri*, produce un bloqueo de la conducción nerviosa a nivel de los cambios dorsales de la médula espinal y entonces eso tiene también un efecto analgésico, llamémoslo así, por eso se explicaría su efecto sobre el cólico infantil, de manera que ahí no hay un mecanismo fácil, una explicación fácil para ese fenómeno, hay una serie de mecanismos por los cuales actúan los probióticos que uno verdaderamente va a tener que seguir leyendo la literatura como si fuera el próximo capítulo. Gracias. Como por ejemplo, el *reuteri* se utiliza en el intestino irritable en el adulto con bastante éxito, lógicamente es un tema diferente, pero...

Dr. Norberto Sotelo (México):

En realidad ya se contestó la pregunta porque iba encaminada a los efectos en el cólico del infante, que es un problema para nosotros los pediatras no resuelto y últimamente se ha estado publicando acerca de los efectos en el cólico, precisamente.

Participante no identificado:

Carlos, un par de preguntas: ¿Los probióticos colonizan el intestino?, es decir, ¿expanden su población una vez que son digeridos o hay que estar dándolos continuamente? y la segunda pregunta es sobre dosis de probióticos, ya que debido al número enorme de bacterias en el intestino es básicamente una bacteria de probiótico por millón de bacterias colónicas, es una batalla que casi es imposible.

Dr. Carlos Lifschitz:

Con respecto a la primera pregunta, existe adhesión de algunos y no adhesión de otros, por ejemplo, los *Lactobacillus* tienen mayor adhesión mientras que *Saccharomyces* no tiene una verdadera adhesión. Con respecto al hecho de que colonizan, se prefiere que no colonicen, con lo cual la mayor parte de los estudios que se han hecho muestran que a los cuatro a cinco días de suspender la administración desapa-

rece el probiótico de la materia fecal, es decir del individuo, lo cual por un lado disminuye el riesgo de contaminación y por otro lado ponemos contentos a los productores de los probióticos porque si no, no tendrían que comprarlos más. Por otro lado, la dosis es sumamente importante, no puedo hablar de la dosis de todos los probióticos, ni las recuerdo, pero es sumamente importante; la que tengo más presente es la de *Saccharomyces boulardii*, por ejemplo, que en el niño se utilizan cápsulas de 250 mg, pero se ha usado hasta 3 g y como le mencionaba, en un estudio de pacientes con diarrea por VIH aparentemente requieren una dosis superior porque es un estudio que pasa muy rápido, pero en ese estudio se dieron dosis de 1, 2 y 3 g y solamente tuvieron respuesta positiva aquellos que recibieron 3 g.

Dra. Nora Riani (Colombia):

Muchas gracias profesor por su conferencia. Quisiera aterrizarlo a la práctica aprovechando su experiencia clínica, preguntando ¿a qué poblaciones pediátricas?, ¿en qué escenario, ambulatorio u hospitalario? y ¿con qué diagnóstico: diarrea asociada a antibióticos o diarrea intrahospitalaria infecciosa aguda, utiliza usted los probióticos?, ¿de qué manera y en qué dosis?, pero de pronto eso ya fue contestado por usted.

Dr. Carlos Lifschitz:

Esa es una pregunta muy difícil a pesar de que parece sencilla, pero es muy complicada, porque una cosa es lo que puede uno hacer a nivel individual, es decir, yo antes de venir para aquí ¿tomé probióticos?, si tomé; ¿me han hecho bien o no? pero yo me siento muy sanito. Ahora, a nivel hospitalario o individual es muy difícil saber cuándo uno dice que cuatro pacientes de cada 15 o 20 pueden desarrollar diarrea por antibióticos y ese es un paciente que está debilitado o que se está recuperando de una patología importante, ese puede ser un paciente en el que puede uno llegar a insistir en usar un probiótico. Definitivamente en un paciente con *Clostridium difficile* que ha tenido una recaída, ahí no hay duda que es la indicación más precisa, uno quisiera decir cuál paciente sí ha tenido una diarrea grave con *Clostridium difficile* y se lo trata en forma exitosa y recae; en ese paciente está bien demostrado que un agregado de un probiótico puede resultar en un estadio positivo.

Si ustedes dirigen una sala de un hospital en la que tienen paciente internados con diarrea y el presupuesto les alcanza, sería útil poder tratar esos pacientes, a mí se me ocurre que sería difícil en hospitales públicos ir a convencer a un director de hospital que les compren probióticos, por ahí está equivocado, pero si cuando uno trae el número de antibiótico o de días de hospitalización que puede ahorrar, no hay ninguna duda hoy, a pesar que todos los estudios, no todos, muestran positividad, hay utilidad. Si ustedes tienen un bebé con cólico y la mamá está a punto de lanzarlo por la ventana, yo probaría un probiótico y cerraría la ventana.

En un estudio de Italia que ha mostrado que efectivamente tiene una mejoría el infante con cólico, por lo cual, ahí seguiría un papel importante, es decir, hasta qué punto es el sueño separado del dolor, no sé, la verdad es que no conozco esa literatura, pero se explicaría como un efecto analgésico, en realidad la leche materna también tiene factores cannabinoides que producen relajación colónica y pueden inducir al sueño, que no están en fórmulas infantiles.

Dr. Mejía (Nicaragua):

Dr. Lifschitz, sabiendo que, por ejemplo, el *Saccharomyces boulardii* tiene un efecto de estimulación de la disacaridasa *in vitro* en pacientes que han tenido ayuno prolongado, en una realimentación ¿qué efecto ve usted y si lo utiliza en la alimentación de este tipo de pacientes con el uso de probióticos?

Dr. Carlos Lifschitz:

Bueno, tiene razón, efectivamente, hay estudios *in vitro* o en animales que estimulan la producción de disacaridasas. La caída de disacaridasas con el ayuno en general es transitoria y en el ser humano, rápidamente recuperable; en la rata, por ejemplo, la lactasa puede ser inducida, pero en el ser humano hay estudios, de Smith, de Francia, que demostró que después de ayunos prolongados la lactasa está de caída, al día o dos de realimentación se recupera. No le puedo contestar, yo no tengo ninguna experiencia. Sí le puedo contestar, por ejemplo, que estudios con el EGG han mostrado que los pacientes con diarreas más graves son los que más se benefician del probiótico, entonces, por ejemplo, el paciente que tiene rotavirus o diarrea grave tiene una mejor respuesta al probiótico que los pacientes que no tienen rotavirus o que tienen diarreas más leves, eso es una cosa interesante, si la estimulación de disacaridasas en el intestino, no sé Dr. Brunser, si hay alguna información *in vivo* en humanos de la inducción de disacaridasa por probióticos.

Pancreatitis en niños

Carlos Alberto Velasco-Benítez

RESUMEN

Se define clínicamente como un dolor abdominal de inicio súbito asociado a un incremento en la sangre y en la orina de las enzimas pancreáticas. La pancreatitis aguda (PA) en niños generalmente es causada por infecciones virales, trauma, o medicamentos. Es causada por la autodigestión del páncreas por sus propios productos de secreción. En general, los paraclínicos para el diagnóstico de PA son inespecíficos. Para documentar la pancreatitis, determinar su gravedad e identificar posibles complicaciones, se requiere de imágenes radiológicas. Es requerida analgesia, líquidos endovenosos, reposo pancreático y vigilancia de las posibles complicaciones. Es importante verificar el estado nutricional del niño en su primer ataque de PA. Hoy en día en la mayor parte de las instituciones de salud el uso de la NP es factible y seguro. La realimentación en niños con PA no siempre es fácil debido a que presentan alteración de su vaciamiento gástrico, íleo, diarrea, aspiración del contenido intestinal y síndrome compartimental. En PA, el manejo quirúrgico se limita a la debridación de la necrosis pancreática infectada y de la colecistectomía para prevenir la pancreatitis recurrente por cálculos. En niños no son útiles los criterios de Ranson; sin embargo, el *Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* desarrolló un puntaje que incluye siete factores de gravedad. Las complicaciones tempranas incluyen el colapso cardiovascular y la falla respiratoria, incluso la falla orgánica multisistémica y hasta la muerte.

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is clinically defined as a sudden onset of abdominal pain associated with an increase in the blood and urine of pancreatic enzymes. AP in children is usually caused by viral infections, trauma, or drugs. It is caused by autodigestion of the pancreas by its secretions. The lab tests for the diagnosis of AP are not specific. To document the pancreatitis, determine its severity and identify potential complications, radiological images are required. Is required analgesia, intravenous fluids, pancreatic rest, and monitoring of possible complications. It is important to check the nutritional status of children in their first attack of PA. Today in most health institutions using PN is feasible and safe. Feeding in children with AP is not always easy due to have abnormal gastric emptying, ileus, diarrhea, aspiration of intestinal contents and compartment syndrome. In AP, surgical management is limited to debridement of infected pancreatic necrosis and cholecystectomy to prevent recurrent gallstone pancreatitis. In children, Ranson criteria are not useful,

however, the Midwest Multicenter Pancreatic Study Group developed a score that included 7 factors of severity. Early complications include cardiovascular collapse and respiratory failure, including multisystem organ failure and death.

Introducción

Los diferentes tipos de pancreatitis pueden ser caracterizados dentro de cinco principales categorías de acuerdo con el tiempo de la enfermedad, los síntomas clínicos, la historia familiar y los hallazgos radiológicos (aguda, crónica, hereditaria, hemorrágica y necrótica).¹ La causa más frecuente de enfermedades del páncreas en el niño es la pancreatitis aguda (PA), motivo por el cual el presente escrito hará referencia a la PA en niños;² sin embargo, no hay que olvidar otras entidades que alteran el buen funcionamiento del páncreas como las enfermedades pancreáticas exocrinas (Cuadro 3-1).^{3,4}

La PA se define como un proceso inflamatorio del páncreas, en el cual clínicamente hay presencia de dolor abdominal y de espalda, acompañado de elevación de las enzimas pancreáticas.⁴ Park *et al.*⁵ en 271 casos de PA, con promedio de edad 13.1±5.6 años, informan un incremento de la PA en Pediatría en los últimos años. Debido a que este es un grupo heterogéneo, son pocos los estudios sobre nutrición en el niño con pancreatitis y por lo general, debido a que la mayoría de los casos de pancreatitis son leves o moderados, la evolución del paciente con PA es buena y el apoyo nutricio no es tan necesario; sin embargo, en pacientes desnutridos o con cuadros de mayor gravedad, tiene importancia el apoyo nutricio ofrecido, lo que hace necesarias la vía parenteral, enteral o mixta en su manejo.⁶

Definición

La PA se define clínicamente como un dolor abdominal de inicio súbito asociado a un incremento en la sangre y en la orina de las enzimas digestivas; se encuentra involucrada una activación prematura del tripsinógeno, además de una respuesta inmune importante b.⁷

Etiología

La PA en niños es generalmente causada por infecciones virales, trauma, o medicamentos, pero también puede estar relacionada con enfermedades sistémicas, incluyendo síndrome de Reye, síndrome hemolítico urémico, lupus eritematoso sistémico, o como complicación de una enfermedad metabólica (Cuadro 3-2).^{8,9} Werlin *et al.*,¹⁰ en 180 niños describen en orden de frecuencia como causa de PA a la enfermedad sistémica y al trauma en 14%, respectivamente, a los medicamentos y a las enfermedades

CUADRO 3-1. Enfermedades pancreáticas exocrinas en niños³

Hereditarias	Fibrosis quística, síndrome de Shwachman Diamond, síndrome de Médula-Páncreas Pearson, síndrome de Johanson Blizzard, agenesis pancreática, pancreatitis hereditaria, deficiencia enzimática aislada
Adquiridas	Desnutrición, pancreatitis calcificada tropical, pancreatitis crónica

CUADRO 3-2. Etiología de la pancreatitis aguda en niños⁹

Enfermedades sistémicas	Infecciosas	Bacterias (fiebre tifoidea, tuberculosis, leptospirosis, <i>Escherichia coli</i> productora de verocitotoxina, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), virus (sarampión, echovirus, varicela, hepatitis A, hepatitis B, citomegalovirus, coxsackie B, influenza A, influenza B, Epstein Barr, rubéola, adenovirus, VIH), parásitos (áscaris) ¹²
	Alteraciones inflamatorias y vasculíticas	Enfermedades vasculares del colágeno (artritis reumatoidea, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso, enfermedad de Behçer, púrpura de Henoch-Schonlein), síndrome hemolítico urémico, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa complicada con colangitis esclerosante). Choque. Sepsis
Mecánicas-estructurales	Trasplante Trauma	Cardíaco, cardiopulmonar, renal, médula ósea, hepático Abdomen, posoperatorio, (colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica) Perforación úlcero-duodenal
	Anomalías congénitas	Páncreas <i>divisum</i> , páncreas anular, quiste de colédoco, estenosis por enfermedad de Crohn duodenal, divertículos duodenales, síndrome de onda escondida proximal, unión pancreatobiliar anómala, duplicación quística gástrica, membrana duodenal, duplicación duodenal
Enfermedades metabólicas	Obstrucción	Cálculos, parásitos, tumores
	Hiperlipidemia Hipercalcemia primaria o secundaria Fibrosis quística ¹³⁻¹⁵ Desnutrición (realimentación) Enfermedad renal Hipotermia Diabetes mellitus (cetoacidosis) Acidemia orgánica Síndrome de Reye	
Medicamentos	Definidos	Clorotiazidas, furosemida, tetraciclina, sulfonamida, estrógenos, 6-mercaptopurina, L-asparaginasa, ¹⁶⁻¹⁸ ácido valproico
	Posibles	Corticoesteroides, agentes no esteroideos antiinflamatorios, metildopa, penformina, nitrofurantoina, azatioprina, metronidazol, ácido acetil-salicílico, pentamidina, setionato, trimetoxazole, 2-3 diodiosinocina, 5-aminosalicilato
	No terapéuticos	Alcohol etílico, alcohol metílico, heroína, anfetaminas, insecticidas organofosforados y carbamatos, sobredosis de acetaminofén, eritromicina y carbamazepina, hipercalcemia iatrogénica
Toxinas	Escorpión <i>Tityustrinitatis</i> <i>Leirusquinquestriatus</i>	
Idiopáticas		

del tracto biliar en 12%, respectivamente, y a las infecciones e idiopáticas en 8%, respectivamente. Rivero *et al.*¹¹ encuentran en niños quemados una baja incidencia de PA; sin embargo, se asocia con una mayor mortalidad en pacientes pediátricos con quemaduras graves, lo que implica una mayor vigilancia en la evaluación y manejo de la PA en niños quemados.

Fisiopatología

La pancreatitis es causada por la autodigestión del páncreas por sus propios productos de secreción, entre otros, enzimas exocrinas hormonales (gastrina, colecistoquinina, secretina y péptido intestinal vasoactivo) y neurales (vagales, adrenérgicos y dopaminérgicos), que son estimuladas por la presencia de nutrientes como aminoácidos, oligopéptidos, ácidos grasos de cadena larga y monoglicéridos, por dilatación gástrica y por estímulos olfatorios, visuales y de las papilas gustativas.¹²⁻²¹

Diagnóstico

Usualmente se presenta con dolor abdominal de inicio súbito con elevación de la amilasa y lipasa sanguínea en por lo menos tres veces su valor normal; dolor que puede estar irradiado al epigastrio, a los cuadrantes superior derecho e izquierdo y a la espalda, y que puede estar acompañado de náuseas y vómito.²² La presencia de ictericia o incremento en las aminotransferasas hace sospechar un compromiso de la vía biliar.⁷ Sánchez *et al.*,²³ en 36 niños con PA, encuentran que los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, el vómito y el íleo. En el caso de PA hemorrágica, es posible identificar al examen físico el signo de Cullen (equimosis periumbilical) y el signo de Grey-Turner (equimosis en los flancos); y en casos de PA postraumática una complicación posible entre los 8 a 10 días posteriores es la presencia de pseudoquistes, que se sospecha ante la presencia de una masa epigástrica y persistencia de la sintomatología (Cuadro 3-3).^{6,24}

CUADRO 3-3. Signos y síntomas de niños con pancreatitis aguda

Dolor abdominal	Náuseas
Vómito	Anorexia
Posición en “gatillo”	Defensa abdominal
Distensión abdominal	Disminución de los ruidos intestinales
Fiebre	Derrames pleurales
Ascitis	Ictericia
Choque	Colapso vascular
Edema pulmonar	Hipotensión
Taquicardia	Taquipnea
Hipoxemia	Oligoanuria
Dificultad respiratoria	Equimosis abdominal

CUADRO 3-4. Exámenes de laboratorio en niños con pancreatitis aguda

Biometría hemática	Glucemia
Pruebas de función hepática	Pruebas de función renal
Electrolitos séricos	Amilasa sérica
Isoamilasas	Lipasa sérica
Tripsina inmunorreactiva catiónica	Elastasa I pancreática
Fosfolipasa A ₂	Quimiotripsina fecal
Radiografía simple de abdomen (“asa centinela”)	

Park *et al.*,²⁵ al comparar el cuadro clínico y manejo de lactantes con niños mayores, encuentran que los lactantes con PA se presentan con menos síntomas clásicos y se manejan de una manera diferente que los niños mayores. Benifla *et al.*,²⁶ en 589 niños entre 9.2±2.4 años diagnosticaron PA en 81% por ecografía abdominal, en 63% por elevación de la amilasa sérica, los hallazgos radiográficos fueron de ayuda en 34%, y en 16% de los casos, el diagnóstico fue basado principalmente en la laparotomía.

Paraclínicos

En general, los estudios paraclínicos para el diagnóstico de PA son inespecíficos y no hay un paraclínico definitivo para su diagnóstico (Cuadro 3-4).²⁴ Hay que tener en cuenta que a pesar de que la amilasa sérica es uno de los paraclínicos más solicitados para el diagnóstico de PA, son diversas las causas que la pueden incrementar (Cuadro 3-5).⁶ Es posible, en este sentido, que la depuración de amilasa (amilasuria/amilasemia x creatinina/creatinuria) superior a 0.04 haga sospechar de PA en Pediatría.²⁴

Imagenología

Para documentar la pancreatitis, determinar su gravedad e identificar posibles complicaciones, se requiere de imágenes radiológicas como la ecografía abdominal y la tomografía axial computada.^{27,28} En caso de sospechar una pancreatitis recurrente inexplicable o una pancreatitis prolongada secundaria a un posible defecto estructural o daño de los conductos pancreáticos o por cálculos pancreáticos, está indicada la colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica.^{7,29}

CUADRO 3-5. Causas de elevación de la amilasa sérica⁶

Pancreáticas	Pancreatitis, tumores pancreáticos, obstrucción del conducto pancreático, obstrucción biliar, pseudoquiste, úlcera perforada, obstrucción intestinal, apendicitis aguda, infarto o isquemia mesentérica, colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica
Salivares	Infecciones, traumas, obstrucción del conducto salivar, cáncer de pulmón, tumores o quistes ováricos, tumores de próstata, cetoacidosis diabética, mixtas o desconocidas, fibrosis quística, insuficiencia renal, embarazo, trauma craneoencefálico, quemaduras, macro-amilasemia

Manejo médico

Se requiere analgesia, líquidos endovenosos, reposo pancreático (succión gástrica y descompresión del estómago mediante colocación de sonda nasogástrica o nasoyeyunal a drenaje)¹⁹ y monitorización de las posibles complicaciones (hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, trastornos ácido-básicos).²⁴ La buena hidratación del niño beneficiará su estabilidad cardíaca y previene la necrosis pancreática.⁷ Excepcionalmente y tan solo en casos graves como la necrosis pancreática, se requiere del uso de antibióticos.³⁰⁻³²

Manejo dietético

Es importante verificar el estado nutricional del niño en su primer ataque de PA, lo que permitirá la identificación de deficiencias nutrimentales específicas.³³ Igualmente es prudente la búsqueda de complicaciones como las hepáticas (ictericia obstructiva) e infecciosas (sepsis), que hacen que el niño presente hipermetabolismo o pérdidas exageradas de nitrógeno, que requieren de un incremento en las necesidades de nutrimentos; unido a ello, como parte del manejo integral del niño con PA se incluye el “nada por boca” o “reposo intestinal”, es necesario realimentar pronto a estos niños, para evitar la atrofia intestinal y la alteración en la función de barrera intestinal facilitadora de la translocación bacteriana y así no comprometer mucho más su estado nutricional.³⁴ La reinstauración de la vía enteral del niño dependerá de la gravedad con que se presente la PA y por lo general, entre el quinto y séptimo día, es posible que el niño ya se encuentre tolerando adecuadamente su vía oral, por lo que durante este lapso, e igualmente conociendo su estado nutricional de base y los padecimientos asociados, la primera opción a tomar en el apoyo nutricional del niño con PA, es la administración de nutrición parenteral (NP), cuya permanencia dependerá de la evolución del niño y de su tolerancia por vía enteral.³⁵

Nutrición parenteral (NP)

Hoy en día en la mayor parte de las instituciones de salud el uso de la NP es factible y seguro. La NP no estimula la secreción pancreática en los humanos, como tampoco presenta efectos adversos en la función pancreática; la ventaja de la NP, es que independiente de la función intestinal, es posible administrar la cantidad requerida de nutrimentos por esta vía; la administración de NP requiere de la inserción de una línea endovenosa, lo que teóricamente podría ser de riesgo para la presencia de una infección de catéter, que podría potencialmente provocar una infección secundaria de la necrosis pancreática.³⁶ La presencia de hiperlipidemia y de disfunción hepática en el niño con PA, podría ser una contraindicación relativa del uso de NP, *versus* el inicio de una NP ciclada o mixta, cuya administración evitaría la esteatosis hepática secundaria a la ausencia de hidratos de carbono endovenosos.³⁷

Nutrición enteral (NE)

La realimentación en niños con PA no siempre es fácil debido a que presentan alteración de su vaciamiento gástrico, íleo, diarrea, aspiración del contenido intestinal y síndrome compartimental, entre otros. Cuando se ha decidido la instauración de

una sonda de alimentación nasoyeyunal o por yeyunostomía, en muchas ocasiones su colocación no es sencilla y son frecuentes sus desplazamientos. Unido a todo esto, es posible que el concepto del “ayuno prolongado” en el niño con PA haga que se difiera y retarde su pronta instauración.³⁸ Hay suficiente evidencia acumulativa de que la nutrición enteral (NE), así sea en pequeñas cantidades, previene la atrofia mucosa intestinal, mejora la función de barrera intestinal, y así previene el riesgo de infección secundaria de la necrosis pancreática; así mismo, al instaurar la NE se disminuye el uso de la NP, lo que disminuye el riesgo de bacteriemia sistémica debida a la colonización e infección del catéter. Aún es controversial el tiempo óptimo y la cantidad para el inicio de la NE, se sugiere que el inicio temprano de la NE se haga en las primeras 48 horas de admisión hospitalaria. Hay una tendencia hacia menores resultados adversos después del inicio de la NE comparado con la NP.⁷

Nuestra recomendación es iniciar volúmenes a 1 mL/kg/hora (25 mL/kg/día) a infusión continua y por sonda de alimentación, inicialmente a concentración de 0.75 (75%), luego al 0.5 (50%), posteriormente al 0.25 (25%) y finalmente a concentración normal (1:1) para luego a partir del quinto día hacer incrementos diarios de volumen a 1 mL/kg/hora (25 mL/kg/día) hasta alcanzar a partir de la segunda semana de NE, más de 150 Kcal/kg/día con una fórmula infantil especial elemental (aminoácidos libres) preferiblemente o semielemental (hidrolizados de proteínas, polímeros de glucosa, triglicéridos de cadena media 40:60), que mínimo proporcione 1 onza = 20 kilocalorías (1 mL = 0.67 Kcal) (Cuadro3-6). Es necesario que se acompañe esta NE, al menos

CUADRO 3-6. Recomendaciones de la Nutrición Enteral en el niño con pancreatitis aguda (Sección Nutrición. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia)

Día	Concentración		volumen		Kcal/mL
	mL/kg/hora		mL/kg/día	(1 mL=0.67 Kcal)	
1	0.25	25%	1	24	2
2	0.50	50%	1	24	4
3	0.25	75%	1	24	8
4	1:1	100%	1	24	16
5	1:1		2	48	32
6	1:1		3	72	48
7	1:1		4	96	64
8	1:1		5	120	80
9	1:1		6	144	96
10	1:1		7	168	112
11	1:1		8	192	128
12	1:1		9	216	144
13	1:1		10	240	167

durante los primeros siete días con NP, que según tolerancia, se debe ir retirando luego de la primera semana de reiniciada la NE.

A partir de la segunda semana y según tolerancia y evolución, se podrá retirar la sonda de alimentación y se probará la alimentación por boca (succión/masticación). El desplazamiento de la sonda de alimentación nasoyeyunal con guía puede hacerse radiológica y/o endoscópicamente. Dentro de las complicaciones de la sonda de alimentación nasoyeyunal se encuentra su mala ubicación, los desplazamientos y los taponamientos, que se pueden solucionar con instilación por jeringa de solución salina o agua tibia y en caso necesario, la ubicación de una sonda de alimentación yeyunal, transgástrica (triple lumen), puede solucionar estas complicaciones.⁷ Son preferibles los aminoácidos de cadena ramificada.⁵ En cuanto al tipo de nutrimentos requeridos, recientemente han sido sugeridos por tener efectos benéficos en el humano críticamente enfermo, la glutamina, la arginina y las fórmulas que benefician la inmunidad enriquecidas con sustratos específicos: la glutamina es considerada como un aminoácido esencial condicional; es el aminoácido libre más abundante en el cuerpo humano; es importante a nivel intestinal, en el sistema inmune y en la homeostasis del nitrógeno y ácido-básica; previene la atrofia mucosa intestinal y mejora la función de barrera intestinal; la arginina tiene efectos inmunotróficos en la regeneración mucosa intestinal.⁷

Manejo quirúrgico

En pancreatitis aguda, el manejo quirúrgico se limita a la debridación de la necrosis pancreática infectada y de la colecistectomía para prevenir la pancreatitis recurrente por cálculos.³⁹ Se prefiere antes de abordar un niño quirúrgicamente, a menos de caso extremo y necesario, un periodo de al menos dos semanas, para permitir la demarcación del área necrótica y para disminuir la pérdida de tejido vital por la resección quirúrgica.⁷

Pronóstico

En niños no son útiles los criterios de Ranson;⁴⁰ sin embargo, el *Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* desarrolló un puntaje que incluye siete factores de gravedad, que da un punto por cada criterio, a saber: la edad menor a los siete años, el peso menor a los 23 kilogramos, un conteo de leucocitos mayor a $18\,500/\text{mm}^3$, una deshidrogenasa láctica mayor a 2000 U/L, calcio sérico a las 48 horas del ingreso $<8.3\text{ mg/dL}$ retención de líquidos en las primeras 48 horas superior a 75 mL/kg, y un aumento en las primeras 48 horas del nitrógeno ureico en sangre mayor a 5 mg/dL. Puntajes entre 5 y 7 tienen una mortalidad cercana a 10%.⁴¹

Complicaciones

Las complicaciones tempranas incluyen el colapso cardiovascular y la falla respiratoria, incluso la falla orgánica multisistémica y hasta la muerte (Cuadro 3-7).^{7,42-44}

Puntos relevantes

- La pancreatitis aguda en niños es causada por infecciones virales, trauma, o medicamentos.

CUADRO 3-7. Complicaciones de los niños con pancreatitis aguda

Choque	Edema
Derrame pleural	Necrosis grasa
Falla renal aguda	Coagulopatía
Necrosis pancreática	Pseudoquiste pancreático
Ruptura o estrechez del conducto pancreático	Bacteriemia
Sepsis	Falla orgánica multisistémica
Hemorragia	Estado hipermetabólico
Hiperglucemia	Absceso
Pérdidas vasculares	Peritonitis

- En la pancreatitis aguda ocurre autodigestión del páncreas por sus propias enzimas.
- El diagnóstico se establece con el cuadro clínico, la elevación de enzimas pancreáticas en el suero y estudios de imagen.
- En el tratamiento se emplean analgesia, líquidos endovenosos, reposo pancreático y monitorización de las posibles complicaciones.
- La nutrición parenteral y enteral son alternativa de soporte nutricio para favorecer el reposo pancreático.
- El puntaje del *Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* permite evaluar siete factores de gravedad.

REFERENCIAS

1. Pietzak MM. Acute and chronic pancreatitis. Guandalini S, editor. Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition. London: Taylor and Francis, 2004: pp. 303-318.
2. Werlin SL. Pancreatitis. En: Wyllie R, Hyams JS, editors. Gastroenterología pediátrica. Segunda edición. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999: pp. 757-771.
3. Gaskin K, Allen J. Exocrine pancreatic disease including cystic fibrosis. En: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics. Fourth edition. Shelton: Peoples's Medical Publishing House, 2009: pp. 579-588.
4. Nydegger A, Couper RTL, Oliver MR. Childhood pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2006;2:499-509.
5. Park A, Latif SU, Shah AU, Tian J, Werlin S, Hsiao A, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:316-322.
6. Dejong CHC, Greeve JWM, Soeters PB. Acute pancreatitis. En: Rolandelli RH, editor. Enteral and tuber feeding. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders Inc., 2005. pp. 436-444.
7. Huang J, Walker WA. Acute and chronic pancreatitis. En: Huang J, Walker WA, editors. Review of Pediatric Gastrointestinal Disease and Nutrition. Hamilton: BC Decker Inc, 2005. pp. 262-264.
8. Gaskin KJ. Diseases of the pancreas. En: Lifschitz CH. Pediatric gastroenterology and nutrition in clinical practice. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. pp. 777-798.
9. Velasco CA, Cortés EP. La pancreatitis. En: Calva R, editor. Gastroenterología pediátrica y nutrición. México: McGraw Hill, 2004. pp. 575-581.

10. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:591-595.
11. Rivero HG, Lee JO, Herndon DN, Mecott GA, Kulp GA, Kraft R, et al. The role of acute pancreatitis in pediatric burn patients. *Burns.* 2011;37:82-85.
12. Hussain AH, Saima BD, Wani MY. Management of hepatobiliary and pancreatic ascariasis in children of an endemic area. *Pediatr Surg Int.* 2006 22:164-168.
13. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics.* 2005;115:e463-e469.
14. Corrales K. Cystic fibrosis. En: Hendricks K, Duggan CH, Walker W, editors. *Manual of pediatric nutrition.* Third edition. Hamilton: BC Decker, 2000. pp. 314-331.
15. Hazle L. Cystic fibrosis. In: Jackson P, Vessey J, Schapiro N, eds. *Primary care of the child with a chronic condition.* Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010. pp. 405-426.
16. Flores-Calderon J, Exiga-Gonzalez E, Moran-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:790-793.
17. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:812-815.
18. Crawford MW, Pehora C, Lopez AV. Drug-induced acute pancreatitis in children receiving chemotherapy for acute leukemia: does propofol increase the risk? *Anesth Analg.* 2009;109:379-381.
19. Mora RJF. Pancreatitis. En: Mora RJF, editor. *Soporte nutricional especial. Tercera edición.* Bogotá: Editorial médica panamericana, 2002. pp. 330-335.
20. Hruban R, Wilenta R. The pancreas. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran. Pathologic basic of disease.* Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007. pp. 941-946.
21. Lowe ME. Pancreatic function and dysfunction. En: Walker A, Goulet O, Kelnman R, Sherman P, Shneider B, Sanderson I, editors. *Pediatric gastrointestinal disease.* Fourth edition. Hamilton: BC Decker, 2004. pp. 104-111.
22. Verma R, Wong T. Pancreatitis. En: Liacouras C, Piccoli D, editors. *Pediatric gastroenterology. The requisites in pediatrics.* Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008. pp. 322-328.
23. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, Sanchez-Corona J, Villa-Gomez A, Macias-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Pædiatr.* 2007;96:534-537.
24. Guerrero R. Pancreatitis y otras enfermedades del páncreas. En: Rojas C, Guerrero R, editores. *Nutrición clínica y gastroenterología pediátrica.* Bogotá: Editorial médica panamericana, 1999. pp. 474-481.
25. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, Bultron G, Orabi AI, Bhandari V, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:167-170.
26. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:169-172.
27. Werlin SL. Pancreatitis. En: McMillan J, editor. *Oski's Pediatrics. Principles and practice.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 2010-2012.
28. Bruyn R. The liver, spleen and pancreas. En: Bruyn R, editor. *Pediatric ultrasound. How, why, and when.* London: Elsevier Churchill, 2005. pp. 175-179.
29. Parker B, Blickman J. Accessory organs of digestion. En: Blickman J, Parker B, Barnes P, editors. *Pediatric radiology.* Third edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009. pp. 112-114.
30. Werlin S. Pancreatic diseases. En: Burg F, Ingelfinger J, Polin RA, Gershon A, editors. *Current pediatric therapy.* Eighth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. p. 356-360.

31. Kuhls TL. Pancreatitis. En: Feigin R, CharyJ, Demmler G, Kaplan S, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. Sixth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: pp. 705-713
32. Madrazo A. Tratamiento de la pancreatitis. *Rev Gastro hnup*. 2008;10:18-20.
33. Whitcomb D, Lowe M. Pancreatitis. En: Walker A, Goulet O, Kleinman R, Sherman P, Shneider B, editors. Pediatric gastrointestinal disease. Fourth edition. Hamilton: BC Decker, 2004. pp. 1584-1597.
34. Xanthakos SA, Kocoshis SA. Pancreatic disorders. En: Osborn LM, Dewitt TQ, First LR, Zanel JA. Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. pp. 954-956.
35. Yokois NU. Pancreatitis. En: Perkin R, Swift j, Newton D. Pediatric hospital medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003. pp. 360-362.
36. Werlin SL. Treatment of pancreatic insufficiency. En: Keligman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editors. Nelson textbook of pediatrics. Eighth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. pp. 1653-1655.
37. Davies Y, Berauist WE. Pancreatites. En: Targa C, Carvalho E, Rodrigues L, eds. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria. Rio de Janeiro; Medsi, 2003. pp. 306-313.
38. Ling Y. Pancreatites agudas. En: Rodrigues L, editor. Urgências clínicas e Cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas. Rio de Janeiro: Medsi, 2004. pp. 923-932.
39. Malek M, Gittes G. Lesions of the pancreas. En: Halcomb G, Murphy P, editors. Ashcraft's pediatric surgery. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. pp. 610-615.
40. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1974;61:443-451.
41. DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MRA, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1726-1731.
42. Dworkin P. Pancreatitis. En: Dworkin P, editor. National medical series for independent study pediatrics. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000. pp. 376-378.
43. Vargas J. Pancreatitis. En: Velasco CA, editor. Enfermedades digestivas en niños. 2a edición. Cali: Programa Editorial Universidad del Valle, 2006. pp. 455-465.
44. Velasco CA, Guerrero R. Pancreatitis. En: ACOGAHNP, editores. Tópicos en Gastroenterología Infantil. Bogotá: Nestlé Nutrition Institute, 1998. pp. 107-117.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Wilson Daza:

Muchas gracias, Carlos, por toda la globalización del problema, indudablemente que aunque digan que se ha aumentado el diagnóstico todavía queda un subdiagnóstico, quizá en nuestras poblaciones todavía vemos niños que llegan a urgencias con dolor abdominal, vómito y nos tildamos en pro de una posible gastroenteritis, y al niño nunca le da gastroenteritis y quizá es pancreatitis por diferentes causas que no se diagnostican. Abrimos la discusión.

Dra. Marbelia Martínez (Venezuela):

¿A todos los pacientes con pancreatitis usted les comienza de entrada con NPT?, y otra pregunta: ¿cuál es su casuística con respecto al pseudoquiste pancreático?

Dr. Carlos Velasco:

Sí, hay un estudio retrospectivo nuestro de hace unos 10 años, más o menos, en el cual hay alrededor de 15 pacientes con pancreatitis, tres de ellos hicieron pseudoquiste pancreático como complicación y la respuesta de la primera pregunta: no a todos les damos nutrición parenteral, depende del estado, lo que sucede es una vez hecho el diagnóstico, probablemente allí sí empezamos a ver la posibilidad de administrar la nutrición parenteral.

Dra. Alejandra Wilches (Colombia):

Dr. Velasco, ¿cuál es su experiencia con respecto a la prevención de pancreatitis aguda recurrente en aquellos niños que presentan alguna alteración anatómica, por ejemplo, el páncreas *divisum*? ¿Cómo o qué experiencia tiene usted con respecto a prevenir la agudización de la pancreatitis en esos pacientes?

Dr. Carlos Velasco:

Además de hacer el diagnóstico Alejandra, no sabría qué, pero ¿tú que recomiendas?

Dra. Alejandra Wilches (Colombia):

Es que precisamente tengo un paciente que se ha hospitalizado múltiples veces y no tengo nada que ofrecerle, entonces quería saber qué experiencia tenía.

Dr. Carlos Velasco:

Además de hacer el diagnóstico pensaría que no habría nada preventivo en el momento.

Dr. Milton (Nicaragua):

No sé qué experiencia tendrá en el manejo de necrosis aséptica y necrosis séptica, el uso de procalcitonina que pueda dar, y dos: si ustedes en algún momento utilizan criterios tomográficos de Baltazar que son de mucha importancia en adultos, que por lo menos a nosotros nos ha ayudado para ver el grado de gravedad y del grado de acción que hay a nivel pancreático.

Dr. Carlos Velasco:

Con relación a la primera, no tengo ninguna experiencia. Con relación a la segunda, en cuanto a la evolución, obviamente habrá que individualizar, digámoslo así, pero uno va a estar relatando la experiencia de que si se toma consecutivamente algún tipo de tomografía imagenológica, ayuda mucho a estar replaneando la realimentación de estos chicos.

Dr. Jesús Nares (México):

Para la realimentación del paciente con pancreatitis debemos generalmente tomar en cuenta si es una pancreatitis edematosa contra hemorrágica, porque definitivamente la evolución es muy diferente, que hayan cedido los síntomas de dolor abdominal, el íleo que presenta y la normalización de las enzimas pancreáticas. La pregunta va dirigida a: ¿cuál es su experiencia en cuanto a la realimentación en pacientes con pancreatitis hemorrágica?

Dr. Carlos Velasco:

Lo que inicialmente comentaba y que va de la mano con lo que está comentando Milton de cómo es que nosotros vamos a evaluar al paciente en su plan de realimentación, básicamente si es diagnóstico clínico, paraclínico y radiológico y muy probablemente la misma evolución debe ser clínica, paraclínica y radiológica. En cuanto a los paraclínicos desde el punto de vista sanguíneo, ya les comentaba que la posibilidad de la amilasa como tal se incrementa con muchos estímulos, de hecho el mismo paso de la sonda nasogástrica pudiera estar aumentado, de ahí que en nuestro caso la depuración de creatinina sea un dato importante. En relación con la segunda pregunta, no tengo ningún tipo de experiencia.

Dr. Alfredo Larrosa:

Quisiera comentar una experiencia reciente en la reunión de NASPGHAN en Nueva Orleans. Llevamos un ensayo clínico con 17 niños estudiados en 2009 en el cual se manejó nutrición enteral nasoyeyunal 72 horas, alcanzamos 130% de su ingestión diaria recomendada sin ningún problema. Más de la mitad de ellos tenía pancreatitis hemorrágica. La evolución fue muy buena en el sentido de que no hubo complicaciones, no hubo recaídas, ni dolor, amilasemia y la diferencia fue que en los niños con pancreatitis edematosa se manejó una semana de nutrición enteral y con pancreatitis hemorrágica un periodo de dos semanas. Este es un esquema alternativo a la alimen-

tación parenteral con muy buenos resultados en la que los niños después de tres o cuatro días estaban incluso sin venoclisis y sus fármacos se manejaban a través de sus sondas.

Dr. Carlos Velasco:

Sí, yo tuve la oportunidad de escuchar ese trabajo en New Orleans y la pregunta que te iba a hacer al respecto: ¿para ello se requiere obviamente una vigilancia súper estricta, de médicos, nutriólogos, qué sé yo, para la evolución específica y exacta de la utilización de la nutrición enteral?

Dr. Alfredo Larrosa:

El cuidado es mucho menos intensivo que para el manejo de la alimentación parenteral.

Dr. Fabián Vasconez (Ecuador):

Sí, en primer lugar quisiera contestar una de las preguntas que quedó con respecto al manejo de niños con pancreatitis recurrente secundaria a páncreas *divisum*, muchos de estos niños pueden beneficiarse probablemente de la papilotomía considerando que es el conducto de menor diámetro que está produciendo el problema, también se ha observado que en estos niños evolutivamente se resuelve y mantenemos una conducta expectante, también hay que tomar en cuenta esa posibilidad. Yo vi una de tus diapositivas Carlos, en el sentido que aquellos pacientes que requieren tratamiento de tipo quirúrgico deberían considerar que el mismo hecho de entrar a un acto quirúrgico estas pancreatitis se agravan más, por lo tanto, se debería considerar la posibilidad de hacer al mismo tiempo yeyunostomía, porque se beneficiarían de la nutrición enteral y evitaríamos la alimentación parenteral, por lo tanto, yo creo deberíamos poder contar con esto.

Dr. Carlos Velasco:

Entonces, ahí está la respuesta de lo que deberías hacer, Alejandra, con tu paciente y con relación al segundo tema, utilizar en los pacientes críticos de una vez la vía aprovechando el mismo acto quirúrgico para la colocación de la sonda.

Dr. Gerardo Zaragoza (México):

Desafortunadamente para nosotros, como es un hospital de concentración, no nos toca ver muchos pacientes con problemas traumáticos sino que más bien la casuística que tenemos está asociada con agentes de quimioterapia; sin embargo, nos ha tocado ver unos casos así muy especiales en los cuales nosotros vemos al paciente clínicamente en muy buenas condiciones y las imágenes tanto por tomografía o por ultrasonido se ven muy aparatosas, no sé si es nada más algo que está sucediendo en mi hospital o si se está presentando y quisiéramos saber en su experiencia si ustedes han tenido casos muy por el estilo, porque en esos pacientes incluso los niveles de las enzimas pancreáticas de amilasa bajan rápidamente y en hasta 72 horas ya hemos logrado tenerlos comiendo.

Dr. Carlos Velasco:

Básicamente, lo que estábamos diciendo, depende de la institución u hospital de tercer nivel donde se atienden cada vez más chicos con enfermedades oncológicas y la utilización de quimioterapia es importante, en estos pacientes básicamente lo que sabemos depende del tipo de quimioterapia que están recibiendo y del tipo de dosificación, digámoslo así, además estamos muy atentos a saber que haya ese tipo de complicación como tal dentro de la quimioterapia en pacientes oncológicos, pero el manejo y la perspectiva sigue siendo la misma, el reposo, la rehidratación, además parte de las complicaciones como tal en ellos.

Dr. Tomás Mason (México):

Me llama la atención el caso que menciona de las picaduras de alacrán, yo vivo en el estado de Guanajuato y tenemos el índice más alto de picaduras de alacrán en México, ¿cuál es la asociación de estas picaduras que mencionaban ustedes? Yo tuve un caso, no pude comentar ni documentar, porque es un paciente adolescente, después de una fiesta, que venía con toda la sintomatología de una picadura de alacrán, porque no todas las picaduras de alacrán necesitan la aplicación del suero o del alacrán mismo. Entonces si estos pacientes que ustedes mencionan fueron teniendo sintomatología y se aplicó el suero de alacrán y desarrolló pancreatitis o nada más fue una picadura que se asoció con la sintomatología. La otra pregunta es: ¿qué experiencia tienen ustedes con pancreatitis de tipo autoinmune?

Dr. Carlos Velasco:

Ahí sí les pido para la primera pregunta la colaboración de los venezolanos que son los que tienen más experiencia con picadura de alacrán y pancreatitis.

Participante no identificado:

Tenemos una casuística también alta, doctor, nosotros en Caracas, que es el sitio donde yo laboro, estamos rodeados de zonas montañosas y generalmente acuden a nuestros centros hospitalarios muchos pacientes con emponzoñamiento de escorpión, pero el tratamiento que hacemos depende de la gravedad del caso, generalmente utilizamos el esquema que nombró el doctor antes, que es ayuno, usamos el ayuno durante una semana si es edematosa y cuando es más complicado lo dejamos más tiempo y la mayoría de los pacientes mejora con este ayuno prolongado y empezar paulatinamente con su alimentación, su nutrición, y sus medidas de mantenimiento general.

Dr. Daniel Villalobos (Venezuela):

En el estado de Lara, que es donde yo laboro, también hay mucha cantidad de emponzoñamiento escorpiónico y el manejo va a depender mucho del tipo de escorpión y del tiempo que haya pasado desde la última picadura hasta el momento que lo hace por la can-

tividad de toxina en su ponzoña, entonces no todos los pacientes que tienen esta experiencia van a desarrollar toda la característica o toda la clínica, ¿por qué?, porque va a depender de cuánto veneno tiene introducido y una vez que comienzan a tener inclusive trastorno electrocardiográfico, entonces utilizamos el antiescorpiónico y mejora mucho la parte de la pancreatitis. Ha mejorado con el ayuno, con el tratamiento antiescorpiónico y vamos haciendo el seguimiento con lipasa, porque realmente nosotros allá sí podemos hacer lipasa, con frecuencia se nos hace fácil y hemos tenido un buen desarrollo de lo que es la supervivencia del paciente una vez que se le ha dado el apoyo con los medicamentos antiescorpiónicos más el ayuno prolongado.

Dr. Sasquia Carrión (Ecuador):

¿A todos los pacientes con pancreatitis le inician la alimentación a las 48 horas, ven que cede el dolor, que amilasa disminuya y lipasa también? ¿La alimentación enteral la inician por sonda –eso no me quedó claro, si era por sonda o por boca– y qué tipo de fórmula usan ustedes?

Dr. Carlos Velasco:

Fíjate que, en general, habría dos grupos de pacientes con pancreatitis: el que cede, que es leve a moderado, digámoslo así, y en el que rápidamente se pueda empezar la nutrición enteral y que no vamos a tener que colocar una sonda y no vamos a tener que estar con el goteo o la dilución o el volumen y estar al pendiente de concentración y qué se yo, digamos que es primer paso, ver si está leve o moderado o grave como tal. En el grave es probablemente que tenemos la recomendación para ir despacio y mirar la evolución de su caso y la segunda pregunta era... Ya creo que me la contestó, porque si es severo y va a tener la sonda la alimentación es más fraccionada.

Dr. Armando Madrazo:

Carlos, y esta es pregunta para todo el auditorio, no se trata de que contestes pero, una pregunta: en hechos anecdóticos no protocolizados ante una experiencia muy grande que tenemos en el hospital con pancreatitis aguda en niños, hemos visto que a algunos les va muy bien con dieta elemental por vía oral sin tener que aplicar las sondas al yeyuno, no sé si te tocó verlo cuando pasaste con nosotros, y responde bien un grupo de ellos, no todos, no hemos analizado las cosas, pero ¿qué opinas y qué opina la gente acerca de eso?, evitar la sonda que es muy molesta, el dolor se lo podemos quitar rápido y la sonda ahí está.

Dr. Carlos Velasco:

Como parte igualmente del tratamiento es la descompresión gástrica, más bien sería como aprovechando el momento en que se decida la utilización de nutrición enteral y eso es cierto, y de hecho si en el tiem-

po que hice la rotación con usted es la época en que históricamente se hizo reporte de los pacientes que tenían pancreatitis y la evolución que tenían en el Instituto Mexicano en esa época vs. la experiencia que se tenía en el Hospital Infantil de México, que era básicamente con Vivonex recuerdo yo que en ese instante se hacía un trabajo de investigación en relación con dieta elemental y dieta no elemental.

Participante no identificado:

Es muy importante doctor, el uso de la tomografía como dinámica para ver el grado de lesión, porque si uno mira que es una cuestión leve puedes darlo, ahora el uso de Vivonex por vía oral nosotros no tenemos Vivonex en Nicaragua, además el sabor es feo, lo que hacemos nosotros es miramos en la tomografía y hay una lesión, (es una constatación para el doctor que preguntó), muy seria, aunque el paciente esté muy estable, nosotros ponemos una sonda nasoyeyunal y le damos alimentación, muchas veces usamos dieta elemental, pero otras veces usamos una fórmula modular y le va bien al paciente, todo es que sea transyeyunal, es lo más importante.

Dr. Roberto Cervantes (México):

Decía Carlos que para la mayor parte de los que estamos acostumbrados a hospitales de tercer nivel y que vemos con frecuencia pancreatitis aguda, la mayoría de las veces en los niños son edematosas, la mayor parte se resuelve sin ningún problema, a veces sin sonda y nosotros raramente utilizamos dietas elementales y semielementales, eso era en relación con esta pregunta. La otra es lo que decía Tomás Mason, hemos visto muchas pancreatitis recurrentes en niños con estrechez de conductos, nuestra pregunta actual en nuestros protocolos de hospital es: ¿cuántas pancreatitis autoinmunes no estamos reconociendo? Y eso es por las estrecheces. Por eso nosotros en la actualidad estamos haciendo anticuerpos antianhidrasa carbónica tipo 2, que es un estudio que se está utilizando para pancreatitis autoinmune; creemos que debe de haber autoinmunidad en pancreatitis y desgraciadamente no lo estamos diagnosticando, sobre todo en las pancreatitis recurrentes.

Dr. Carlos Velasco:

Te devuelvo la pregunta, en este caso, ¿cuántos pacientes han tenido ustedes al momento en el estudio que llevaron sobre pancreatitis?

Dr. Roberto Cervantes (México):

Estamos iniciando el estudio, porque tenemos mucha pancreatitis residual, pero no tenemos resultados.

Dr. Ricardo Orozco (Colombia):

Más que una pregunta, un pequeño aporte, sobre todo con la pancreatitis recurrente y haciendo también un poco de énfasis en la pregunta de la Dra. Alejandra Welches. Hace poco a mí me remitieron dos pacientes con

pancreatitis recurrente, uno tenía alrededor de seis pancreatitis y otro tenía ocho; estaban haciendo en promedio de dos a tres pancreatitis por año. Me puse a investigar en la literatura y encontré que estos pacientes en el cromosoma 7 tienen cierta deficiencia de antioxidantes y mostraban casuística con vitamina C y vitamina E, entonces, les recomendaba 250 a 500 mg diario de vitamina C mínimo de dos a tres meses y de 200 a 400 U de vitamina E, en esos dos pacientes con los que tengo alrededor de unos ocho meses y el que hizo quistes a la quinta pancreatitis y el que lleva ocho no han vuelto a tener recurrencia de pancreatitis, se les descartaron las diferentes causas y hasta ahora la combinación de vitamina C y E como antioxidantes me están sirviendo, gracias.

Dr. Julio Leguísamo (Ecuador):

Evidentemente, los accidentes de tránsito son la causa subfrecuente de politrauma en niños, en el caso de un niño politraumatizado, ¿usted pensaría en la posibilidad de una pancreatitis aguda y qué examen de imagen solicitaría rutinariamente o de forma urgente?

Dr. Carlos Velasco:

Sí creo que en todo paciente politraumatizado dentro de los diagnósticos debe de estar el de abdomen postrauma, entre ellos está el de pancreatitis y sería exactamente igual a tomografía o resonancia dentro de todo el esquema o tamizaje que se le hace al paciente politraumatizado.

Dr. Ricardo Ben (Argentina):

Quisiera saber la etiología más frecuente que tienen en su hospital, si han tenido óbito después de una pancreatitis aguda, y yo creo que después de una pancreatitis habría de descartar mutaciones genéticas de FQP como una de las causas.

Dr. Carlos Velasco:

Nuestro servicio es un hospital universitario de tercer nivel, básicamente parte de las interconsultas son posquimioterapia, una de ellas básicamente. El otro servicio importante dentro de nuestro hospital es cirugía pediátrica, pero a nosotros casi no nos interconsultan como clínicos, sino son los cirujanos pediatras los que manejan a los pacientes con pancreatitis aguda, pero digamos, esas serían como las dos entidades en principio en nuestro hospital.

Dr. Ricardo Ben (Argentina):

En nuestra experiencia en el hospital son las litiasicas, las traumáticas y las enfermedades oncohematológicas, la pregunta: ¿han tenido algún óbito por pancreatitis aguda?

Dr. Carlos Velasco:

No. Me estaba acordando de un CPC, de una correlación clínico-patológica de un paciente que hubo en el hospital, básicamente dentro de los diagnósticos que tenía, estaba el diagnóstico histopatológico de

una pancreatitis aguda secundaria al uso de quimioterapia, pero era un paciente oncológico.

Dra. Gloria Ríos (Chile):

Un comentario en cuanto a la pancreatitis recurrente. En nuestro medio una de las causas es la microlitiasis y en los niños que ya tienen un segundo episodio de pancreatitis hacemos habitualmente estudios de líquido duodenal buscando la microlitiasis y la otra manera de buscar la pancreatitis autoinmune es con la endosonografía que nos da el aspecto de un conducto muy aguzado, eso nos hace sospechar una pancreatitis autoinmune; en la medida que uno va buscando la causa, además los estudios genéticos van encontrando estos tres tipos de etiología de pancreatitis recurrente. Muy interesante su comentario, Dr. Roberto, en ese orden de ideas, ¿ustedes están haciendo la endosonografía para estos pacientes?

Dr. Roberto Cervantes (México):

No, nosotros en todos los pacientes con pancreatitis recurrente tenemos colangiopancreaticorresonancia, por eso no tenemos evidencia de litiasis, pero si tengo estrechez, lo único que no sabemos es, si es secundaria a un proceso autoinmune o es secundaria al primer evento que tuvo el paciente, por eso yo creo que los eventos autoinmunes están muy de moda en la actualidad y desgraciadamente no lo estamos estudiando.

Dra. Carmen Alicia Sánchez (México):

Nada más un comentario, tratando de hablar un poquito de lo que son las pancreatitis recurrentes y hablando de las mutaciones no nada más está el gen de la fibrosis quística que se ha encontrado asociado a pancreatitis, tanto aguda como recurrente, sino también hay otros dos genes que son SPINK 1 y PRSS1 que están asociados a la activación del tripsinógeno y ya hay varias publicaciones donde se ha visto una asociación significativa con pancreatitis de la que no podemos encontrar la causa o muchas veces se encuentra una mutación, pero aparte otros factores etiológicos y también hay estudios muy bonitos, uno que publicaron hace poco en los que las pancreatitis asociadas a mutaciones generalmente en la niñez, nada más vemos manifestaciones recurrentes, pero es hasta la etapa adulta donde ya inclusive hay datos de pancreatitis crónica, entonces, sí tomar en cuenta, que si bien sabemos que no es un estudio que tenemos a la mano, sean reacciones en cadena de polimerasa, pero sí es algo que se tiene que tomar en cuenta como factores etiológicos asociados a pancreatitis recurrente idiopática.

Dr. Carlos Velasco:

Hay que mencionar lo de la fibrosis quística, sí me gustaría escuchar a Wilson con la experiencia que ustedes tienen en la clínica de fibrosis quística del páncreas y pancreatitis recurrente y de las complicaciones en Bogotá.

Dr. Wilson Daza:

Sí, nosotros hemos visto casos de pancreatitis aguda en niños con fibrosis quística y especialmente niños que son suficientes pancreáticos y que presentan pancreatitis; las edades han oscilado, pero generalmente antes de los ocho años no hemos tenido un niño con pancreatitis y curiosamente los niños con suficiencia pancreática generalmente son niños a quienes se les hace el diagnóstico un poco más tardíamente en la segunda década o incluso en la etapa de adultez; entonces, sí hemos visto estos niños con pancreatitis y hacen pancreatitis recurrente. Tenemos un joven ya de 19 años de edad con su tercera pancreatitis y han sido muy graves y después quedan con algún grado de insuficiencia pancreática y hay que darles enzimas pancreáticas.

Profesor Rubén Quirós (Nebraska):

Hemos hablado de pancreatitis recurrente pero yo quería ver el papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; yo sé que no muchos la hacemos, no sé qué comentarios tienen.

Dr. Carlos Velasco:

Les devuelvo la pregunta a los venezolanos que tienen una muy buena experiencia en Caracas en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, nosotros no tenemos ninguna.

Dra. Elena Pestana:

En el General del Oeste, que es el hospital donde más experiencia tenemos en un determinado momento en este procedimiento, los pacientes con pancreatitis recurrente o crónica, eran pacientes que tenían uniones biliopancreáticas anómalas, entonces, estos pacientes eran quizá los que se beneficiaban en hacer esfinterostomía del esfínter pancreático, eran los que realmente se beneficiaban; es útil quizá descartando esta malformación que está relacionada con unión biliopancreática anómala, tenemos un grupo de 74 pacientes a los que se les hizo, que teníamos unión biliopancreática anómala y evolucionaron de forma satisfactoria por haber hecho la esfinterotomía.

Dr. Fabián Vasconez (Ecuador):

Me gustaría también que tome en consideración que lo que estamos viendo en mi servicio son las colagenopatías, entre ellas el lupus eritematoso que llegan a nuestro servicio con pancreatitis y que después de investigarle nos hemos encontrado con la sorpresa de que ha sido el debut de una colagenopatía, entonces, también hay que considerar ese aspecto.

Early nutrition, our genes and epigenetic factors are important for long-term health

*Ferdinand Haschke
Elisabeth Haschke-Becher*

ABSTRACT

Nutrition during the fetal period and the first months is crucial for short term health, growth, and cognitive development. Fetal nutrition is suboptimal in many developing countries and is associated with higher prevalence of low-birth-weight. Fortunately, exclusive breastfeeding during the first 6 months and continuation of breastfeeding during the weaning period has been the best practice to contribute to short term health. During the last decade, more and more information has become available from epidemiological studies that early infant nutrition can also be crucial for long-term health. Animal experiments and human epidemiological studies indicate that by epigenetic modifications early nutrition can have an effect on long term health.

Fetal Nutrition. In South Asia, 25% of the infants are born with low birth-weight. Poor postnatal growth is associated with lower IQ in childhood. On the other hand, rapid weight gain after birth (“catch-up growth”) can be the first indicator for development of obesity and Type2 diabetes later in life. It is of interest that low vitamin B12 supply during pregnancy – in particular in the vegetarian segment of the population – is associated with higher prevalence of gestational diabetes and higher BMI and body fat mass at 6 years of age. Because of the recent work in the fields of genetics and epigenetics, more is known now about folate intake and metabolism during early pregnancy and neural tube defects.

Infant Nutrition. An increasing amount of literature indicates that lower protein intake with breast milk than with infant formula results in slower weight gain during the first 2 years of life and can contribute to obesity prevention during adolescence. Only recently the European Union allowed the use of low-protein formulas, where the quality of protein is substantially superior to traditional casein-based formulas. CODEX will hopefully follow soon. It has been calculated that breastfeeding or the use of low-protein formulas reduces the risk of adolescent obesity by 13%. This is important for the long-term health both of the individual and the population. ω -3 fatty acids (DHA) which are found in breast milk are important for brain and eye function. During the last years DHA has been added to

some infant formulas. Low-birth-weight infants can benefit from DHA supplements. However, so far the results on long-term outcome of DHA supplementation in cohorts of term infants are confusing. In the whole child population, two recent meta-analyses indicate that there is no effect on long-term neuro-development. However, subgroups of children seem to benefit. Recently, it has been shown that gene polymorphisms were associated with higher IQ at school age if DHA had been provided during early infant nutrition.

Conclusion. Intensive research is needed to understand the interactions between early nutrition and the function of our genes. Epigenetic factors can modify the function of our genes (“metabolic programming”) during the whole life period. This is an exciting new field in pediatric nutrition, which will provide more insights how the phenotype is interlinked with the genotype.

RESUMEN

La nutrición durante el periodo fetal y en los primeros meses de la vida es crucial para la salud, crecimiento y desarrollo cognitivo a corto plazo. La nutrición fetal es subóptima en muchos países en desarrollo y se asocia con alta prevalencia de bajo peso al nacer. Afortunadamente, la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses y su continuación en el periodo de destete ha sido la mejor práctica para contribuir a la salud a corto plazo.

Durante la última década ha habido cada vez más información disponible derivada de estudios epidemiológicos en el sentido de que la nutrición infantil en etapas tempranas también puede ser crucial para la salud a largo plazo. Experimentos en animales y estudios epidemiológicos en humanos indican que debido a modificaciones epigenéticas la nutrición temprana puede tener un efecto sobre la salud a largo plazo.

Nutrición fetal. *En Asia del Sur, 25% de los lactantes nace con bajo peso. El pobre crecimiento posnatal se asocia con niveles bajos de IQ en la infancia. Por otro lado, la ganancia de peso rápida después del nacimiento (“catch-up growth”) puede ser el primer indicador para el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida. Es de interés que el aporte deficiente de vitamina B12 durante el embarazo –en particular en la población vegetariana– se asocia con alta prevalencia de diabetes gestacional así como mayor IMC y grasa corporal a los 6 años de edad. Gracias al trabajo reciente en los campos de la genética y la epigenética, sabemos más acerca de la ingesta de folato y su relación con el metabolismo durante la etapa temprana del embarazo y la presencia de defectos del tubo neural.*

Nutrición del lactante. *Una cantidad creciente de literatura indica que la ingesta más baja de proteína con la leche materna que con fórmulas infantiles da como resultado una ganancia de peso más lenta durante los primeros dos años de la vida y puede contribuir a la prevención de la obesidad durante la adolescencia. Apenas en fechas recientes la Unión Europea permitió el uso de fórmulas con bajo contenido de proteínas, en las que la calidad de la proteína es sustancialmente superior a las fórmulas tradicionales basadas en caseína. Es de esperarse que pronto se siga el CODEX. Se ha calculado que la lactancia materna o el uso de fórmulas con bajo contenido de proteínas reducen en 13% el riesgo de obesidad en adolescentes. Esto es importante para la salud a largo plazo tanto del individuo como de la población. Los ácidos grasos omega 3 (DHA) que contiene la leche materna son importantes para la función del cerebro y de la vista. Durante los últimos años los DHA se han agregado a algunas fórmulas infantiles.*

Los lactantes con bajo peso al nacer pueden beneficiarse con los suplementos de DHA. Sin embargo, los resultados de los efectos a largo plazo de la suplementación con DHA en cohortes

de niños nacidos a término, hasta ahora son confusos. En la población infantil general dos metaanálisis recientes indican que no hay efecto en el neurodesarrollo a largo plazo. Sin embargo, hay subgrupos de niños que al parecer sí se benefician. En fechas recientes se ha demostrado que los polimorfismos genéticos se asociaron con niveles más altos de IQ en edad escolar si los niños reciben DHA en etapas tempranas de la nutrición.

Conclusión. *Se necesita realizar investigación más a fondo para entender las interacciones entre la nutrición temprana y la función de nuestros genes. Los factores epigenéticos pueden modificar la función de los genes (“programación metabólica”) a lo largo de toda la vida. Este es un campo verdaderamente excitante de la nutrición pediátrica, el cual proporcionará nuevas líneas en cómo el fenotipo está ligado con el genotipo.*

Introduction

Scientists now understand basic genome structure and function. They are now starting to study how to assess the response of a living system’s genome to environmental stimuli or challenges, including nutrition. While genetics provides the blueprint (“what may happen”), the transcripts result in an action plan (“what appears to happen”), the proteins “make it happen” and the metabolites tell the story “what has happened”.

Epigenetics, the most recent research area in the field of genetic and genomic sciences, provides evidence for “what can happen in the future”. It describes alterations of the genetic material that do not affect the DNA sequence itself and include DNA methylation patterns, chromatin structure and histone codes, as well as non-coding small RNA. DNA methylation can be exerted at susceptible periods in life (“the first 1000 days”: during the fetal period, around birth, and lactation period) and can last through certain life phases, the entire lifespan, or even several generations. This would imply that disease risk can be passed across generations. Inheritable modifications in DNA structure (beyond sequence) provide a structure for adaptation of individuals to particular environments. Metabolic imprinting of an organism through fetal and postnatal nutrition habits can guide the individual to more effective responses to that environment throughout life. Inappropriate imprinting during the early life span, on the other hand, may negatively affect long-term health outcomes. Epigenetic modifications can alter gene expression over the long term. However, gene methylation can be reversible which provides the opportunity for reprogramming. Nutrition during the first 1000 days of our life may have a life-long impact on the health of an organism and epigenetic scientific findings provide explanations for these life-long effects and will help to target intervention.

Animal experiments, epidemiological data, and results from clinical studies will be presented to indicate that early nutrition is a significant factor which interacts with the function of our genes.

Animal Experiments

Research on rats¹ and primates² has shown epigenetic changes in genes associated with metabolic and endocrine function in response to maternal nutritional state. Both type and timing of the challenge seems to play a role. Feeding a methyl-deficient diet (e.g. low in folate and Vitamin B12) to mature sheep around the conceptional period altered the methylation status of 4% of CpG islands in the

offspring and resulted in increased fatness, lower muscle-mass, an altered immune response, insulin resistance and elevated blood pressure.³ In studies with rats, maternal undernutrition leads to permanent changes in expression of several genes associated with metabolic and endocrine regulation in the liver of the adult offspring. In addition, DNA methylation and histone structure changes in the promoters of those genes are found. In a "low protein model", the phenotype and expression changes are prevented by supplementing the maternal diet with folate, which also reverses the epigenetic change.¹ When leptin is administered to the infant rat, development of the metabolic phenotype is prevented and expression and methylation changes are normalized.⁴ It seems that leptin signals to the infant offspring that they are well-nourished.

The question of heritability of the developmentally induced phenotype remains a pressing question. The obesity epidemic is now a worldwide phenomenon. All age groups are affected, including women of childbearing age, fueling concern that maternal obesity before and during pregnancy and lactation impairs developmental establishment of body weight regulatory mechanisms in the fetus or infant, causing transgenerational amplification of obesity prevalence and severity. Waterland et al.⁵ used agouti viable yellow (A(vy)) mice to test the hypothesis that maternal obesity induces transgenerational amplification of obesity. They passed the A(vy) allele through three generations of A(vy)/a females and assessed cumulative effects on coat color and body weight. By studying two separate but contemporaneous populations of mice, one provided a standard diet and the other a methyl-supplemented (e.g. folate, Vit B12) diet that induced DNA hypermethylation during development, they tested whether potential transgenerational effects on body weight might be mediated by alterations in epigenetic mechanisms including DNA methylation. The genetic tendency for obesity in A(vy) mice was progressively exacerbated when the A(vy) allele was passed through successive generations of obese A(vy) females. This transgenerational amplification of body weight was prevented by a promethylation dietary supplement. The results indicated that in a population with a genetic tendency for obesity, effects of maternal obesity accumulate over successive generations to shift the population distribution toward increased adult body weight, and suggest that epigenetic mechanisms are involved in this process. The authors indicated that this model may have direct relevance to human transgenerational obesity. Caution has to be applied in extrapolating from animal experiments to conclusions in humans: the key principles of fetal nutrition are closely related in all mammalian species, but there are differences in maternal metabolism, placental function, composition of fetal diets, and growth rate and body composition of the offspring.

Epidemiological and Human Data

Already in the early 60th James Neel⁶ suggested that changes in lifestyle in most developed countries – among them increasing caloric intake and lower energy expenditure – contributed to disease risk because the genetically limited capacity of humans to adapt is limited. He speculated that certain populations had been selected for "thrifty genes" to survive periods of famine – those populations are now at risk in a developed world where nutrition is abundant. The search for "thrifty genes" still plays an important role in the genetic research to find risk factors for cardiovascular events. In the early 70th Dörner et al.^{7,8} based on human and animal data proposed that the conditions

before and soon after birth were related to later risks of arteriosclerosis and obesity. Gestational diabetes could be a risk for subsequent diabetes mellitus.

Painter et al.⁹ investigated whether persons conceived during the Dutch famine of World War II had an early onset of coronary artery disease (CAD). Persons conceived during the famine were 3 y younger than the unexposed persons at the time of CAD diagnosis and had a higher cumulative incidence of CAD adjusted for sex than did the unexposed persons. The authors suggested that maternal nutrition in early gestation may play a role in the onset of CAD. Hales and Barker already in 1992¹⁰ speculated that the nutritionally deprived fetus limited its growth by developing insulin resistance in order to survive at birth. This might have an advantage in a postnatally nutritionally poor environment but results in an increased later cardiovascular disease risk if the nutritional environment became enriched. Epidemiological findings also indicate that cognitive function might be disturbed. Using data from large scale, nationally representative sample surveys Song et al.,¹¹ tested the hypothesis that prenatal exposure to famine increases schizophrenia risk at adulthood by studying the Great Leap Forward Famine in China (1959-1961). Their results show that, in the urban population, being conceived and born during the famine increased the risk of developing schizophrenia at early adulthood as compared to both the pre-famine and post-famine cohorts. In the rural population, which had more access to food during the famine there was virtually no difference in schizophrenia risk between the pre-famine and the famine cohort.

We must be aware that the epidemiological data describe only associations but cannot establish a causal relationship. However, together with animal experiments they indicate that both qualitative and quantitative under- and overnutrition during the fetal- and early postnatal periods can have long-term negative effects on physical and cognitive development.

Clinical Data on Early Nutrition, Genetic- and Epigenetic Influences

Vitamin B12

One out of 10 newborns worldwide is born with low birth weight (LBW; birthweight < 2500 g). However, the situation is different in South Asia, in particular in India, where 1 out of 4 newborns have LBW (i.e. 6 mio LBW infants/year). Abdominal adiposity and metabolic ill health in Asian Indians during later life are a growing public health concern. Causal pathways are unknown. Preventive measures in adults have had limited success. In some African countries where the prevalence of malnutrition is higher than in India, the prevalence of LBW is much lower than in India.

Modi et al.¹² in an observational case-control study compared adipose tissue partitioning in 69 healthy full term Asian Indian and white European newborns born in Pune, India and London, UK, respectively. The main outcome measures were total and regional adipose tissue content measured by whole body magnetic resonance imaging. Although smaller in weight, length, and head circumference, the Asian Indian neonates had significantly greater absolute adiposity in all three abdominal compartments, internal (visceral), deep subcutaneous, and superficial subcutaneous and a significant reduction in non-abdominal superficial subcutaneous adipose tissue in comparison to the white European babies

despite similar whole body adipose tissue content . The authors concluded that differences in adipose tissue partitioning existed already at birth. Those infants have a high risk to develop obesity, diabetes II and cardiovascular disease later in life. The reasons are poorly understood.

Maternal micronutrient nutrition is an important determinant of size and body composition of the fetus. It is well established that maternal iron, iodine, calcium, folate, vitamin A, and vitamin C nutrition all influence offspring size. The influence of Vitamin B12 was unclear. The vegetarian diet of large segments of the population is associated with low Vitamin B12 status: the Pune Maternal Nutrition Study in India¹³ was designed to study the relationship between maternal nutrition and fetal growth, size at birth, and postnatal growth. Maternal circulating folate (supplementation during pregnancy is common) and vitamin C concentrations predicted larger offspring size, while higher ferritin levels predicted smaller-sized babies. Subclinical vitamin B12 deficiency is common in India, especially in vegetarians, and children born to mothers with the lowest vitamin B12 but the highest folate status had the highest BMI and were the most insulin resistant at 6 years of age (Figure 4-1). Another recent study¹⁴ tested the hypothesis that low plasma vitamin B12 concentrations combined with high folate concentrations in pregnancy are associated with a higher incidence of gestational diabetes (GDM) and later diabetes. Low vitamin B12 concentrations were observed in 43% of women and low folate concentrations only in 4%. Vitamin B12-deficient women had higher body mass index, sum of skinfold thickness, insulin resistance and a higher incidence of GDM (8.7% vs. 4.6%) than non-deficient women. Among vitamin B12-deficient women, the incidence of GDM increased with folate concentration (5.4%, 10.5%, 10.9% from lowest to highest tertile). Vitamin B12 deficiency during pregnancy was positively associated with skinfold thickness, insulin resistance ($p < 0.05$) and diabetes prevalence at 5 year follow-up. The authors concluded that maternal vitamin B12 deficiency is associated with increased adiposity and, in turn, with

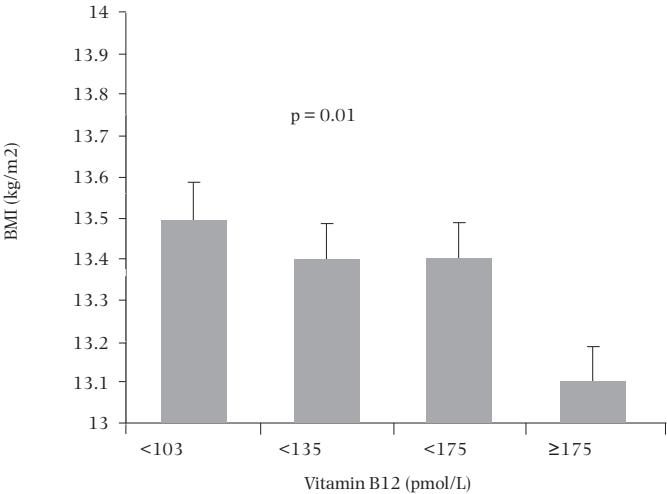


FIGURE 4-1. BMI at 6 years of age in relation to maternal vitamin B12 status (data from 15).

insulin resistance and GDM. Vitamin B12 deficiency may be an important factor underlying the high risk of 'diabesity' in south Asian Indians.

Maternal vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia predict poor pregnancy outcome, foetal adiposity and insulin resistance. One can only speculate about the possible mechanisms for those findings. Vitamin B12 deficiency will trap folate as 5-methyltetrahydrofolate, prevent the generation of methionine from homocysteine and therefore reduce protein synthesis and lean tissue deposition. Elevated methylmalonyl-CoA could contribute to increased lipogenesis by inhibiting carnitine palmitoyl-transferase and thereby inhibit β -oxidation.¹⁵

Low Vitamin B(12) status could be the metabolite to tell us "what happened in the past" and induced epigenetic modifications. However, the relationship between maternal nutrition, fetal growth, and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease appears to be much more complex than the simplistic postulates of the "fetal origins" hypothesis.

Folate

Because of the recent work in the fields of genetics and epigenetics, more is known about about folate intake during pregnancy and metabolism in relation to neural tube defects (NTDs), including anencephaly and spina bifida, which arise from the failure of neurulation during early embryonic development. Neural tube defects are common birth defects with a heterogenous and multifactorial etiology with interacting genetic and environmental risk factors. Areas with low folate intake have been identified and up to 70% of NTDs can be prevented by maternal folic acid supplementation.

Our current understanding of the mechanisms by which impairments in folate metabolism might ultimately lead to failure of neural tube closure include genetic causes such as single nucleotide polymorphisms^{16,17} and epigenetic modifications such as methylation variation.^{18,19}

Postnatal Protein/Caloric Intake, Growth and Obesity Risk

Recently, 18 new gene loci with associations to BMI have been published²⁰ but the underlying genetic factors remain largely elusive. It has been already mentioned that animal experiments indicate the importance of fetal and early postnatal nutrition to induce epigenetic modifications which can result in obesity later in life.⁵ Studies on early nutrition and human growth showed^{21,22} that formula-fed infants show higher weight gain than breast-fed infants during the first months of life. The discussion on potential associations between rapid weight gain during infancy and later risk of obesity is ongoing. So far, no epigenetic modifications have been described in humans but can persisting BMI differences between breast- and formula fed children and adolescent cohorts be explained alone by type of feeding during a limited period of infancy?

New insights on composition of breast milk indicate that during the first months of lactation, the protein concentration in breastmilk decreases considerably, reaching levels around 9-11 g/L (Figure 4-2).²³ If the lactation period persists until 1-2 years of age, protein concentrations are still around 8-10 g/L.²⁴ Similarly, energy content of breastmilk had been overestimated in the past. It also decreases during the lactation period. Protein concentrations in infant formula were in the range of 15-20 g/L until

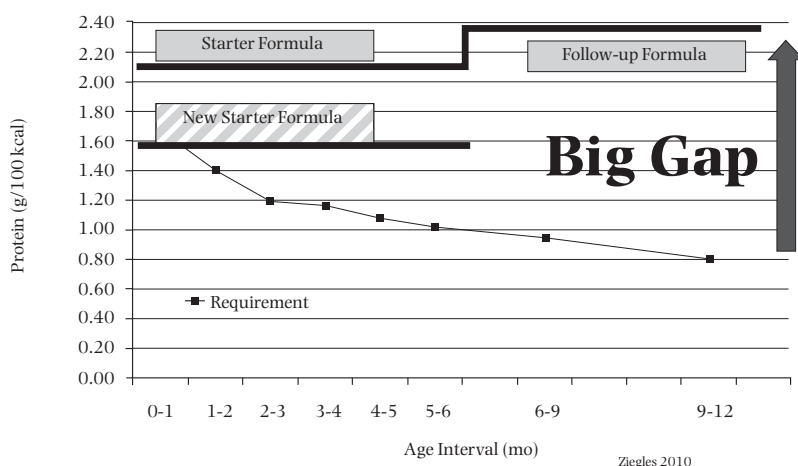


FIGURE 4-2. Protein concentrations in breastmilk (requirement), “old” formulas (■) and new starter formula (▨).

the end of the last decade and therefore substantially higher than in breast milk. This was due to differences in amino acid composition and the assumed lower digestibility. Caloric density of most formulas, in particular follow-on formulas was in the range between 67-75 kcal/dL, which is higher than in breast milk. In addition, infants fed infant formulas which were on the market before 2000 had higher volumes of intake than breast-fed infants, which resulted in protein and caloric intakes which were > 50% and 10-30% higher than in breast-fed infants, respectively.²⁵

Studies on metabolic outcome in breast- and formula fed infants already in 1988²⁶ indicated that a high level of protein intake during early infancy influences plasma amino acid concentrations, insulin secretion, and growth. Stimulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) could result in rapid weight gain and increase in adipose tissue.²⁷

In view of the insights on breast milk concentration and after intensive discussion with the authors of the studies which had indicated faster growth²¹ and unfavorable metabolic outcome²⁶ in infants fed “high protein” formulas the first low-protein formula with improved protein quality was developed in 1995.²⁸ Modification of the protein whey fraction resulted in lower threonine and higher concentrations of tryptophan, cysteine, arginine and histidine. An amino acid profile closer to breastmilk and improved levels of limiting indispensable amino acids allowed to reduce total protein quantity in the formula. After animal trials had indicated safety of the new formula, randomized clinical trials with of the new whey based “low protein” formula (casein:whey ratio 30:70) formula with 12g protein per liter (1.8 g/100 kcal) were done in different parts of the world. Longitudinal growth studies indicated that weight and length gain of infants who were exclusively fed the “low protein formula” until 4 months of age were similar to breastfed infants. Two recent meta-analyses included the results of all randomized clinical

trials and growth studies and confirmed the findings (Figure 4-3).²⁹ Metabolic outcome, in particular plasma amino concentrations were close to breast-fed infants,²⁸ and IGF-1 concentrations were lower than in the infants who were on “high protein” formulas.³⁰ The “low protein” formula was introduced in the years 2000 as starter (NAN 1®) and 2009 as follow-up formula (NAN 2®). In 2005 and 2009, a “low-protein” hypoallergenic (NAN HA®) and acidified formulas (NAN Pelargon®, BIONAN®) were launched, respectively. Most formula companies have launched similar products during the last years.

Lower protein and caloric intakes with the new formulas should result in growth parameters during childhood (weight, height, BMI) and metabolic outcome which are similar to those infants who had been exclusively breastfed until 4-6 months of age. Rzehak et al³¹ compared growth data of children at 6 years of age who had been exclusively breast-fed fed or received “low-protein” hypoallergenic (NAN HA®) formula at least until 4 months of age. The cohort study was observational, longitudinal and big enough to find differences between cohorts. At 6 years of age, there were no differences in weight, height, and BMI. Preliminary unpublished data indicate that there were also no differences at 10 years of age. Those results show that at least with one of the new formulas long-term growth was similar to breastfed infants.

We are only at the begin to look at health economic aspects of the impact of infant feeding practices – in particular breastfeeding and feeding formulas with “high” - and “low-protein” concentrations- on childhood, adolescent, and adult obesity. As indicated, breastfeeding is associated with lower risk and duration of breastfeeding seems to play a role.^{32,33} Koletzko recently calculated that feeding low-protein formula compared with high-protein formula could be associated with a 13% lower risk for obesity in adolescence.³⁴ The lifetime medical cost burden of

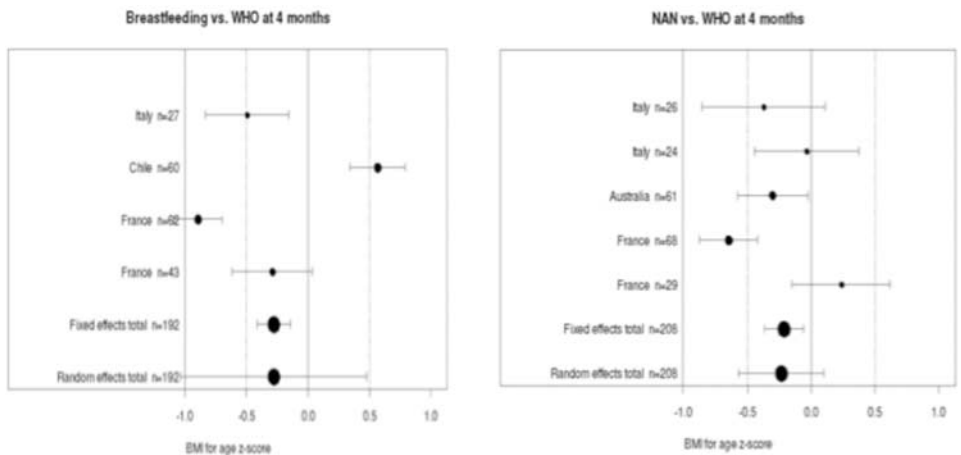


FIGURE 4-3. BMI at 4 months of age (z-scores vs. WHO growth curves). Left: Breastfed study groups vs WHO. Right: "Low Protein Formula" vs. WHO. ANCOVA correcting by birth z-score and gender. (means, 95% CI). No difference in BMI between breastfed study groups, Low protein formula, and WHO; adapted from (29)

obesity and implications for obesity prevention are important.³⁵ Adult obesity (rate in the US is 35%;³⁶ would be 13% lower in non-breast-fed infants born in the US (4,3 mio;³⁷ if “low protein” formulas are provided. The annual economic burden would be reduced by 2.67 bn USD. Therefore, health authorities need to carefully analyze new incoming data on potential risk reduction of obesity through early infant feeding measures.

DHA, GENE POLYMORPHISMS, AND COGNITIVE DEVELOPMENT

Tissue contents of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs), in particular docosahexaenoic acid (DHA), are related to health outcomes including cardiovascular and mental health and cognitive development. Breastfeeding is considered an optimal nutritional DHA source for the proper visual and cognitive development of newborn children. More than 15 years after introduction of the first formulas with DHA science has some evidence for benefits in cognitive outcome of low-birth-weight infants.³⁸ The debate on benefits for term infants continues.^{39,40} However, companies put pressure on regulatory agencies to allow the addition of DHA and to make claims. Marketing has done an “excellent” job to convince mothers via TV advertising, in particular in Asian countries that DHA in formula is important for long-term better brain performance, which is a typical example of “over-claiming”. Formulas with added DHA have a substantial price premium which parents have to pay. Therefore, mainly non-breast-fed infants from higher social classes receive formulas fortified with DHA. During the last years, genetic research^{41,42} has provided better inside to identify those subgroups of children who could benefit from DHA supplements during fetal and early postnatal life.

In addition to maternal nutrition as an important regulator of fatty acid concentrations, first results exist on an association of concentration in breast-milk with single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the fatty acid desaturase (FADS) gene cluster, which encodes the rate-limiting enzymes in the elongation-desaturation pathway of LC-PUFAs. Evidence has accumulated to show that in addition to diet, common polymorphisms in the FADS gene cluster have very marked effects on human LC-PUFA status. Only a small percentage of precursors is converted into DHA where the activity of FADS is limiting. Recent results suggest that in addition to fatty acid desaturase 1 and fatty acid desaturase 2, the gene product of fatty acid desaturase 3 is associated with desaturating activity. New data have become available to show that FADS single nucleotide polymorphisms (SNPs) also modulate DHA status in pregnancy as well as LC-PUFA levels in children and in human milk. There are indications that FADS SNPs modulate the risk and the effect of breastfeeding on later cognitive development. Studies are under way to explore the effects of FADS gene variants in populations with different lifestyles and dietary habits, and to investigate in greater depth the interaction of gene variants, diet and clinical end points, including immune response and developmental outcomes. Analyses of FADS gene variants should be included into all sizeable cohort and intervention studies addressing biological effects of PUFA and LC-PUFA in order to consider these important confounders. To ensure that the subgroup who needs DHA supplements is early identified, analyses of FADS gene variants might be offered before pregnancy and to newborn infants.

REFERENCES

1. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *Nutr.* 2005;135:1382-1386.
2. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, Lane RH. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol.* 2008;41:91-102.
3. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, Thurston A, Huntley JF, Rees WD, Maloney CA, Lea RG, Craigon J, McEvoy TG, Young LE: DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19351-19356.
4. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005;146:4211-4216.
5. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1373-1379.
6. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353-362.
7. Dörner G, Die mögliche Bedeutung der prä- und/oder perinatalen Ernährung für die Pathogenese der Obesitas. *Acta Biol Med Ger.* 1973;39:19-22.
8. Dörner G, Rodekamp E, Plagemann A. Maternal deprivation and overnutrition in early postnatal life and their primary prevention: historical reminiscence of an "ecological" experiment in Germany. *Hum ontogenet.* 2008;2:51-59.
9. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:322-327.
10. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35:595-601.
11. Song S, Wang W, Hu P. Famine, death, and madness: schizophrenia in early adulthood after prenatal exposure to the Chinese Great Leap Forward Famine. *Soc Sci Med.* 2009;68:1315-1321
12. Modi N, Thomas EL, Uthaya SN, Umranikar S, Bell JD, Yajnik C. Whole body magnetic resonance imaging of healthy newborn infants demonstrates increased central adiposity in Asian Indians. *Modi et al. (12) Pediatr Res.* 2009;65:584-587.
13. Yajnik C. Nutritional control of fetal growth. *Nutrition Reviews.* 2006;64:S50-S51. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00245.x 52:2350-2358.
14. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Bhat DS, Wills AK, Karat CL, Yajnik CS, Fall CH. Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2350-2358.
15. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008;51:29-38.
16. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:274-284.
17. Guo L, Zhao H, Pei YH, He QR, Li WI, Zhang T, Zheng XY, Zhou R, Xie J. Single nucleotide polymorphisms of the maternal *Mx2* gene and their association with fetal neural tube defects in Han ethnic group in Shanxi Province, China. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:374-379.

18. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Jirtle RL, Demark-Wahnefried W, Forman MR, Iversen ES, Kurtzberg J, Overcash F, Huang Z, Murphy SK. Methylation variation at IGF2 differentially methylated regions and maternal folic acid use before and during pregnancy. *Epigenetics*. 2011;6(7).
19. Greene ND, Stanier P, Moore GE. The emerging role of epigenetic mechanisms in the aetiology of neural tube defects. *Epigenetics*. 2011;6(7).
20. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt, et al Nat Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Genet*. 2010;42:937-948.
21. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH et al. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data: a pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. World Health Organization Working Group on Infant Growth. *Pediatrics*. 1995;96:495-503.
22. Haschke F, van't Hof MA. Euro-Growth references for breast-fed boys and girls: influence of breast-feeding and solids on growth until 36 months of age. Euro-Growth Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31 Suppl 1:S60-S71.
23. Lonnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. A longitudinal study of the protein, nitrogen, and lactose contents of human milk from Swedish well-nourished mothers. *Am J Clin Nutr*. 1976;29:1127-1133.
24. Dewey KG, Finley DA, Lonnerdal B: Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:713-720.
25. Alexy U, Kersting M, Sichert-Hellert W et al. Macronutrient intake of 3- to 36-month-old German infants and children: results of the DONALD Study. Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. *Ann Nutr Metab*. 1999;43:14-22.
26. Axelsson IE, Jakobsson I, Raiha NC. Formula with reduced protein content: effects on growth and protein metabolism during weaning. *Pediatr Res*. 1988;24:297-301.
27. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrou M et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:573-578.
28. Bachmann C, Haschke-Becher E. Plasma Amino Acid Concentrations in Breast-fed; in R  ih   N, Rubaltelli F (eds): *Infant Formula: Closer to the Reference*. Nestec and Lippincott Williams, Philadelphia 2002, vol 47, pp 121-135.
29. Haschke F, Klassen-Wigger P. Sustainable clinical research, health economic aspects and medical marketing: drivers of product innovation. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;66:125-141.
30. Steenhout PG, Rochat F, Hager C. The Effect of *Bifidobacterium lactis* on the Growth of Infants: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Studies. *Ann Nutr Metab*. 2009;55:334-340.
31. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, von Berg A, Kr  mer U, Berdel D, Bollrath C, Gr  bl A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; German Infant Nutritional Intervention Study Group. Rzehak et (REF): Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at < or = 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1846-1856.
32. Koletzko B, von KR, Closa R et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1502S-1508S.
33. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162:397-403.
34. Koletzko B, von KR, Closa R et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1836-1845.
35. Finkelstein EA, Trogdon JG, Brown DS, et al. The lifetime medical cost burden of overweight and obesity: implications for obesity prevention. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1843-1848.
36. Geneva WHO: WHO Global Infobase -- BMI / Overweight / Obesity. 2008.
37. CDC: National Vital Statistics System -- Birth Data. 2007.

38. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:912-920.
39. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;:-CD000376.
40. Makrides M, Smithers LG, Gibson RA. The Role of Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Neurodevelopment and Growth. In Lucas A, MAKrides M, Ziegler EE (eds): Importance of Growth for Health and Development. Nestlé Nutrition Institute Workshop Series Pediatrics Program. Vevey, nestec Basel, Karger 2010, vol. 65, pp. 123-136.
41. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, Schalkwyk LC, Taylor A, Werts H, Moffitt TE. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:18860-18865.
42. Glaser C, Lattka E, Rzehak P, Steer C, Koletzko B. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr.* 2011;7 Suppl 2:27-40.

Anemia ferropénica y *Helicobacter pylori*

Armando Madrazo de la Garza

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) se asocia a gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y cáncer gástrico. La bacteria llega al estómago por la vía oral en la edad pediátrica. Su prevalencia es mayor en países menos industrializados aunque solo alrededor de 15% de los sujetos infectados presenta síntomas. Se ha propuesto la asociación del Hp con otras entidades clínicas como diarrea persistente, púrpura y talla baja. En 1991 se reportó un caso de anemia por deficiencia de hierro refractaria al tratamiento con este nutrimento que mejoró al erradicar al Hp. A partir de este trabajo ha habido ensayos clínicos relacionados con la eficacia del tratamiento de la anemia refractaria por deficiencia de hierro con resultados variables. En un metaanálisis reciente se evaluaron más de 900 casos en 16 ensayos clínicos de sujetos con anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro asociada a infección por Hp. La conclusión de este estudio fue que los casos con una concentración de hemoglobina menor a 9 g/dL respondieron a la erradicación.

ABSTRACT

Infection by Helicobacter pylori (Hp) causes gastritis, gastric ulcer and gastric cancer. It is a bacteria that enters in the stomach by mouth during the pediatric age. This infection is more prevalent in developing countries, and approximately 15% of those people who have the infection develop symptoms. The association of Hp to other diseases has been postulated, chronic diarrhea, purpura, short stature, and others. In 1991 a report of a case with iron deficiency anemia (IDA) not responding to Fe supplements improved after Hp eradication. Since then, a number of investigators have reported cases and clinical trials related to the benefit of treating Hp to improve the IDA with different results. A recently published meta-analysis gathered 16 clinical trials of more than 900 cases with IDA not responding to treatment and Hp infection. The conclusion of the study was that only the trials with patients with hemoglobin concentration less than 9 g/dL showed a significant difference in the response.

Introducción

Helicobacter pylori (Hp) es un bacilo gramnegativo que ha colonizado el estómago del ser humano desde sus orígenes. Los esfuerzos por relacionar el

genoma de las diferentes razas humanas con las cepas de la bacteria han demostrado los patrones migratorios de la especie humana a través de los siglos. Debido a que la mayoría de los humanos infectados no presenta síntomas, esta infección pasó desapercibida durante siglos. La posibilidad de relacionar retrospectivamente una condición como la infección por Hp con entidades específicas como la úlcera gástrica, la úlcera duodenal y el cáncer gástrico, ha permitido establecer inferencias epidemiológicas históricas de épocas previas al descubrimiento del Hp. La infección por Hp se ha asociado a gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y maltoma. Sin embargo, su asociación con otras enfermedades en la edad pediátrica es motivo de controversia. El objetivo del presente documento es analizar la evidencia relacionada con la asociación de causalidad entre la infección por *Helicobacter pylori* y la anemia por deficiencia de hierro refractaria al tratamiento médico convencional.

Epidemiología

A partir del descubrimiento de Hp en 1981, se han generado numerosas investigaciones alrededor del planeta.¹ En el siglo XXI y bajo un enfoque clínico, se sabe que la bacteria coloniza el estómago del ser humano, ocasiona gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal, atrofia de la mucosa gástrica, metaplasia, displasia y maltoma.² Aunque no se conoce la fuente de la infección, existe evidencia suficiente de que la vía de entrada de la bacteria es oral. Como resultado de estudios epidemiológicos se puede afirmar que la infección se adquiere en la edad pediátrica y que la prevalencia es mayor en los países menos industrializados. En México, a la edad de 10 años 50% de la población ya tuvo contacto con la bacteria y desarrolló anticuerpos. Entre los 20 y los 25 años de edad la seroprevalencia alcanza su máximo de 70 a 80%. Algunos estudios longitudinales a 10 años en población escolar del estado de Morelos en México han demostrado un decremento de alrededor de 15%. Este hallazgo no es exclusivo de México, la tendencia global es que la seroprevalencia de Hp está disminuyendo, con predominio en países industrializados. La hipótesis que intenta explicar este fenómeno es que existe mayor conciencia sanitaria en las familias infectadas, ámbito que generaba un gran número de contagios; la mejora en el manejo y limpieza de los equipos en los centros hospitalarios en donde se han desarrollado materiales de esterilización más efectivos y probablemente el uso indiscriminado de antibióticos en pacientes infectados o con sospecha para erradicar la infección. Este decremento de la seroprevalencia pareciera influir en la disminución de la incidencia de cáncer gástrico.^{3,4} En México aún no se puede demostrar este fenómeno a través de las estadísticas actuales.

Fisiopatología

El estómago es el sitio predilecto para ser colonizado por el Hp. Las condiciones de pH ácido lo favorecen y la bacteria se mantiene viva generando un ambiente alcalino a través de la secreción de ureasa. La infección aguda es fugaz y habitualmente pasa clínicamente desapercibida. La bacteria ocasiona una respuesta inflamatoria crónica que disminuye la capacidad de secreción ácida por la mucosa infectada; esta hipoclorhidria afecta mecanismos de defensa locales y altera la microbiota del estómago y del intestino delgado. En pacientes pediátricos se han informado casos de erradicación espontánea; sin embargo, esto no es frecuente y la tendencia es a la cronicidad con riesgo de atrofia de la mucosa gástrica. La erradicación efectiva no previene la reinfección; en

estudios realizados en países emergentes se han demostrado altas tasas de reinfección tanto en la población pediátrica como en adultos.⁵

Existen factores de virulencia del Hp. La isla de patogenicidad CagA (+) dentro del genoma ha demostrado ser el principal factor relacionado con el desarrollo de enfermedad ulcerosa y cáncer.

Los métodos diagnósticos van dirigidos a demostrar la presencia de la bacteria, sus antígenos y los anticuerpos que se desarrollan en la infección crónica. La serología dirigida al extracto antigénico total es el método más utilizado en estudios poblacionales; no diagnostica infección actual y tiene poca utilidad para diagnóstico de erradicación, pero es muy útil para la detección de infección antigua y de memoria inmunológica. Otros métodos no invasivos han demostrado alto grado de eficacia y se han convertido en la piedra angular del diagnóstico clínico cotidiano. La prueba de aliento para detectar C-13 o C-14 tiene sensibilidad y especificidad por arriba de 90% en la población pediátrica, es accesible y el costo es alto pero no prohibitivo. La búsqueda del antígeno bacteriano mediante prueba de ELISA en materia fecal es más reciente y la modalidad monoclonal ha demostrado muy buenos resultados en los niños. Los métodos invasivos como el estudio histopatológico en biopsias de estómago, la prueba de ureasa rápida en mucosa gástrica, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido gástrico y el cultivo de la bacteria en tejido gástrico tienen un alto valor predictivo positivo. El cultivo por su complejidad informa falsos negativos en alto grado.³

Otras enfermedades han sido vinculadas a la infección por Hp sin que exista un sustento científico convincente en todas ellas. Se han postulado la diarrea crónica, la desnutrición, la púrpura, la talla baja, y la anemia por deficiencia de hierro, entre otras, como posibles entidades asociadas.⁶

Infección por *Helicobacter pylori* y hierro

En 1991 Blecker *et al.* publicaron la primera observación de un paciente con anemia refractaria al tratamiento médico, sin evidencia de hemorragias y con presencia de Hp.⁷ A partir de este trabajo se ha despertado el interés de investigadores –principalmente del continente asiático– por establecer la asociación y causalidad de estos dos estados patológicos. En 1997 Pérez-Pérez revisa la evidencia del factor de protección que tiene la anemia perniciosa sobre la infección por Hp y concluye que existe una menor frecuencia; además, encuentra una asociación negativa entre anemia perniciosa y gastritis tipo A.⁸ En 1998 Milman estudió el estado nutricional del hierro en una población de 2794 individuos daneses de 30 a 60 años de edad. La ferritina fue significativamente menor en los sujetos infectados por Hp; sin embargo, la concentración de hemoglobina no mostró diferencia en relación con la población no infectada.⁹ Dufour en 1993 y Barabino en 1999 estudiaron el efecto de la erradicación del Hp en los pacientes adolescentes con anemia refractaria al tratamiento con hierro; en los cinco casos incluidos en los dos estudios la concentración de Hb se normalizó al recibir tratamiento con hierro posteriormente a la erradicación del Hp.¹⁰ Annibale en 1999 reportó a 30 pacientes mayores de 20 años de edad con anemia por deficiencia de hierro de 4.5 años de duración asociada a infección por Hp. Posterior a la terapia de erradicación exitosa del Hp, 75% a los 6 meses y 92% a los 12 meses corrigieron la anemia sin haber recibido hierro suplementario.¹¹ Marignani en 1997 administró un tratamiento para erradicar Hp a un sujeto de 18 años de edad que sufría de anemia por deficiencia de hierro desde los 10 años de edad y que no respondía al tratamiento

con hierro oral; 18 meses después de la erradicación del Hp la anemia se corrigió sin necesidad de hierro.¹² Konno en el año 2000 reportó seis adolescentes infectados por Hp asociada a anemia por deficiencia de hierro; seis meses después de la erradicación exitosa y sin necesidad de hierro suplementario la anemia corrigió en todos ellos.¹³ Choe en 1999 evaluó el efecto de la terapia de erradicación y suplementación de hierro en 21 mujeres adolescentes con anemia por deficiencia de hierro refractaria; en dos meses hubo un incremento significativo de ferritina y de hemoglobina.¹⁴ Choe en el año 2000 publicó un estudio comparativo de adolescentes anémicos infectados por Hp. A un grupo le administró tratamiento de erradicación de Hp y hierro, al segundo grupo solo tratamiento de erradicación y al tercer grupo solo hierro; el resultado a las ocho semanas fue que en los dos primeros grupos hubo un incremento significativo de Hb comparados con el grupo que solo recibió hierro.¹⁵ En México, Duque *et al.* estudiaron a 38 niños en edad escolar con deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de hierro e infección por Hp. El tratamiento exitoso de erradicación del Hp aunado a la suplementación de hierro mejoró significativamente la concentración de hemoglobina y ferritina en comparación con los no infectados o con los que recibieron placebo.¹⁶ Sin embargo, Gessner en Alaska en 2006 estudió a 209 niños de diferentes poblaciones con anemia e infección por Hp. Después de seis semanas de suplementación de hierro y dos semanas de terapia de erradicación de Hp no encontró diferencia en los niveles de Hb en comparación con el grupo no erradicado.¹⁷ Mahalabis en 2005 en la India tampoco pudo demostrar el beneficio de erradicar el Hp en pacientes con anemia refractaria a la suplementación de hierro.¹⁸

En 2010 Wenzhen realizó un metaanálisis que incluyó 16 ensayos clínicos controlados con 956 pacientes con anemia refractaria e infección por Hp con hemoglobina; hierro sérico y ferritina como variables de desenlace. Los resultados de este trabajo fueron que excepto en dos ensayos con anemia leve, los estudios con concentración de hemoglobina menor a 9 g/dL demostraron diferencias significativas en la recuperación de la anemia a favor de los pacientes erradicados de Hp.¹⁹

Conclusiones

La evidencia indica que existe una relación entre la anemia por deficiencia de hierro refractaria con la infección por Hp. Una hipótesis de causalidad propone que la inflamación gástrica genera cambios en el pH gástrico y disponibilidad de ácido ascórbico; el antro inflamado secuestra hierro por incremento de lactoferrina; la bacteria consume el hierro de la lactoferrina para su crecimiento. Sin embargo, esta hipótesis no aclara el mecanismo por el cual en la mayor parte de los pacientes infectados no hay anemia.²⁰ Las investigaciones futuras podrán esclarecer puntualmente la fisiopatología completa y así establecer una clara relación entre la pobre respuesta al tratamiento con hierro de la anemia por deficiencia de este nutrimento y la presencia de Hp.

Puntos relevantes

- La infección por Hp se asocia a gastritis, úlcera gástrica, úlcera duodenal y cáncer gástrico.
- En países en desarrollo, a los 10 años de edad más de la mitad de la población ha estado en contacto con la bacteria.
- Aproximadamente 15% de los sujetos infectados presentan síntomas digestivos.

- La infección por Hp se ha asociado a otras entidades nosológicas como diarrea persistente, púrpura, talla baja y deficiencia de hierro.
- La anemia moderada por deficiencia de hierro en niños, refractaria al tratamiento con hierro oral y asociada a infección por Hp responde favorablemente al tratamiento de erradicación de la bacteria.

REFERENCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
2. European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut*. 1997;41:48.
3. Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman K, Atherton J, Gold B, Harris P, et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res*. 2000;31:431-469.
4. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A communitary based sero-epidemiologic study on *Helicobacter pylori* in Mexico. *J Infect Dis*. 1998;178:1089-1094.
5. Torres J, Leal-Herrera Y, Ramos I, Madrazo de la Garza JA, Monath T, Muñoz O. Comparison of *Helicobacter pylori* re-infection and primary acquisition in children from a community with high prevalence of infection. *Gut*. 1999;45:A95.
6. Sherman P, Hassall E, Hunt RH, Fallone CA, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol*. 1999;13:553-559.
7. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes leading to diagnosis of *Helicobacter pylori*-positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150:560-561.
8. Pérez-Pérez GI, Israel DA. Role of iron in *Helicobacter pylori*. Its influence in outer membrane protein expression and pathogenithy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1263-1265.
9. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jørgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998;115:268-274.
10. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17:225-227.
11. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Int Med*. 1999;131:668-672.
12. Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:617-622.
13. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron deficiency anemia associated to *Helicobacter pylori* infection. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2000;31:52-56.
14. Choe Y, Kim S, Son B, Lee D, Hong Y, Pai S. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter*. 1999;4:135-139.
15. Choe Y, Lee J, Kim S. Effect on *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anemia on adolescent girls infected by *Helicobacter pylori*. *Acta Pediatr*. 2000;89:154-157.

16. Duque X, Moran S, Mera R, Medina M, Martinez H, Mendoza M, *et al.* Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on iron status of children with iron deficiency. Arch Med Res. 2010;41:38-45.
17. Gessner B, Baggett H, Muth P, Dunaway E, Gold B, Feng Z, et al. A controlled- household, open-label trial randomized of the effect that treatment *Helicobacter pylori* infection has no iron deficiency in children in rural Alaska. J Infect Dis. 2006;193:537-546.
18. Mahalanabis D, Islam M, Shaikh S, Chakrabarty M, Kurpad A, Mukherjee S, et al. Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. Br J Nutr. 2005;94:969-975.
19. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, *et al.* Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. Intern Med. 2010;49:1103-1109.
20. Pellicano R, Menard A, Rizzetto M, Megraud F. *Helicobacter* species and liver disease: Association or causation? Lancet Infect Dis. 2008;8:254-260.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Norberto Sotelo (México):

Me llama mucho la atención el que se esté utilizando a la ferritina como marcador de la deficiencia de hierro en pacientes en los que existe un proceso inflamatorio, porque resulta que tanto en *Giardia lamblia* y quiero suponer que en estos casos también la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda. Eso es por un lado y por otro quisiera saber qué asociación se ha encontrado de estos pacientes o en estas series, no pude ver el total de pacientes de todas las series que se registraron en este metaanálisis, si se buscó de manera intencionada asociación con *Giardia lamblia*.

Dr. Armando Madrazo:

No reportan en el escrito del metaanálisis lo de la *Giardia lamblia*. Fueron 900 y 1 000 pacientes que reclutaron y las gráficas finales donde venían los grados de significancia, ya los apilaban a todos juntos y los clasificaban por niveles de hemoglobina, como usted vio en los dos grupos, el grupo que tenía más anemia era el mayor y el grupo pequeño eran tres o cuatro estudios, tenían la anemia arriba de 9 g/dL.

Es muy probable –aunque es difícil tenerlo a mano– que tengamos más adelante que usar los receptores de transferrina como un buen marcador, porque está positivo tanto en inflamación como para la deficiencia de hierro, como en aquellos que no hay proceso inflamatorio.

Dr. José González (Perú):

Quería hacerle dos comentarios acerca de su presentación. El primero es que la anemia como problema de salud pública en el mundo es importantísima y probablemente no tengamos una estrategia suficientemente eficaz para erradicarla en poblaciones pobres; el segundo gran problema es que en el tercer mundo la tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* es importantísima y esto conlleva a la lógica de entender que puede usted resolver la condición de la infección, pero no responde eso a la pregunta ¿para qué lo traté?, si lo traté para de alguna manera evitar que a futuro haya riesgo de cáncer, seguramente habré protegido a muy o pocos de toda la población en la cual invertí mucho dinero y si la lógica es voy a tratar a esos individuos para de alguna manera reducir la prevalencia de deficiencia de anemia por hierro, entonces, la tasa de reinfección por *Helicobacter* es tan alta en el mundo que como estrategia de tratamiento para anemia en realidad sería muy poco valioso, un mensaje suyo, por favor.

Dr. Armando Madrazo:

Creo que el mensaje no es tratar o enfrentar la anemia por deficiencia de hierro al erradicar el *Helicobacter pylori*. Si se fijan, fue muy claro lo que las guías que están por salir dicen y lo que el Dr. Sherman también hablaba en su artículo en donde se dice que aquella anemia refractaria al tratamiento y de origen desconocido es meritoria de ser estudiada desde el punto de vista del sujeto con *Helicobacter pylori*, de ninguna manera viendo la población, el grueso de niños con deficiencia de hierro o anemia, la infección por *Helicobacter pylori* es una causa significativa. El problema es otro, como les decía yo, el enfoque iba ser la infección por *Helicobacter pylori* y una consecuencia es la anemia por deficiencia de hierro refractaria al tratamiento, porque es el comportamiento típico; viéndolo al revés, el niño con anemia por deficiencia de hierro o la población general, el *Helicobacter pylori* juega un papel muy pequeño, los problemas son otros.

Dr. Tomás Masón (México):

Dr. Madrazo, se ha hablado mucho de los probióticos, como la panacea en muchas enfermedades. Su utilización para la erradicación de *Helicobacter* nos ayuda en el tratamiento para *Helicobacter* o nos ayuda tanto para la disminución de los efectos colaterales después de utilizar los antibióticos que estamos usando para la erradicación y las terapias secuenciales, la utilización de esquemas de cuatro medicamentos, ¿cuál utilizamos?, nos vamos primero por una terapia secuencial que vemos que tiene 97% a veces de erradicación o ya utilizamos cuatro medicamentos, que ya tenemos una mayor resistencia en México de lo que es la utilización de claritromicina, porque cada vez estamos utilizando más claritromicina y la resistencia de *Helicobacter* va en aumento, tanto, que la de metronidazol va hacia abajo, ¿qué nos puede decir al respecto?

Dr. Armando Madrazo:

En cuanto al punto de los probióticos, no hay evidencia ni para ayudar a erradicar ni para ayudar a los efectos adversos. En eso no hay nada que se pueda comentar en este momento, como muchos otros puntos a los que a los probióticos se les ha tratado de atribuir beneficio.

La otra pregunta, la terapia secuencial como los otros esquemas terapéuticos que comenté, son de primera línea, si estas terapias fracasan entonces se recomienda efectuar antibiogramas, estudios de sensibilidad en tejido o si no hay esa posibilidad porque cultivar el *Helicobacter* no es fácil. Basarse en los estudios de tipificación del *Helicobacter* por zonas, por poblaciones, si es que están disponibles y si no hay esa posibilidad, entonces sí podemos usar o medicamentos novedosos como las quinolonas que en adultos se están usando cada vez más o terapias cuádruples. La idea es, si hay fracaso, racionalizar el segundo esquema de tratamiento mediante cultivos y estudios de sensibilidad.

Dra. Rosalía Figueroa (México):

Con respecto a su trabajo de encontrar *Helicobacter pylori* quisiera saber si confirmaron por biopsia la infección por *Helicobacter* o solo fue por *test*.

Dr. Armando Madrazo:

El estudio está por publicarse. Es mi grupo, pero yo personalmente no participé, se hizo el diagnóstico con prueba de aliento. No se confirmó por biopsia.

Dra. Rosalía Figueroa (México):

A partir del año de edad la población aquí en México ya estamos colonizados por *Helicobacter pylori*. Quisiera saber si usted ha visto asociación con respecto al cólico infantil en menores de un año y el *Helicobacter pylori*.

Dr. Armando Madrazo:

Es otra de las áreas en donde sé que debo atribuir un papel al *Helicobacter pylori*, pero no, no hay ninguna evidencia que pueda asociar una cosa con la otra, de nuevo son dos situaciones muy prevalentes, más las del cólico seguramente, pero no hay algo que se pueda confirmar.

Dr. José Gregorio Hernández (Venezuela):

Vivo en Mérida, que es una ciudad de montañas rocosas y elevados picachos, yo agradezco al doctor que nos haya presentado la información con el esquema de la metodología de investigación, para nosotros es un honor que nos la haya presentado de esa manera, porque enriquece un poco más la discusión, en tal sentido de que haya usted hecho un planteamiento del problema inicial y entre otras cosas haya utilizado el paradigma cuantitativo, en el cual busca la relación de causa efecto entre el efecto anemia y la posible causa e infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, me deja la inquietud de los diferentes trabajos que presentan en el marco referencial, pues es muy diversa por un lado y entre otras cosas son muestras muy pequeñas que para poder hacer inferencia a través de un canal estadístico pues no es tan confiable; entre otras cosas le preguntaría: ¿cuál fue el nivel alfa que utilizaron en esos trabajos?, por cuanto se quiere someter la hipótesis de asociación entre una variable independiente como sería el *Helicobacter pylori* y la variable dependiente que sea el efecto de anemia, entonces tiene que ser un método bastante riguroso, por cuanto la anemia tiene muchos factores que la pueden producir, entre otras cosas también preguntarle si leyó entre los trabajos realizados o si ustedes lo hicieron entre los trabajos que estuvieron realizando, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del parámetro hematológico que utilizaron como medida de recuperación de la hemoglobina.

Dr. Armando Madrazo:

Tendríamos que traer a la persona que me asiste en cuestión metodológica, para contestar estas preguntas, pero lo que le puedo decir es que el análisis del trabajo se hizo en conjunto entre las dos sociedades. En las conclusiones acerca de anemia por deficiencia de hierro y *Helicobacter pylori* se habla de una evidencia baja, en donde se recomienda estudiar ante una anemia refractaria de causa no clara, nada más hasta ahí puedo llegar.

Dr. José Gregorio Hernández (Venezuela):

Es bien interesante porque además la seroconversión que se utiliza como usted lo presentó aumenta con la edad, pero justamente también con la edad aumentan los factores que pueden producir anemia en la población, tanto en niños como en adolescentes.

Dr. Armando Madrazo:

No, en ningún momento, en toda la lectura que di y la revisión se pretende explicar la gran prevalencia de anemia por deficiencia de hierro a través de la infección por *Helicobacter*, más bien se enfoca en aquellos casos que se comportan distinto, que no responden a la suplementación de hierro, vitamina D, etc.

Dr. Iván Williams (Ecuador):

Tengo varias interrogantes, gracias por su presentación Dr. Madrazo. En el tratamiento con vitamina C en niños y que el medio lo acidifica, ¿qué papel juega ahí *Helicobacter pylori*? esa es una pregunta, y la otra: el tratamiento, estamos hablando mucho de anemia y el *Helicobacter pylori* ¿qué es tratado primero, la anemia o *Helicobacter pylori*?

Dr. Armando Madrazo:

Le puedo ir contestando una por una. La vitamina C acidifica el medio y favorece la absorción del hierro en *Helicobacter pylori*, uno de los problemas de la gastritis crónica es que la capacidad de acidificación del estómago va disminuyendo sobre todo en aquellos que están ubicados en el cuerpo gástrico. La segunda, de nuevo aquí son anemias que fueron tratadas convencionalmente, que no respondieron y que se estudiaron para *Helicobacter pylori*, entonces, la recomendación es buscar *Helicobacter pylori* en aquellos pacientes que no están respondiendo al tratamiento convencional.

Dr. Iván Williams (Ecuador):

En nuestro medio realizamos exámenes ya por suero, antes lo hacíamos por biopsia, cuando recién comenzó esto; más bien hacemos un catastro familiar, porque si tiene uno, tiene la mayoría de la familia; más que todo en nuestro medio por el agua y por el ambiente.

Dr. Armando Madrazo:

La serología es un estudio que no nos habla de infección activa necesariamente. Nos habla de que el paciente ha estado en contacto con el *Helicobacter pylori*, entonces no podemos tener certeza de que ese paciente esté infectado en ese momento, no se recomienda la serología para diagnóstico de infección, se usa para estudios poblacionales más bien. Tampoco se usó para el diagnóstico de la erradicación ya que lo que estamos midiendo son anticuerpos que permanecen ahí durante años.

Dr. Brunser (Chile):

Yo quería hacer un alcance con respecto de probióticos y *Helicobacter pylori*. Hace unos cuantos años hicimos un estudio en que se midió la excreción de carbono 13 en aire respirado después de administrar *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus lactis* en grupo control y encontramos que el tratamiento con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones entre niños de 9 y 15 años de edad, sorprendentemente, *Saccharomyces boulardii* estaba asociado después de un mes de administración con la desaparición de *Helicobacter pylori* en 12% de los niños, que el grupo que lo recibió. Entonces, se nos ocurrió ver si había desaparición espontánea de *Helicobacter pylori*, porque podían desaparecer; seguimos con 87 niños durante 6 meses con el mismo tipo de visión y no desaparecía espontáneamente, de manera que aparentemente era un hecho real. Unos pocos meses después que nosotros publicamos nuestro estudio, apareció un estudio de Coccus en Estambul y encontró que *Helicobacter pylori* desaparecía en 14% de los niños que recibían *Helicobacter pylori* y como dos años atrás apareció otro en el que se encontró mejoría en aproximadamente, no me acuerdo si era 14 o 16%. En el grupo nuestro probamos con el cranberry (arándano), lo que se usa para prevención de las infecciones urinarias en mujeres y desapareció el *Helicobacter pylori* en 16% de los individuos tratados y al mes siguiente apareció una publicación china también con arándano en que la desaparición era más o menos del mismo nivel. Yo creo que nadie tiene explicación muy clara de esto, si uno mira las distintas publicaciones, el porcentaje es muy parejo; lo que probablemente quiere decir es que en alguna etapa de su ciclo vital *Helicobacter pylori* es susceptible en números bajos dependiendo del estadio en el ciclo vital a agentes que tienen la capacidad de inhibirlo y hacerlo desaparecer, de manera que el problema de la relación probióticos-*Helicobacter pylori* es un tema que está abierto todavía; es decir, hay un par de estudios que dan vuelta por ahí, que dicen que probablemente el probiótico lo que hace es mejorar un poco la tolerancia del sujeto ante los efectos secundarios al tratamiento de la triple terapia, pero también hay que recordar que existe este otro fenómeno asociado que probablemente tiene un efecto por sí mismo en números que no son muy espectaculares, pero sí significativos.

Dr. Armando Madrazo:

Gracias, doctor, los homeópatas también reclaman un efecto en medicamentos homeopáticos cuyos nombres desconozco y también mencionan que las erradicaciones espontáneas se han demostrado, sobre todo en edades pequeñas, en edades bajas, en las primeras etapas de la vida, se ha demostrado que hay erradicaciones espontáneas, gracias doctor, por su comentario.

Dr. Milton Heder (Nicaragua):

Una pregunta concreta, doctor: ¿algún tipo de relación o asociación de los diferentes tipos de cepas de *Helicobacter* y su factor de virulencia en su asociación con anemia, si hay algún tipo de estudio?

Dr. Armando Madrazo:

No encontré en los estudios, sería interesante ver esa parte.

Dr. Oscar Brunser:

La verdad es que a pesar de sus esfuerzos por separar la relación entre anemia y *Helicobacter pylori* realmente quisiera hacer dos reflexiones que me parecieron extraordinariamente interesantes en este sentido. En primer lugar, me parece que los estudios de anemia están todavía en una temprana infancia, lo que hace que mucha de la información que se transmite sea insuficiente como para la interpretación de la verdadera circunstancia que está pasando; en realidad una de las cosas que alguien que hizo referencia a aspectos metodológicos es que tratar de inferir, relación causa efecto de estudios transversales es prácticamente inútil o desaconsejado. El segundo aspecto es que alguien, por lo que usted menciona en su charla, pensó en la importancia de la intervención de fenómenos inflamatorios y el colega de Perú hizo hincapié en ese aspecto, si no me equivoco, la verdad es que con los datos que existen es absolutamente insuficiente, en mi impresión, definir anemia ferropénica por deficiencia de hierro basándose en nivel de ferritina es erróneo; y en lugar de interpretar el nivel de la ferritina puede ser un factor definidor de la causa; en realidad lo que puede ayudar es a interpretar que el fenómeno inflamatorio propio de la enfermedad por *Helicobacter pylori* puede participar, en este sentido, ese autor que usted mencionó que había hablado de la hepcidina y la prehepcidina, en realidad la prehepcidina qué tiene que ver, interfiriendo la absorción es una consecuencia de fenómeno inflamatorio y hasta donde vi en lo que usted nos mostró, yo no tengo mayor experiencia en cuanto a esa relación de *Helicobacter*. La verdad que agradezco los datos que nos trajo, porque me parece importante, por lo menos tomar idea de estos aspectos y de cuál ha sido la resultante del tratamiento específico, yo creo realmente que es necesario ahondar más en este efecto, ahondar en el fenómeno inflamatorio porque es probable que tenga que ver con la deficiente absorción o utilización del hierro en la mayoría de las

enfermedades que se atribuyen inicialmente a una deficiencia de absorción simple y no por un fenómeno metabólico mucho más serio y más completo.

Dr. Armando Madrazo:

¿Puedo comentar? Todas las referencias recientes digamos de los últimos 10 años hablan de que esa es la explicación a través de un fenómeno inflamatorio y con problemas de absorción del hierro, antes de eso se hablaba de hemorragias microscópicas, de captación de la bacteria que consumía hierro por la lactoferrina, etc. hay situaciones que no se confirmaron, pero todo mundo que trabaja este tema está de acuerdo en que es un problema inflamatorio.

Dr. Oscar Brunser:

Ahí el receptor soluble de transferrina hubiera sido muy útil y una relación que se establece y obviamente a niveles elevados de ferritina tienen más valor que los niveles bajos de ferritina. Pero el otro aspecto, perdón esto es un agregado mucho más personal que dije hasta ahora, la verdad estoy sorprendidísimo con el nivel de difusión de muchas de las ponencias, no sólo de los expositores sino del público, aspectos metodológicos, aspectos tan profundos como la fisiopatología de estos, realmente me parece que es muy integrador y muy positivo todo lo que he escuchado, nada más.

Participante no identificado:

Quería preguntar al doctor, ¿cuál es el porcentaje de recidiva de la infección por *Helicobacter pylori*? y teóricamente, si es que la recidiva de la infección podría asociarse con una recaída de la anemia.

Dr. Armando Madrazo:

En cuanto a la recaída de la anemia, no encontré nada que se refiera a lo mismo, las reinfecciones dependen de los lugares donde sean los reportes, nosotros estudiamos eso y fue entre 5 y 15% dependiendo si eran niños o adultos.

Participante no identificado:

Un último comentario adicional con respecto a la parte metodológica. Cuando el doctor dice que en los estudios transversales, creo que es de esa manera, no se puede hacer inferencia, que es muy difícil, la mayoría de los estudios que nosotros hacemos en el área de la salud son transversales, se toma la muestra una sola vez, la manera de defender la posibilidad de inferencia es a través del tamaño de la muestra considerando una muestra probabilística por un lado y por el otro teniendo presente cuál es la prevalencia del problema que yo voy a estudiar. Porque si tengo un problema de prevalencia baja menor de 50%, indudablemente que tengo que utilizar una muestra bastante mayor, a diferencia de si la prevalencia es alta, más de 50%, la muestra podría ser un poco menor. Entre otras cosas está también el diseño de aná-

lisis y el modelo matemático que vamos a realizar para finalmente hacer el análisis, esto es muy importante para nosotros como revisores, relatores de la actividad científica que lo tengamos muy presente, porque justamente nuestra actividad y los cambios de paradigmas que nosotros podamos incluir en nuestras intervenciones tienen que derivarse de estudios que tengan un alto nivel científico y que no pertenezcan verdaderamente al mundo empírico.

Dr. Edgar Vásquez:

Bueno, realmente es complejo este modelo y yo más bien estaría de acuerdo con el doctor, en que los modelos de causalidad generalmente parten de una intervención y para hacer modelos de causalidad de intervención, que son estudios necesariamente prospectivos, requieren de un control de múltiples variables y el problema en anemia por deficiencia de hierro es que se tiene que controlar obviamente el estatus económico porque la prevalencia de deficiencia de hierro, cuando menos en México, en población de 12 a 24 meses de edad es alrededor de 50% en la última encuesta, varía esta prevalencia de deficiencia de hierro si se compara incluso con poblaciones de preescolares que no pertenecen a este grupo, además hay una serie de intervenciones o de factores que están agregados como las infecciones repetidas y el uso de inhibidores y facilitadores de la absorción de hierro, entonces, si no existe un ensayo clínico, ya sea comunitario o en el hospital, en donde se puedan controlar este tipo de variables, es muy difícil dar un modelo de causalidad en este sentido, de ahí la dificultad para hacerlo.

Avances en enfermedad celíaca

Hui Jer Hwang y Julio C. Bai

RESUMEN

Nuestro conocimiento científico sobre la enfermedad celíaca (EC) sigue en continuo aumento. Este capítulo pretende resumir los últimos avances de las investigaciones clínicas sobre dicha enfermedad. Estudios epidemiológicos recientes demuestran que la prevalencia de la EC se incrementa permanentemente. Este incremento se debe en parte a un aumento de la incidencia. Estudios muy recientes sugieren que esta se ha duplicado en los últimos 20 años. Grandes estudios multicéntricos han proporcionado más evidencias sobre la importancia de los factores genéticos. Nuevos estudios han demostrado una notable eficacia diagnóstica de los anticuerpos específicos de la enfermedad recientemente desarrollados. Su destacada sensibilidad y especificidad les ha otorgado extraordinario valor diagnóstico que para algunos podría suplir a la hasta ahora necesaria biopsia intestinal. El inicio temprano de una dieta libre de gluten al igual que la adhesión estricta a la misma siguen siendo piedras angulares en el tratamiento de la enfermedad con el objeto de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los riesgos que conlleva. Sin embargo, las terapias alternativas, cuyo objetivo es modificar la toxicidad del gluten o la respuesta inmunológica a las proteínas de los cereales, parecen ser muy prometedoras.

ABSTRACT

Our knowledge about celiac disease is continuously increasing. This article aims to summarize the most recent advances in clinical research about the disorder. Recent epidemiological studies have shown that, nowadays, prevalence of celiac disease is higher than previously estimates. This increment is due to a higher awareness in the community but also to a true increased incidence. Studies have shown that incidence turned to be doubled in the last two decades. Multicentre studies have highlighted the importance of genetic factors in the predisposition of patients. More of 40 new gene polymorphisms have been associated with the genetic background of CD. A series of recent publications have appreciated the extremely high diagnostic efficacy of newly developed CD-specific serological tests. For some authors, their very high specificity suggests that they could replace intestinal biopsy for the diagnosis of the disorder in an important proportion of cases. Early diagnosis and the subsequent treatment seem to be the most important measures to reduce long-term risks associated to the disorder. Strict adherence to the dietary measures has also a key role in the outcome. Recently, alternative therapeutic measures aiming to reduce gluten toxicity and the immune response are gaining interest in clinical research.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica que se produce como consecuencia de una enteropatía autoinmune mediada por células T, que se desencadena por la ingestión del gluten contenido en cereales (trigo, cebada y centeno) en individuos genéticamente susceptibles. La activación de los linfocitos T y la consecuente cadena inflamatoria produce daños en la mucosa del intestino delgado, lo que genera la falla en la absorción de alimentos y la presencia de síntomas y alteraciones funcionales muy diversas que se extienden más allá del intestino propiamente dicho.

La historia más reciente reconoce a un médico londinense llamado Samuel Gee como quien hizo la primera descripción de la enfermedad en la era moderna (1888).¹ Sin embargo, se han encontrado reportes muy antiguos provenientes de la Grecia antigua (Areteo de Capadocia; siglo II A.C.) que describen un trastorno crónico malabsorativo muy similar a la EC.²

La enfermedad se puede expresar tanto en la infancia como en la adultez y su fenotipo suele ser muy variado. La presente actualización revisará los avances más recientes logrados en relación a la EC en el terreno de la epidemiología, la patogénesis, sus características clínicas, el diagnóstico y en las pautas de seguimiento.

Epidemiología

Estudios del decenio de 1950 sugerían que la prevalencia de la EC entre europeos variaba entre 1:4 000 a 1:8 000 individuos de la población general. Sin embargo, el tiempo demostró que estas evaluaciones se habían hecho sobre bases clínicas que identificaban solo a pacientes con síntomas clásicos y malabsorción. Ya en el decenio de 1970, el reconocimiento de pacientes con cuadros clínicos oligosintomáticos, junto con el advenimiento de la serología específica y el agregado de la visión endoscópica del duodeno han hecho variar notablemente la interpretación de la situación epidemiológica de la EC. En los comienzos de este periodo, la prevalencia se aproximó a 1:300 a 1:500. Todas estos métodos asociados a mejores diseños epidemiológicos aplicados a fines del decenio de 1990 y el comienzo del corriente siglo han permitido estimar que la prevalencia más realista de la enfermedad se aproxima a 1:100 individuos de la población general y que dicha situación se repite en distintas partes del mundo, incluidos Medio Oriente, India y el norte de África.^{3,4}

Varios estudios han demostrado que la prevalencia mundial de la EC ha aumentado significativamente en las últimas tres décadas. Más aún, investigaciones recientes han confirmado que, en realidad, los últimos 30 a 40 años han sido enmarcados por un verdadero incremento de la incidencia de la enfermedad. Finlandia tiene una de las tasas más altas registradas, con estimaciones recientes que sugieren una prevalencia de casi el doble de los valores históricos.⁵ Al comparar dos estudios de cohortes basados en una gran población, los autores llegaron a la conclusión de que este incremento no solo puede atribuirse a la eficacia del método de detección, sino también a los factores ambientales. Las condiciones socioeconómicas, —incluida la educación— parecerían influir en la prevalencia de la EC donde la peor condición económica y el menor nivel de educación parecerían estar asociados a una menor prevalencia.⁵⁻⁸

Los avances en la detección de la enfermedad empleando algoritmos serológicos han permitido asemejar a la EC con la imagen de un clásico “iceberg” donde hacia el vértice y por sobre el nivel del agua, se ubicarían los pacientes con sintomatología

más clara y relevante (generalmente sintomatología múltiple y de origen digestivo), mientras que por debajo de dicho nivel se ubican los pacientes con síntomas de escasa intensidad, generalmente extradigestivos, y la amplia masa de pacientes que no expresan ningún tipo de sintomatología, denominados silentes,⁹ los que superan en número a los pacientes sintomáticos. Un estudio del Reino Unido basado en una gran población ha sugerido recientemente que más de 90% de los niños con EC silente permanece sin diagnosticar.⁶ Las series de casos están empezando a poner de relieve que la EC también debe considerarse en el contexto de algunas situaciones clínicas en pacientes mayores de 60 años de edad incluyendo los casos de deterioro cognitivo y de neuropatía periférica sin causa aparente, que se resolvieron tras el diagnóstico de la enfermedad celíaca y su tratamiento específico.⁷

La EC tiene una prevalencia superior a la esperada para la población general en una serie amplia de situaciones clínicas. A dichas entidades se les reconoce como que presentan alto riesgo para padecer la enfermedad. Varios estudios han demostrado una prevalencia de EC que varía entre 5 y 13% en los hermanos de pacientes.¹⁰ Es de destacar que hasta 50% de los pacientes detectados en estudios familiares suele cursar la enfermedad en forma asintomática. En forma similar, el riesgo elevado ha sido establecido para un amplio conjunto de trastornos y donde los pacientes con EC conllevan el riesgo de presentar las mismas complicaciones que los celíacos sintomáticos. Por estas circunstancias se ha establecido concretamente la necesidad de detectar primariamente la enfermedad entre aquellas personas con alto riesgo.^{11,12}

Aún se desconoce hasta dónde debemos controlar a los familiares de primer grado que inicialmente presentaron anticuerpos negativos. En un estudio reciente se ha demostrado que si bien a largo plazo se produce progresión a EC en individuos inicialmente sin enfermedad, dicha incidencia es baja.¹³

Patogenia

Los avances en la comprensión de la interacción patogénica entre los factores genéticos, inmunológicos y ambientales en EC, se describen a continuación:

Papel del gluten

La EC es el resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. La gliadina, la fracción soluble al alcohol del gluten, es una proteína rica en aminoácidos de glutamina y prolina y es pobremente degradada por las enzimas digestivas. Las moléculas no digeridas de la gliadina, por ejemplo el 33 mer, un péptido de 33 aminoácidos, pasan a través de la barrera epitelial intestinal, posiblemente durante infecciones intestinales (por ejemplo, rotavirus) o cuando hay un incremento de la permeabilidad intestinal, e interactúa con las células presentadoras de antígenos en la lámina propia.¹⁴

Genética

En la década pasada se produjeron notables progresos en la tarea de revelar el papel de la genética en la EC. Estudios de gemelos con EC y la evaluación de familias han permitido establecer que el riesgo de herencia es principalmente atribuible a genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) en sus variantes HLA-DQ2 y DQ8. Dichos

genes son portados por 98% de los pacientes celíacos y por alrededor de 35% de la población general. Más aún, estas variantes de riesgo explican solamente entre 30 y 40% del riesgo hereditario de la EC y si bien son necesarias, no parecen ser suficientes para el desarrollo de la enfermedad.¹⁵ Estudios recientes han identificado un efecto definido de dosis-gen en la portación de los alelos HLA-DQB1 * 02 en la EC.¹⁶ Los homocigotos para HLA-DQB1 * 02 tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar la enfermedad que aquellos heterocigotos para el alelo. Un estudio italiano de 124 pacientes con enfermedad celíaca ha demostrado que ser homocigota para el alelo HLA-DQB1 * 02 se asocia con niveles séricos significativamente más altos de a-tTG y una fuerte asociación con formas histológicas más graves de la EC.^{17,18}

Se han observado diferentes mecanismos moleculares en pacientes celíacos con genes HLA-DQ8 + y HLA-DQ2 +. La enfermedad celíaca HLA-DQ2 + requiere un solo paso de modificación de la glutamina a glutamato en el proceso de deamidación. Por el contrario, Henderson *et al.* encontraron que los pasos de la modificación en la enfermedad celíaca HLA-DQ8 + es más compleja, que requiere deamidación en dos pasos de la glutamina que contiene el péptido de la gliadina.¹⁹ Esto puede explicar en parte la baja penetrancia de la enfermedad celíaca HLA-DQ8 + (5%) frente a HLA-DQ2 + (95%).²⁰

En los últimos años, las evaluaciones del genoma completo (GWAS) y los estudios de múltiples asociaciones han continuado el mapeo de genes no HLA de la EC e identificaron al locus *IL2/IL21* como un sitio de riesgo adicional. Estudios subsecuentes han identificado a otros 12 loci no HLA (casi todos ellos con implicaciones en la función inmunológica) implicados en el riesgo de padecer EC.²¹ Un estudio nuevo y reciente realizado por Dubois *et al.* con una población europea más amplia confirmó el papel de los 13 genes antes descritos y agregó otros 13 loci significativamente asociados con la EC (*BACH2*, *CCR4*, *CD80*, *CIITA-SOCS1-CLEC16A*, *ICOSLG*, *ZMIZ1*, *ETS1*, *RUNX3*, *THEMIS* y *TNFRSF14*).²² Todas estas variantes han sido reconfirmadas en poblaciones de diversos lugares del mundo.

Permeabilidad intestinal

La activación del sistema inmune adaptativo implica que la gliadina cruza el epitelio intestinal. Esto ha llevado a la formulación de la hipótesis que involucra al incremento de la permeabilidad intestinal (PI) como un evento temprano en la patogenia de la EC. Lammers *et al.* demostraron que la gliadina unida al receptor de la quemoquina CXCR3 puede inducir la liberación de zonulina que puede llevar al desmontaje de las uniones estrechas y subsecuentemente el pasaje paracelular de la gliadina a través de la mucosa.²³ Se han postulado otros mecanismos de transporte de la gliadina a través del epitelio intestinal. Schumann *et al.* demostraron que la translocación epitelial de $\alpha 2$ -gliadina-33mer (un importante gatillo de la EC) ocurre por un mecanismo de transporte transcelular de sentido apical a basal estimulado por el INF γ .²⁴ Es decir, que el transporte de la gliadina a través de la barrera epitelial en la EC puede ser tanto por vía paracelular como transcelular.

Papel de la inmunidad alterada. La inmunidad innata y adaptativa

La EC es resultado de una desregulación de los sistemas inmunes innato y adaptativo. La respuesta adaptativa es mediada por células T CD4 reactivas a la gliadina en la lámina propia, la cual se une a las moléculas clase II de HLA-DQ2 u 8 de las células

presentadoras de antígenos y en conjunto activan a células T CD4 de la lámina propia que subsecuentemente producen citoquinas proinflamatorias, particularmente el interferón γ .²⁵ La transglutaminasa tisular es una enzima en el intestino que deamida la glutamina (la transforma en glutámico) e incrementa su inmunogenicidad.²⁶ La cascada inflamatoria desencadenada induce la lesión de la mucosa.

La gliadina también activa la respuesta inmune innata en el epitelio intestinal que se caracteriza por el incremento de la expresión de IL 15 por los enterocitos, que resulta en la activación de linfocitos intraepiteliales (LIE) citotóxicos responsables de la producción excesiva de IFN γ y de la apoptosis de mismos enterocitos.^{27,28}

Los LIE CD8 + son de dos subtipos principales, $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$. Utilizando modelos murinos, Bhagat *et al.* pudieron demostrar que el subtipo $\gamma\delta$ de LIE CD8 + limita el potencial citotóxico de LIE CD8 + TCR $\alpha\beta$ + activados en la EC. Estos hallazgos sugieren que los LIE $\gamma\delta$ tienen funciones supresoras y reguladoras en la enfermedad celíaca.²⁹

Silano *et al.* descubrieron la capacidad de un decapeptido natural del trigo (p10mer) que cambia una respuesta inflamatoria de tipo Th1 y producción de IFN γ a una respuesta de tipo Th2 supresor con aumento de liberación de IL-10. A pesar del número limitado y la necesidad de estudios con mayor número de pacientes, estos datos sugieren el uso potencial de p10mer como posible agente terapéutico para la enfermedad celíaca.³⁰

Medio ambiente

Además del gluten, las infecciones microbianas y los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal han sido asociados previamente con la presentación de la enfermedad celíaca.^{31,32} Nadal *et al.*³³ analizaron la bacteriología usando muestras de biopsia duodenal de enfermos celíacos en niños con enfermedad activa y quiescente y observó la presencia de mayor cantidad de bacterias potencialmente proinflamatorias en la microbiota duodenal y su asociación en la presentación sintomática de la EC. Si estas asociaciones microbianas son patogénicas o un efecto de la enfermedad quedaría por aclararse.

Manifestaciones clínicas y condiciones asociadas

La EC puede afectar a cualquier grupo etario y determinar una multiplicidad de manifestaciones clínicas, es decir, tiene un amplio espectro de síntomas tanto gastrointestinales (GI) como extraintestinales, circunstancia que probablemente pueda explicar el retraso en su diagnóstico.³⁴

Las formas de presentación de la EC son: 1. *EC clásica*: predominan en ella los síntomas digestivos y las consecuencias de la malabsorción. 2. *EC atípica o subclínica*: es la forma más habitual de presentación. Los síntomas GI son escasos o ausentes, con predominio de las “manifestaciones extraintestinales”. 3. *EC silente o asintomática*: individuos que no presentan síntomas, con serología positiva y atrofia en la biopsia. Generalmente se detectan por pesquisa en estudios poblacionales, familiares de pacientes, individuos de grupo de alto riesgo o por el hallazgo de los signos de atrofia vellositaria en una endoscopia digestiva alta solicitada por motivos no relacionados con EC.

Actualmente la diarrea se informa como síntoma al diagnóstico en solo 30% de los casos, en tanto que la pérdida de peso se encuentra generalmente en los casos más graves. Más aún, se ha reconocido que una proporción no despreciable de

pacientes puede presentar sobrepeso al momento del diagnóstico.³⁵ Otros síntomas digestivos son distensión abdominal, dispepsia, reflujo gastroesofágico³⁶ y estreñimiento. En el análisis de una serie de 250 pacientes celíacos, los síntomas GI más frecuentes fueron: ardor retroesternal (38%), dolor epigástrico (33%), plenitud posprandial (42%), regurgitación (19%), náuseas (12%), eructos (13%) y disfagia (2%).^{37,38} En un reciente metaanálisis se demostró que la prevalencia de EC en pacientes con síndrome de intestino irritable es cuatro veces más frecuente que en los controles.³⁹ Los pacientes con EC pueden tener un riesgo 70 veces mayor que los controles de presentar colitis microscópica, y pueden, a su vez, tener mayor gravedad en la atrofia vellositaria y requerir tratamiento con corticoides o inmunosupresores para controlar la diarrea.⁴⁰

Dentro de las “manifestaciones extraintestinales”, se destacan la anemia ferropénica, osteoporosis, dermatitis herpetiforme, hipertransaminasemia, hipocalcemia y alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, neuropatía periférica, ataxia, epilepsia, calcificaciones occipitales).⁴¹ En pacientes con gluten ataxia se han detectado anticuerpos antitransglutaminasa 6 IgG e IgA que podrían ser útiles como marcador del compromiso neurológico asociado en la EC.⁴² Los pacientes celíacos tienen un incremento en el riesgo de patologías autoinmunes como la diabetes tipo 1, hipotiroidismo o hipertiroidismo, hepatopatías autoinmunes, etc.⁴³ También está asociado a cromosomopatías como el síndrome de Down y de Turner.^{44,45} La asociación entre el hipoesplenismo y un modesto incremento en el riesgo de sepsis, especialmente por el neumococo, ha dado lugar a cierta controversia sobre la recomendación de la vacunación antineumocócica en los pacientes celíacos.⁴⁶⁻⁴⁸ Finalmente, debe mencionarse que la EC puede manifestarse por primera vez durante el embarazo y/o el puerperio, lo que se ha asociado a circunstancias tales como abortos espontáneos a repetición e infertilidad.⁴⁹

Diagnóstico

Aunque la histología sigue siendo el patrón de oro para el diagnóstico de EC, continúa el debate sobre cuál de las estrategias serológicas es la más adecuada para la detección de la enfermedad y su posterior seguimiento. Además casi 10% de los pacientes presenta dificultades en el diagnóstico por la falta de concordancia entre la serología, clínica e histología.

Serología

La decisión sobre si utilizar primero EMA o a-tTG para el estudio de la EC sigue siendo controvertida. El grupo de Sheffield recomendó recientemente la IgA a-tTG como el primer test más apropiado, después de realizar un estudio en el que se evaluaron en forma simultánea a-tTG IgA, EMA IgA, antigliadina IgA e IgG, y biopsias duodenales en adultos de bajo riesgo referidos para endoscopia.⁵⁰ Incluso con EMA y a-tTG realizados al mismo tiempo, encontraron que uno de cada 13 casos detectados se perdería en el diagnóstico como resultado de la serológica falsamente negativa. La biopsia duodenal debería ser considerada siempre cuando haya una alta sospecha clínica de EC, independientemente de la serología negativa.

Con la reciente aparición de los anticuerpos antipéptidos deamidados de la gliadina (a-DGP), varios estudios han demostrado que son una herramienta significativamente

superior a la capacidad diagnóstica del anticuerpo antigliadina convencional (AGA).⁵¹ La combinación de a-DGP IgA e IgG no demostró que mejorara la sensibilidad o especificidad respecto a la de a-DGP IgA sola. La importancia clínica de a-DGP es cuestionable, ya que tiene una eficacia similar a la de a-tTG IgA. Sin embargo, actúa como una herramienta de detección adicional, observando que la combinación de a-tTG IgA y a-DGP IgA aumenta la sensibilidad al 95% sin reducir significativamente la especificidad.⁵²⁻⁵⁵ Se ha sugerido que la biopsia duodenal se podría evitar cuando el título de a-tTG IgA es más de 10 veces sobre el límite superior del valor normal con un valor predictivo positivo de 100% para el diagnóstico de la EC.⁵⁶

No existe un método confiable que permita la evaluación de la adherencia a la dieta libre de gluten (DLG). El control clínico y de laboratorio sumado a la evaluación del cumplimiento de la DLG por nutricionistas expertos resultan ser altamente efectivos en el control de pacientes luego del diagnóstico. Otros investigadores han sugerido que las pruebas serológicas no pueden desempeñar un papel satisfactorio en la vigilancia del cumplimiento de la dieta.⁵⁷ Sin embargo, estudios recientes sugieren que la determinación cuantitativa de anticuerpos constituye una adecuada estrategia de seguimiento de pacientes. Últimamente, se ha desarrollado una prueba de detección de a-tTG en la saliva, con la que se observa una buena correlación entre los títulos del anticuerpo de la saliva y del suero.⁵⁸ En los pacientes con dermatitis herpetiforme se detectan anticuerpos IgA dirigidos a la transglutaminasa epidérmica (TG3).⁵⁹ El análisis genético HLA-DQ2 y DQ8 es muy útil en pacientes con diagnóstico poco claro o que ya iniciaron la dieta sin gluten sin un diagnóstico certero, debido a su alto valor predictivo negativo.⁶⁰

Histología

La biopsia duodenal es el estudio estándar para el diagnóstico de la EC, cuyos signos característicos son la linfocitosis intraepitelial, la hiperplasia críptica y diferentes grados de atrofia vellositaria. Las imágenes endoscópicas de atrofia de la mucosa son la presencia de signo de peinado o festoneamiento en el borde de los pliegues, el patrón de mosaico en la visión frontal de la mucosa, la desaparición o disminución de la altura de los pliegues duodenales y la visión de los vasos subepiteliales por transparencia.⁶¹

La clasificación de las lesiones mucosas usando los criterios modificados de Marsh^{62,63} es ampliamente utilizada en la enfermedad, pero como ocurre en cualquier sistema de clasificación, la presencia de múltiples categorías hace que la misma sea propensa a variaciones interobservador.⁶⁴ En un estudio prospectivo reciente de un panel de 60 biopsias duodenales evaluado por seis patólogos expertos diferentes permitió que Corazza *et al.* establecieran un nuevo sistema de clasificación en tres grados que proporcionaría un mejor acuerdo interobservador en comparación con la clasificación clásica.⁶⁵ La distribución en parches de lesiones de la mucosa duodenal en la EC determina que la toma de biopsias en áreas escasamente enfermas pueda resultar en un diagnóstico falso negativo. Una revisión retrospectiva reciente reveló que se requieren tres muestras de biopsia para confirmar la enfermedad celíaca en 95% de los 247 adultos estudiados. Sin embargo, para garantizar el 100% de confiabilidad en el diagnóstico de la EC se recomienda que deben tomarse, al menos, cuatro muestras duodenales.⁶⁶ Un estudio multicéntrico reciente demostró que la lesión duodenal estaba limitada en el bulbo en 2.4 % de 665 niños con EC. Los autores sugieren tomar biopsias tanto del bulbo duodenal como del duodeno distal.⁶⁷

Tratamiento

La adherencia de por vida a la DLG es el tratamiento específico de la EC, el cual involucra la eliminación del trigo, la cebada y el centeno de la dieta. Varios estudios sugieren que la avena es tolerada por la mayoría de los celíacos; sin embargo, no es recomendado en todos los países debido a que la avena comercializada habitualmente está contaminada principalmente con trigo o su harina durante el cultivo, la cosecha, el transporte y/o su procesamiento.⁶⁸ Se está estudiando una serie de alternativas a la DLG y estas van desde la estrategia de tratamiento enzimático hasta medicaciones antiinflamatorias.

Dieta libre de gluten

Akobeng y Thomas⁶⁹ remarcaron que la cantidad de gluten que puede ser tolerada varía ampliamente entre individuos con EC y que la recomendación actual del Códex alimentario de 20 ppm de gluten en los productos libres de gluten no es suficientemente protector para todos los celíacos.⁷⁰ Ellos recomiendan que esta concentración debe ser disminuida en el intento de alcanzar una ingesta diaria de gluten de menos de 10 mg que es la cantidad de gluten ingerida por día que es poco probable que cause cambios histológicos significativos.

En la revisión sistemática de Akobeng *et al.*⁷¹ se observó que la adherencia a la DLG no fue suficiente para alcanzar niveles comparables en la calidad de vida, en lo relacionado a la salud de los pacientes celíacos con respecto a controles sanos. En contraste, estudios prospectivos recientes de nuestro grupo destacan que pacientes con DLG bien controlado lograron un nivel de calidad de vida similar a personas de una población general.⁷² Ambos estudios concuerdan, sin embargo, que la calidad de vida en la EC se empeora por la pobre adherencia y la presencia de síntomas. La fatiga es un síntoma bien reconocido en la EC que responde al tratamiento con L-carnitina.⁷³

Recientemente, en estudios franceses⁷⁴ y alemanes⁷⁵ sobre seguimiento prolongado de niños con EC se ha identificado un pequeño número de pacientes asintomáticos que han desarrollado latencia prolongada (histología duodenal normal) con una dieta que contienen gluten (tolerancia). Sin embargo, el riesgo potencial de complicaciones extraintestinales (por ejemplo, osteoporosis) y el conocimiento que la latencia puede ser transitorio, los autores recomiendan DLG y control médico regular hasta que el fenómeno de la tolerancia al gluten en la EC sea mejor comprendido.

La “desintoxicación” de la harina de trigo se logró con éxito en el estudio de Rizello *et al.*⁷⁶ por fermentación con una nueva mezcla de lactobacilos seleccionados y proteasas fúngicas. Su enfoque conceptual se asemeja al de Gianfrani *et al.*⁷⁷ quienes mostraron que el tratamiento de la harina de trigo integral con el mejorador de masa, la transglutaminasa microbiana, bloquearon el efecto estimulador de la harina de líneas celulares T reactivas derivadas de 12 pacientes con enfermedad celíaca. Se requieren estudios para evaluar los efectos a largo plazo de la ingestión de estas formas de harina de trigo desintoxicados en la enfermedad celíaca. Otro futuro tratamiento en estudio es el AT-1001, derivado de una proteína secretada por *Vibrio cholerae*, se encuentra actualmente en fase II de ensayos clínicos como tratamiento potencial oral para la enfermedad celíaca. A pesar del limitado tamaño muestral (n = 21), la fase I del ensayo clínico doble ciego mostró que las expresiones orales AT-1001 (12 mg) es bien tolerado y parece reducir los síntomas gastrointestinales en celíacos expuestos al gluten.^{78,79} Se cree que AT-1001 disminuye la respuesta inmune innata en la enfermedad celíaca

mediante el bloqueo de la permeabilidad intestinal y subsecuentemente la reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias.

Se debe evaluar en los pacientes celíacos si presentan deficiencias de vitaminas y minerales, incluyendo al ácido fólico, B12, vitaminas liposolubles, hierro y calcio, y cualquier deficiencia debe ser tratada. En un estudio multicéntrico controlado y doble ciego se mostró que la suplementación de vitaminas del complejo B por 6 meses normalizó la homocisteína y mejoró la calidad de vida de pacientes celíacos que estaban con DLG.⁷⁸ El tratamiento con DLG induce una rápida y significativa mejoría en la calidad de vida de los pacientes con síntomas típicos y atípicos. El deterioro de la calidad de vida durante el seguimiento de estos pacientes está asociado con la falta de adherencia estricta de la DLG.⁸⁰⁻⁸³

Puntos relevantes

- La EC es una enfermedad autoinmune caracterizada por una enteropatía inducida por la ingesta de gluten, reconocida actualmente como un desorden inflamatorio multiorgánico, que afecta a individuos genéticamente predispuestos.
- Tiene una prevalencia de aproximadamente 1% de la población general.
- La conciencia generalizada sobre la EC atípica o subclínica en todas las edades está en aumento.
- A pesar de la mejora en la eficacia de los estudios serológicos y la prueba de HLA, la histología del intestino delgado sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico.
- La DLG constituye el único tratamiento aceptado que revierte la enfermedad. Las alternativas a la DLG de por vida han mostrado ser cada vez más prometedores en los últimos años.

REFERENCIAS

1. Gee SJ. The coeliac affection. St Bartholomew's Hosp Rep. 1888;24:17-20.
2. Losowsky MS. A history of celiac disease. Dig Dis. 2008;26:112-120.
3. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease? Gastroenterology. 2005;128:S47-S51.
4. Fasano A, Berti I, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163:286-292.
5. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, *et al.* Increasing prevalence of celiac disease over time. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1217-1225.
6. Ravikumara M, Nootigattu VKT, Sandhu BK. Ninety percentage of celiac disease is being missed. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45:497-499.
7. Lurie Y, Landau D, Pfeffer J, Oren R. Celiac disease diagnosed in the elderly. J Clin Gastroenterol. 2008;42:59-61.
8. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, *et al.* Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. Ann Med. 2008;40:223-231.
9. Catassi C. Screening of Coeliac Disease. En: Maki M, Collin P, Visakorpi JK (eds): Coeliac Disease. Tampere, Coeliac disease study group. 1996. pp. 23-33.
10. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, *et al.* HLA related genetic risk for celiac disease. Gut. 2007;56:1054-1059.

11. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*. 2006;82:705-712.
12. Grover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P. Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis*. 2007;39:903-907.
13. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, *et al*. The incidence of celiac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis*. 2008;40:97-100.
14. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, *et al*. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-2279.
15. van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C, *et al*. Genetics in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:323-339.
16. Murray JA, Breannan Moore S, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, *et al*. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1406-1412.
17. Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C, *et al*. HLA-DQB1*02 dose effect on RIA antitissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:288-292.
18. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zane JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:256-260.
19. Henderson KN, Tye-Din JA, Reid HH, Chen Z, Borg NA, Beissbarth T, *et al*. A structural and immunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiac disease. *Immunity*. 2007;27:23-34.
20. Hunt KA, Franke L, Deloukas P, Wijmenga C, van Heel DA. No evidence in a large UK collection for celiac disease risk variants reported by a Spanish study. *Gastroenterology*. 2008;134:1629-1630.
21. van Heel DA, Franke L, Hunt K, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, *et al*. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harbouring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007;39:827-829.
22. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, *et al*. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42:295-302.
23. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, *et al*. Gliadin induce an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008;135:194-204.
24. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmermann-Kordmann M, Schneider T, *et al*. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha (2)-gliadin-33mer in celiac sprue. *Gut*. 2008;57:747-754.
25. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, *et al*. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:551-563.
26. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, *et al*. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4:713-717.
27. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, *et al*. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125:730-745.
28. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, *et al*. Coordinated induction by IL15 of a TCR independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-366.

29. Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, *et al.* Small intestinal CD8+TCR NKG2A+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest.* 2008;118:281-293.
30. Silano M, Benedetto RD, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Trecca A, *et al.* A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-type response in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:415-423.
31. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between faecal microbiota of celiac children and healthy controls. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2007;8:9-14.
32. Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:894-904.
33. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol.* 2007;56:1669-1674.
34. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What are Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease? *Gastroenterology.* 2005;128:S47-S51.
35. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2356-2359.
36. Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Compagni L, Reyes H, *et al.* Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Celiac Disease and the Effects of a Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun 30. [Epub ahead of print]
37. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology.* 2005;128:S1-S9.
38. Dewar D, Ciclitira P. Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S19-S24.
39. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P, *et al.* Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169:651-658.
40. Green PH, Yang J, Cheng J. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1210-1216.
41. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005;128:(Suppl) S74-S78.
42. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008;64:332-343.
43. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1999;117:297-303.
44. Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideoni 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;44:583-586.
45. Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ, *et al.* Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:149-154.
46. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20:113-116.
47. Ludvigsson JF, Olen O, Bell M, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut.* 2008;57:1074-1080.
48. Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D, Ahmad T, Jewell DP, Goldacre MJ. Pneumococcal infection in patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:624-628.

49. Smecuol E, Maurino E, Vázquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, *et al.* Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy and puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:63-89.
50. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, *et al.* What is the role of serological testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:314-320.
51. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:426-432.
52. Kaukinen K, Collin P, Laurila K, Kaartinen T, Partanen J, Mäki M. Resurrection of gliadin antibodies in celiac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1428-1453.
53. Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, Argonz J, Smecuol E, *et al.* Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem.* 2007;53:2186-2192.
54. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, *et al.* Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol.* 2010;16:3144-3152.
55. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, *et al.* New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem.* 2010;56:661-665.
56. Hill PG, Holmes GKT. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:572-577.
57. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, *et al.* A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1227-1235.
58. Bonamico M, Nenna R, Luparia RP, Perricone C, Montuori M, Lucantoni F, *et al.* Radioimmunological detection of antitransglutaminase autoantibodies in human saliva: a useful test to monitor coeliac disease follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:364-370.
59. Hull CM, Liddle M, Hansen N. Elevation of IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 2008;159:120-124.
60. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:695-699.
61. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:223-229.
62. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunological approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology.* 1992;102:330-354.
63. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardization report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185-1194.
64. Pinto Sánchez MI, Smecuol E, Vázquez H. Very high rate of misdiagnosis of celiac disease in clinical practice. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39:250-243.
65. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C *et al.* Comparison of the interobserver reproducibility with different histological criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:838-843.
66. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1082-1087.

67. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RP, Barbera C, *et al.* Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:618-622.
68. Thompson T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:376-379.
69. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1044-1052.
70. Codex-Alimentarius-Commission. Codex Standard. Joint FAO/WHO Foods Standards Programme. Rome: WHO; 1981. pp. 118.
71. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1044-1052.
72. Nachman F, Del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, *et al.* Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis.* 2010;42:685-691.
73. Ciacci C, Peluso G, Iannoni E, Siniscalchi M, Iovino P, Rispo A, *et al.* L-Carnithine in the treatment of fatigue in adult celiac disease patients: a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2007;39:922-928.
74. Matysiak-Budnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, *et al.* Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut.* 2007;56:1379-1386.
75. Hopman EGD, von Blomberg ME, Batstra MR. Gluten tolerance in adults with celiac disease 20 years after diagnosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:423-429.
76. Rizello CG, De Angelis MD, Di Cagno R. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microb.* 2007;73:4499-4507.
77. Gianfrani C, Siciliano RA, Facchiano AM. Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal t cells in celiac disease. *Gastroenterology.* 2007;133:780-789.
78. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with celiac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:811-816.
79. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in celiac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:757-766.
80. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, *et al.* Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis.* 2009;41:15-25.
81. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology.* 2009;136:99-107.
82. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2265-2269.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Carlos Lifschitz (Argentina):

Brillante, realmente, como siempre. Si yo entiendo o extrapolo lo que estás diciendo, en un individuo que tenga síntomas o no, pero que tenga serología positiva, yo sé que la Pediatría no es tu área, pero por arriba de los 2 años de edad, no hace falta hacer biopsia, ese paciente necesita dieta libre de gluten, tenga biopsia positiva o negativa y ¿para qué se va a hacer biopsia si tiene un HLDQ 8 o 2? ya ese paciente necesita dieta.

Dr. Julio Bai:

Si no lo tuviera, de acuerdo a los estudios de Diana Ludwinson, es probable que se muera antes si uno no hace dieta libre de gluten, obviamente. Me estás leyendo la mente y me parece que de la manera que muestro la información los induzco a pensar así a todos ustedes, pero estas son decisiones que dependen de una convención que diga: atención los individuos con sensibilidad al gluten: deben tratarse, independientemente de que tengan enfermedad celíaca o no. Si esto se lo transmiten a Mike Marsh, quien ha sido un tipo extraordinario a nivel inteligencia, te dice: absolutamente sí, la verdad es que mi inclinación es a que sí, el problema es que esto se transformaría en una decisión que resumiría en un concepto que dijo una patóloga, la que era jefa de patología de mi hospital, que para nosotros todos son celíacos a menos que demuestren lo contrario y la verdad creo que se necesita mucha fuerza, más trabajo como para avalar esto.

Dr. Fagundes Neto:

Vuelvo a la cuestión de la biopsia para el diagnóstico. Durante 40 años nos pasamos divulgando que el diagnóstico de enfermedad celíaca se hace por biopsia, aunque la lesión no sea patognomónica, es característica. Recientemente en la reunión de aspirantes de este año hay gente abogando porque no se haga más la biopsia, la biopsia no es necesaria para el diagnóstico de enfermedad celíaca. Para nosotros suena como algo muy negativamente sorprendente, porque hacer un diagnóstico equivocado significa que el niño será sometido a una dieta por toda su vida, de un tipo de alimento que es considerado fundamental para nosotros en la sociedad occidental y no hacer el diagnóstico significa tener todos los problemas que mostraste. Muy bien, entonces, quiero levantar esta discusión así, la biopsia por definición es fundamental para el diagnóstico de enfermedad celíaca, ¿en su opinión?

Dr. Julio Bai:

Esperaba esto, porque es lo que escucho en todos lados y sobre lo cual discuto muchas veces. Creo que un problema que tenemos y creo que lo tienen específicamente los pediatras, es el dogma y el seguimiento del dogma a ultranza. Recordemos que en el año 1979 surgen los primeros criterios organizados de diagnóstico de enfermedad celíaca que requerían tres biopsias, ese dogma siguió hasta 1989. Ya contaba en el año 1979 con dos trabajos de un peso extraordinario. Guandalini publica su primer trabajo con miles de chicos, donde decía que no eran necesarias las tres biopsias y lograr que nuestros pediatras decidan no hacer tres biopsias debe haber durado hasta el 2000; o sea que ese dogma se transformó en una obligación que no tenía razón, habida cuenta del ingreso a nuestro arsenal terapéutico de los anticuerpos, por ejemplo. Realmente nosotros acabamos de trabajar sobre ese tema y publicar un trabajo donde dice el momento de la no biopsia y hoy desde el punto de vista serológico se puede tener posibilidad de predicción en 100% en el diagnóstico de la enfermedad celíaca con el buen uso de la nueva serología que hay en la enfermedad celíaca y probablemente podríamos evitar biopsias en más de 93% de los pacientes con enfermedad celíaca o en quienes se descarte la misma. Pero esta discusión que tiene que ver con la metodología diagnóstica, hoy está apoyada, por lo menos inicialmente por información, como los estudios de mortalidad y morbilidad que les estoy mostrando y me parece que si nosotros logramos profundizar un poco más en este aspecto en conocer la historia natural de los individuos celíacos, no los clásicos, sino los subclínicos o asintomáticos y además la historia natural de los sensibles al gluten en mi impresión de acuerdo a la tendencia es independiente esta decisión de realizar dieta libre de gluten o no de la biopsia, haríamos una dieta libre de gluten a todos los individuos con serología positiva, porque hay una reactividad inmunológica anormal y probablemente eso es lo que lleva a la mortalidad temprana en estos individuos.

Dr. Francisco Sylvester:

Muchas gracias, por una brillante exposición. Mi pregunta es: ¿se puede prevenir la enfermedad celíaca dependiendo de la introducción de gluten a cierta edad? ¿Cuál es el papel de la lactancia materna exclusiva en riesgo de enfermedad celíaca?

Dr. Julio Bai:

Fantástica pregunta, Francisco. La verdad me parece que es uno de los aspectos más interesantes que ha habido en términos de la terapéutica en cuanto a la capacidad de prevenir, hasta donde conozco y hasta donde interpreto los resultados, no hay prevención primaria, no hay forma de prevención primaria; podría existir en función de que se desarrolle la famosa vacuna induciendo tolerancia, pero está tan en su comienzo esta historia que no sabemos cuándo y si es efectiva, cuánto durará y si va a requerir retratamientos esto. En términos

de la prevención primaria por la lactancia, hemos pasado de un lado al otro; el concepto actual es un concepto todavía muy teórico que un grupo muy importante con un apoyo extraordinariamente importante de dinero en Europa está desarrollando a través de un trabajo y esto es tratar de generar tolerancia a la gliadina en la ventana que hay dentro de los 4 a los 6 meses de los niños que están sometidos a lactancia materna; en esa ventana de 4 a 6 meses darles cantidades mínimas de gluten como para que se genere un fenómeno *tolerogénico* en las células presentadoras de antígenos, esto está en desarrollo; en realidad el concepto que tengo de María Luisa, que en realidad no está abierto –María Luisa no ha abierto los resultados– es que hay menos biopsias positivas, esto es lo que saben, pero no saben de qué grupo son. Y en cuanto a qué hacer con la lactancia, todo el mundo ha jerarquizado el valor de la lactancia materna prolongada, pero el punto del momento de ingreso del gluten a la alimentación va a ser muy dependiente de los resultados que surjan en futuros estudios, incluso este de María Luisa Merini y sus colaboradores, en ese sentido la verdad es que creo que está abierto. El resultado de todo este análisis que se ha hecho de lo que existe hasta este momento parecería que lo que se logra es retrasar la aparición de enfermedad celíaca y cambiarle el fenotipo, parecería ser menos seria la enfermedad, parecería ser subclínica o silente en los que aparecen posteriormente con la enfermedad frente a la modificación dietaria de postergar el ingreso de la salda. Por eso este argumento lo que hace es ser muy cauteloso con los resultados de los estudios nuevos, tanto el de María Luisa como el de Bob Anderson en términos de aplicar la vacuna, porque no sabemos cuánto dura este proceso.

Dra. Vera Sdepanian:

Parabienes por tu presentación. Delante de esta sensibilidad tenemos al gluten como un veneno porque casi un tercio de la población es probable que tiene o enfermedad celíaca o anticuerpos positivos y mínima alteración de enteropatía, o no anticuerpos, no alteración y clínica. Entonces, a lo mejor cambiar al trigo y transformar este trigo que no sea tóxico. La otra pregunta, si me permites: ¿tú crees que la adherencia a la dieta sería la misma en los celíacos con biopsia positiva y estos que tienen sensibilidad solo, o anticuerpo positivo o nada positivo, solo clínica?

Dr. Julio Bai:

Con respecto a la primera pregunta que me haces, yo particularmente voy a dar un término argentino, me borro, porque las variantes genéticas del trigo son tan fantásticas que es imposible que eso llegue a la práctica de que se disponga en todos lados de la misma variante no tóxica de gluten. Creo que de lograrse esto va a demandar años, décadas y me parece importante considerarlo. El segundo aspecto es relacionarlo a que si cumplir estrictamente es lo mismo que cumplir parcialmente, en algunos aspectos sí y en otros no. En aspectos de la

sintomatología, por ejemplo, de la calidad de vida o la sintomatología, el cumplir parcialmente la dieta libre de gluten termina afectando a los pacientes, por ejemplo, les genera más depresión a largo plazo, las curvas que encontramos nosotros en el seguimiento de los pacientes con fracturas, por ejemplo, demuestra que los que cumplen parcialmente con la dieta libre de gluten, tienen peor calidad de sus huesos y peores resultados en términos de fracturas. En otros aspectos, los individuos no expresan diferencias de los que cumplen totalmente a los que cumplen parcialmente; lo que más me preocuparía, porque digamos yo he hecho deporte toda mi vida y estuve a muchísimo riesgo de fracturas, he tenido fracturas y la verdad no le temo a las circunstancias, sí le temería a morirme dos o tres años antes, quisiera vivir 120 o 130 años; en ese aspecto, no hay ningún estudio que lo defina y me parece bastante difícil lograr estudios de ese tipo, porque se puede hacer en un ámbito de investigación cerrada, donde ustedes tienen controladas todas las variables, números pequeños de enfermos para que puedas controlar todas las variables y no esos estudios poblacionales muy grandes donde la variables se dispersan notablemente y estamos mezclando peras con manzanas, pero creo que uno tiene que manejarse con algunas pautas, las que tengo es que no es lo mismo hacer dieta estricta que hacer dieta parcial.

Esofagitis eosinofílica

Samuel Nurko

RESUMEN

La esofagitis eosinofílica (EE) es un padecimiento atópico de la mucosa esofágica que se caracteriza por infiltración eosinofílica por alérgenos. Consensos recientes han determinado que el diagnóstico se realiza en presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alto poder en biopsias esofágicas y en ausencia de reflujo gastroesofágico patológico. Se ha encontrado en todo el mundo y su prevalencia ha aumentando gradualmente. Los síntomas característicos incluyen disfagia e impactación de alimentos; en niños pequeños puede manifestarse con bajo peso, reflujo gastroesofágico y dificultad en ingerir alimentos. Los alérgenos más comunes incluyen leche, huevo, cacahuates, mariscos, chícharos, res, pescado, centeno, jitomate y trigo. El tratamiento se ha dividido en dos grupos: a) nutricio; y b) antiinflamatorio. El apoyo nutricional es con base en la eliminación de alimentos potencialmente alérgicos y puede ser específico, empírico o total con el uso de dietas elementales. Por lo general es seguro y ofrece un tratamiento efectivo a largo plazo, pero a veces es difícil de seguir y hay que monitorizar para evitar deficiencias nutrimentales. Los antiinflamatorios pueden ser sistémicos o tópicos. La administración de esteroides tópicos como la fluticasona o la budesonida es una alternativa simple y eficaz, pero tiene efectos secundarios potenciales, por lo que su uso a largo plazo tiene limitaciones. Aún no se ha establecido cuál es el mejor tratamiento a largo plazo. Independientemente del tratamiento y dado de que no existen marcadores biológicos no invasivos, se debe repetir la endoscopia después del tratamiento para asegurar que la inflamación ha desaparecido.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is an atopic disease of the esophageal mucosa characterized by eosinophilic infiltration and epithelial cell hyperplasia induced by allergens. Recent consensus have determined that the diagnosis is made when more than 15 eosinophils per high power field are found in esophageal biopsies when there is no evidence of pathologic gastroesophageal reflux. It has been described all around the world, and its prevalence has increased in recent years. The characteristic symptoms include dysphagia and food impaction; in young children the clinical data are failure to thrive, food refusal or gastroesophageal reflux. The most common allergens that have been identified include milk, eggs, peanuts, shellfish, peas, beef, fish, tomato and wheat. There are two main available treatments: a) nutritional and b) use of

ant inflammatory medications. The nutritional treatment is based on elimination of potential allergenic foods, and can be specific, empiric or total, with the use of elemental diets. They are safe and offer a long term treatment, although at times is difficult to follow; careful monitoring to avoid nutritional deficiencies is necessary. Anti-inflammatories can be systemic or topical. The administration of topical steroids like fluticasone or budesonide are a simple and effective alternative but have potential side effects, so their long term use may be limited. The best long term treatment has not been established. Independently of the treatment, and given there is still no non-invasive biomarker, it is necessary to do repeated endoscopies to ensure the inflammation has been treated.

Introducción

La esofagitis (EE) es un padecimiento atópico de la mucosa esofágica que se caracteriza por infiltración eosinofílica e hiperplasia de las células epiteliales inducidas por alérgenos. Hasta hace poco la presencia de eosinofilia esofágica se atribuía únicamente a la presencia de reflujo gastroesofágico. Sin embargo, en los últimos años se ha determinado que existen pacientes en los que la presencia de eosinofilia esofágica puede ser secundaria a alergias de diferentes tipos y esta nueva entidad conocida como esofagitis eosinofílica ha sido bien caracterizada.^{1,2}

Definición

La EE es una enfermedad en la que el epitelio escamoso esofágico, o los tejidos esofágicos más profundos, contienen una infiltración eosinofílica densa que no responde a tratamiento antiácido con inhibidores de bomba de protones y no está relacionada con reflujo gastroesofágico.^{1,3} Consensos recientes han determinado que el diagnóstico se realiza en presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alto poder en biopsias esofágicas, en ausencia de reflujo gastroesofágico patológico.⁴

Epidemiología

La EE se ha encontrado en todo el mundo y su prevalencia ha aumentado en años recientes. Afecta más frecuentemente a los varones y a todos los grupos etarios.⁵ La mayoría de los pacientes tiene síntomas asociados de atopía. Su incidencia y prevalencia no se han determinado. En un estudio de 214 niños con eosinofilia esofágica evaluados en un hospital de referencia entre 1993 y 1995, el diagnóstico de EE se realizó en 9.3%.⁶ Noel *et al.*⁵ informaron que en los años 2000 a 2003 la incidencia anual de EE pediátrica fue de aproximadamente 1 en 10 000, con una prevalencia de 4.296 casos por 10 000 niños al final de 2003. También observaron un patrón familiar.⁵ En un estudio reciente en donde se revisó la experiencia a largo plazo de 14 años de una sola institución, se informó el seguimiento de 660 pacientes. De estos, en 68% se presentó antes del primer año de vida y se describió un incremento significativo en el número de pacientes.⁴ En 11 hubo resolución de las alergias alimentarias y en 33 hubo resolución parcial de ellas, lo que implica que únicamente 10% eliminó las alergias. La mayoría respondió a tratamiento, pero la inflamación regresó cuando el tratamiento se suprimió. En esta serie no hubo progresión de otras complicaciones gastrointestinales.⁴

Fisiopatología

Aun cuando se considera que el esófago es un conducto para que la comida viaje de la boca al estómago, estudios recientes muestran que tiene un potencial inmunológico. La etiología de la EE no se ha establecido aunque la mayoría de los investigadores está de acuerdo que está mediada por respuesta inmunológica.⁷ Debido a la asociación entre eosinófilos y alergia, se ha sugerido que la alergia a alimentos juega un papel importante. Los alérgenos que más frecuentemente se han encontrado incluyen leche, huevo y trigo.⁸ El medio ambiente también se ha asociado con alergias.^{9,10}

Patología

La mucosa esofágica normal está compuesta de epitelio estratificado escamoso con linfocitos aislados, células dendríticas y mastocitos, pero no contiene células inflamatorias o eosinófilos. La presencia de inflamación con eosinófilos puede encontrarse en varios padecimientos, que incluyen enfermedad por reflujo gastroesofágico, EE, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones con parásitos y problemas colágeno-vasculares.^{5,7,11} Existen diversos marcadores histopatológicos de EE.^{5,7,11} Primero el epitelio contiene una infiltración densa de eosinófilos. El número exacto de eosinófilos que se requiere para el diagnóstico no está bien establecido; después de varios consensos, se

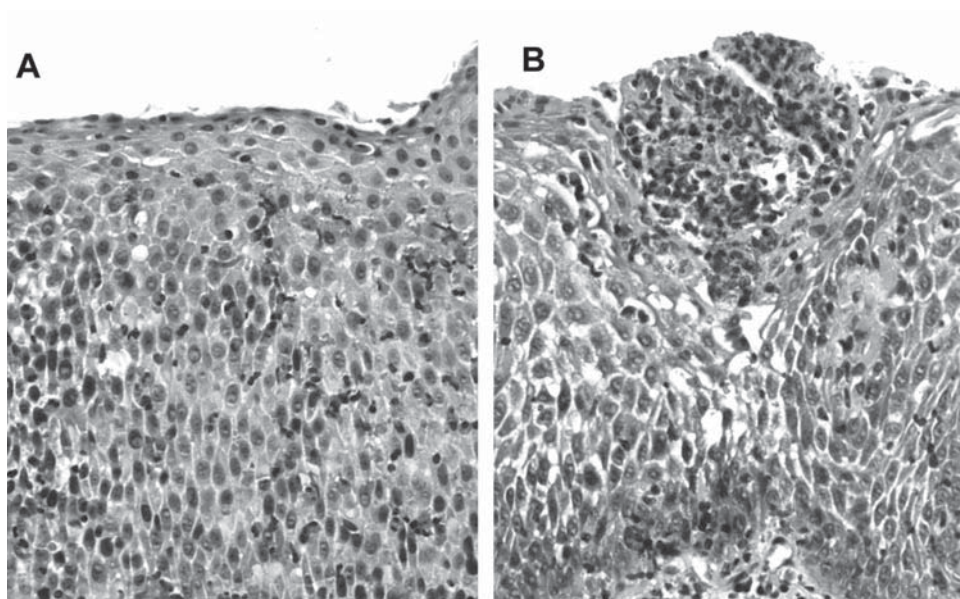


FIGURA 7-1. A. Fotomicrografía que muestra un número aumentado de eosinófilos en el epitelio escamoso de un niño con EE (400 x); **B.** Fotomicrografía que muestra microabscesos eosinofílicos en la mucosa esofágica. (Figura adaptada con permiso de: Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:260-70.) [Fox, 2002 #59]

acepta que el paciente debe tener > 15 eosinófilos por campo de alto poder.¹⁰ Puede haber abscesos de eosinófilos y existe evidencia de degranulación de los eosinófilos.¹⁰ Además, estos cambios se encuentran en una biopsia en la que existe también hiperplasia marcada de la capa basal del epitelio esofágico. Estos hallazgos patológicos ocurren a lo largo del esófago, particularmente en el tercio proximal.^{12,13} Los hallazgos característicos se muestran en la Figura 7-1.

El número de biopsias necesarias para realizar el diagnóstico no se ha determinado, pero estudios recientes muestran que las anomalías histológicas son variables. En un estudio de 30 pacientes con EE una sola biopsia mostró una sensibilidad de 70%, ésta aumentó a 84 y 97% con dos o tres biopsias, respectivamente.¹⁴

Cuadro clínico

La EE ocurre más frecuentemente en varones. Los síntomas característicos incluyen disfagia e impactación de alimentos. Los síntomas son intermitentes y varían con la edad. En niños pequeños las manifestaciones más comunes incluyen bajo peso, reflujo gastroesofágico y dificultad en ingerir alimentos.³ Conforme crece el paciente empieza a manifestarse la disfagia, que es el síntoma más prominente en el adolescente y adulto. En un informe reciente de 103 pacientes, 12.5% presentó problemas de alimentación (edad media de 3.5 años); 25%, vómito (edad media de 7.9 años); 25% cursó con dolor abdominal (edad media, 12 años); 26%, con disfagia (edad media, 13 años) y 6.8%, con impacto de algún alimento (edad media, 16 años).⁵ La impactación de alimentos puede ser el síntoma de presentación hasta en 20% de los niños con EE. La duración media de síntomas antes de llegar al diagnóstico fue de 11.5 años (límites 4-15).¹⁵

La disfagia es crónica, intermitente y no responde a tratamiento con antiácidos. Puede ser secundaria a disminución del diámetro esofágico, estenosis, anillos o dismotilidad esofágica.^{3,11,16} La fisiopatología de la disfagia en pacientes sin problemas anatómicos no se ha establecido. En un estudio reciente demostramos que en pacientes con EE sin problema anatómico existen anomalías en la motilidad esofágica consistentes en peristalsis inefectiva y contracciones de alta amplitud.^{17,18} Estudios en adultos han mostrado que las anomalías inespecíficas desaparecen con el tratamiento efectivo. Los pacientes pueden tener pirosis, lo que a veces presenta dificultad en establecer el diagnóstico diferencial con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{1,19} Puede haber mejoría clínica parcial después de la administración de antiácidos,⁷ pero la mayoría de los pacientes no responde a tratamiento antirreflujo, incluyendo a la funduplicatura.^{3,20,21} Aproximadamente 50% tiene otros síntomas alérgicos como eccema, rinitis alérgica y broncoespasmo.^{1,7} Existe una historia familiar de alergia hasta en 30 a 50%.⁷

Estudios de laboratorio, radiológicos y endoscópicos

Laboratorio

La presencia de eosinofilia es común, pero no universal. En estudios recientes en adultos se identificó en 50%.²² En un estudio de 30 niños la cuenta media de eosinófilos fue de 582.²³ Pacientes con EE pueden tener evidencia de alergia en estudios de laboratorio. En 9/14 niños la IgE estuvo normal.⁷ La presencia de pruebas cutáneas por pruebas de inmunoalérgenos (RAST), rascado de piel, o por parches en piel es inconsistente. En

una serie de 30 niños, 62% tenía ya sea prueba de RAST o de rascado positiva.²³ Es posible que las pruebas con parches sean más sensitivas. Los alérgenos más comunes que se identificaron con pruebas de parche incluyeron leche, huevo, cacahuates, mariscos, chícharos, res, pescado, centeno, jitomate y trigo.²⁴ Los pacientes tenían un promedio de 2.7 ± 3.3 de reacciones a alimentos. Spergel trató de establecer el valor predictivo de las pruebas cutáneas y de parche para poder identificar a los alimentos asociados a la EE y encontró que el valor predictivo positivo y negativo fue altamente variable, de 30 a 90%.²⁵ La presencia de IgE o pruebas cutáneas positivas contra un alimento específico indica sensibilización, pero no necesariamente alergia clínica.²⁶ Hay que recordar que puede haber alérgenos del medio ambiente que también pueden contribuir.²⁶ Las pruebas de parche aún se consideran en etapa de investigación. La prueba definitiva de que un alimento está causando la EE es demostrar que existe cura clínica y endoscópica al eliminar el alimento sospechado. De preferencia debe demostrarse retorno de la eosinofilia al reintroducir el alimento.^{24,26,27}

Esofagograma

Pacientes con EE pueden tener una serie de hallazgos radiográficos, aunque ninguno es patognomónico. El esófago puede aparecer de calibre disminuido o de calibre pequeño e incluso puede identificarse estenosis. El calibre disminuido se puede extender a lo largo de todo el esófago y por lo tanto, pasar desapercibido en el estudio de contraste. En una serie pediátrica 13/18 niños tenían un diámetro normal, mientras que 3 tenían estenosis.²³

Endoscopia

Los hallazgos endoscópicos pueden ser dramáticos y pueden ser confundidos con enfermedad por reflujo, candidiasis o lesiones congénitas. En otras ocasiones la mucosa se puede ver normal o presentar cambios leves. En general se ha descrito que pacientes con EE presentan granularidad, vascularidad anormal, fisuras, surcos y exudados (Figura 7-2).

Además se pueden apreciar anillos, estenosis y mucosa muy friable.^{1,8} La presencia de un exudado blanquecino parecido a la candidiasis indica microabscesos eosinofílicos.^{3,28} En general no hay ulceración.¹ Hay que recordar que en ocasiones la mucosa parece ser normal, por lo que la única manera de hacer el diagnóstico es por medio de biopsia.²²

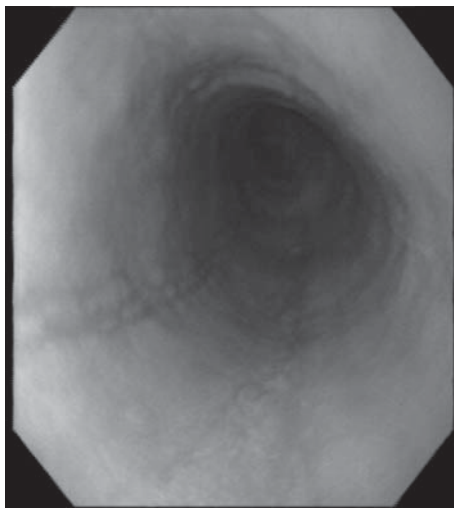


FIGURA 7-2. Hallazgos endoscópicos mostrando una mucosa pálida con ausencia de marcas vasculares y surcos lineares. (Figura adaptada con permiso de: Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:260-70.) [Fox, 2002 #59]

pH-metría e impedancia esofágica

En los pacientes con EE en general se encuentran estudios de pH-metría e impedancia esofágica normales.^{3,6,11,12,16,23,29,30} Por lo tanto, la presencia de esofagitis microscópica intratable a pesar de tratamiento agresivo con antiácidos cuando los estudios de pH-metría son normales, sugiere el diagnóstico de EE.³¹ Hay que recordar que existen pacientes que pueden tener una combinación de los dos padecimientos y esto explica por qué en ocasiones puede haber una respuesta clínica parcial al tratamiento con antiácidos.³

Manometría esofágica

Aun cuando la disfagia es uno de los síntomas más prominentes, su fisiopatología no está bien establecida.^{12,29,32-36} Estudios de manometría estacionaria han mostrado que existen alteraciones no específicas, tanto en niños como adultos.^{17,18,29,37} Se han descrito contracciones terciarias, aperistalsis, contracciones simultáneas, espasmo difuso o contracciones de amplitud alta.^{17,31,37,38} Estudios en adultos han mostrado que las alteraciones manométricas desaparecen una vez que se da tratamiento adecuado.²⁹ Estudios de manometría esofágica de 24 horas en niños mostraron persistalsis inefectiva, contracciones de amplitud alta y una alta correlación con síntomas, en particular con disfagia.¹⁷ Por tanto, es posible que la naturaleza intermitente de la disfagia esté relacionada con anomalías motoras no específicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de EE debe considerarse en pacientes que se presentan con impactación de alimentos en el esófago, en pacientes pequeños que rehúsan la ingestión de alimentos, o en pacientes con disfagia u otros síntomas esofágicos que no han respondido a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones por cuatro semanas. Si la biopsia muestra los cambios histológicos característicos, con 15 eosinófilos por campo, el diagnóstico queda establecido.^{1,3,31}

Diagnóstico diferencial

Cuando la biopsia esofágica muestra cuentas altas de eosinófilos (> 15-20) deben considerarse otros padecimientos. Estos incluyen reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la colágena, reacciones a medicamentos, infecciones parasitarias, problemas malignos o autoinmunes, u otros problemas alérgicos.³⁹ Dos padecimientos en particular merecen una revisión más exhaustiva.

- a) Reflujo gastroesofágico. La presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica se asoció a la presencia de reflujo en el decenio de 1980.⁴⁰ Los estudios iniciales mostraron que el contacto prolongado de la mucosa esofágica con ácido correlacionaba con la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica,⁴⁰ desde ese momento la presencia de eosinófilos esofágicos se pensó como asociada al reflujo.¹ En la mayoría de estos pacientes el tratamiento agresivo con antiácidos hace que los eosinófilos esofágicos desaparezcan. En general se ha descrito que los pacientes con reflujo tienen pocos eosinófilos, mientras que los pacientes con EE tienen un número alto. Sin embargo, en años recientes se ha demostrado que los cambios histológicos que se han descrito como característicos de EE pueden ser secunda-

rios a reflujo gastroesofágico. Es por ello que es necesario establecer que los cambios histológicos persisten después del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.^{31,41}

- b) Gastroenteritis eosinofílica. La presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica puede ser parte de un padecimiento generalizado llamado gastroenteritis eosinofílica. Esta es una enfermedad en la que existe infiltración eosinofílica a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y por lo general, eosinofilia periférica. En comparación, los pacientes con EE tienen biopsias del antro, duodeno y colon sin eosinófilos.³¹

Tratamiento

Existen tratamientos efectivos para eliminar los síntomas y reducir la eosinofilia esofágica y se dividen en dos grupos principales: tratamiento nutricio con eliminación de alimentos y el uso de antiinflamatorios (Cuadro 7-1).^{42,43}

La eliminación dietética es segura y ofrece una respuesta efectiva a largo plazo, pero a veces es difícil de seguir. La administración de esteroides tópicos es una alternativa simple, pero tiene efectos secundarios potenciales y debe usarse por periodos prolongados.^{5,10,42-44} Independientemente del manejo empleado se debe repetir la endoscopia después del tratamiento para asegurar que la inflamación ha desaparecido.³¹

Tratamiento nutricio

Después de establecido el diagnóstico se debe realizar un esfuerzo para identificar alimentos que pueden ser los desencadenantes del padecimiento^{19,26} y se debe consultar a un alergólogo que pueda realizar las pruebas diagnósticas necesarias.^{2,24} Dependiendo de la evaluación, se pueden considerar tres tipos de tratamiento nutricio: eliminación completa, eliminación guiada y eliminación empírica.^{26,45}

- a) Eliminación completa. Si con la eliminación de alimentos específicos no se consigue mejoría, se puede considerar la administración de dietas elementales. En genereal se recomienda que se use por 4 semanas, y que luego se agreguen otros

CUADRO 7-1. Tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Nutricio: Eliminar los alergenosen potenciales	
Completa	Dietas elementales
Específica	Basados en pruebas de alergia
Empírica	Eliminar alergenosen más comunes ^a
Medicamentosen antiinflamatorios	
Esteroides sistémicos	
Esteroides locales deglutidos: fluticasona y budesonida	
Otros	

^a Leche, soya, trigo, huevo, pescado, mariscos, cacahuates, diferentes tipos de nueces

alimentos cada 5 a 7 días.^{24,45} En el primer estudio descrito en 1995 Kelly *et al.* utilizaron una dieta elemental en 10 pacientes con “reflujo refractario” que tenían eosinofilia marcada en el esófago y que no habían respondido a tratamiento médico. En 8/10 hubo una resolución completa de los síntomas y en 2, una resolución parcial. En todos hubo desaparición de la eosinofilia esofágica.²¹ En un estudio más reciente Liacouras *et al.* administraron una dieta elemental a 172 pacientes con EE. En 128 fue necesario utilizar una sonda nasogástrica; en 160 casos se completó la terapia y los autores mostraron una disminución significativa en la eosinofilia esofágica de 38.7 ± 10.3 a 1.1 ± 0.6 , en la disfagia (30 a 1) y en los síntomas de reflujo.⁴⁶

- b) Eliminación empírica. Los antígenos más comunes son: leche, soya, trigo, huevo, pescado, mariscos, cacahuates, diferentes tipos de nueces, de modo que estos son los que se eliminan de manera empírica.⁴⁷ Kagalwalla *et al.* eliminaron los seis alérgenos más comunes (leche, soya, trigo, huevo, pescado, mariscos, cacahuates, diferentes tipos de nueces,) en 35 pacientes y demostraron una mejoría clínica e histopatológica en 74%.⁴⁷
- c) Eliminación específica. Si se puede identificar un alérgeno específico, puede eliminarse. En general, si los síntomas se controlan se puede entonces agregar un alimento cada 5 a 7 días.²⁴ Spergel describió un antígeno específico en 75% de 24 pacientes. La eliminación del alimento alérgénico resultó en una mejoría sintomática e histológica en la mayoría. Un estudio de 146 pacientes mostró mejoría en 77% después de seis semanas de eliminación del antígeno específico.^{24,27} Sin embargo, cuando se ha caracterizado el valor predictivo de pruebas de pinchado (*skin prick*) o parche (*patch test*) para tratar de identificar a los alimentos responsables, el valor predictivo positivo o negativo varía de 30 a 90%.²⁶ Hay que recordar que los pacientes en los que se usan dietas de eliminación están en riesgo de presentar desnutrición y otras complicaciones psicológicas.^{4,45}

En otro estudio a largo plazo de 660 niños, los alérgenos que se encontraron asociados con mayor frecuencia fueron: leche (17%), soya (7.8%), trigo (9.6%), huevo (11%), maíz (7.8%), pollo (6.1%), carne de vaca (6.6%), cacahuates (5.8%), papa (4.8%) y arroz (4.1%).⁴

Tratamiento con antiinflamatorios

Los antiinflamatorios que más se han utilizado son los corticoesteroides, que reducen la síntesis y secreción de citoquinas, que se sabe influyen la proliferación y diferenciación de eosinófilos.^{10,42,43,45} Los pacientes que no han respondido al tratamiento nutricional o que no pueden tolerar las dietas tan restringidas pueden beneficiarse del uso sistémico o tópico de esteroides. Liacouras informó de 20 niños que respondieron clínica e histológicamente a 4 semanas de administración de metil-prednisolona.⁷ Sin embargo, después de que se suspendieron los esteroides hubo una recaída en los primeros 12 meses en 9 de 20. En un esfuerzo de disminuir la exposición a esteroides sistémicos se han utilizado preparaciones de esteroides tópicos.^{42,43,45} Faubion⁴⁸ reportó la utilización del propionato de fluticasona administrando la dosis de inhalador directamente en la boca y pidiendo al paciente que lo trague. De esta forma se administró el esteroide de manera tópica en el esófago. Desde entonces ha habido otros estudios retrospectivos y placebo controlados que mostraron la efectividad de la fluticasona.^{16,44,49} Este tratamiento es atractivo ya que se absorbe a la circulación únicamente 1% del fármaco. En un

estudio placebo controlado se demostró que la EE histológica se resolvió en 50% de los sujetos tratados con fluticasona y en 9% de aquellos que recibieron placebo.⁵⁰ En otro estudio en el que se comparó la administración de esteroides sistémicos con la fluticasona inhalada se mostró que esta última fue tan efectiva como los esteroides sistémicos para controlar la enfermedad.⁴³ Se ha descrito que 45% de los pacientes presenta una recaída al suspender el tratamiento a los seis meses de seguimiento.

El efecto secundario más frecuente ha sido el desarrollo de candidiasis esofágica, que se ha informado hasta en 15%.^{42,44} La administración tópica tiene una absorción mínima y es metabolizada en el hígado por metabolismo de primer paso, de modo que lo poco que se absorbe es inactivado. Por esto se ha demostrado que no parece tener un efecto de supresión adrenal o efectos sistémicos. Recientemente se ha publicado que el uso de la budesonida administrada de manera tópica es efectiva para el tratamiento. En un estudio placebo controlado se comparó la respuesta entre 15 niños que recibieron budesonida, con 9 que recibieron placebo.⁵¹ Mostraron una respuesta al tratamiento 86% del grupo de budesonida vs. 0% del grupo placebo. Una ventaja de la budesonida es que logra mejoría histológica a lo largo de todo el esófago, mientras que la fluticasona parece ser más efectiva en el esófago proximal.⁵¹ Tomando esta evidencia se puede concluir que la administración tópica de esteroides es una alternativa atractiva para el tratamiento de la EE.^{42,44}

Otros tratamientos

Se han utilizado los inhibidores de leucotrienos como el montelukast, los que han mostrado una mejoría en los síntomas, aunque no en la histología.⁵² Se han utilizado los anticuerpos contra interleucinas-5 como el mepolizumab con buenos resultados, pero es necesaria más información a largo plazo.^{10,42,53} Existen otros agentes biológicos como el omalizumab que se están estudiando. Se han utilizado estabilizadores de mastocitos como el cromoglicato de sodio en estudios pequeños sin mostrar utilidad.¹⁹

Existen varias preguntas que deben contestarse en el futuro: ¿Cuáles son los criterios exactos para poder diagnosticar con certeza EE?, ¿Cómo es que la infiltración con eosinófilos afecta la función esofágica?, ¿Cuál es el mejor tratamiento?, ¿Cuál es el mejor método para mantener la remisión?, ¿Cuáles son los marcadores biológicos que nos permitirán diagnosticar y monitorizar a los pacientes sin necesidad de hacer endoscopias?, ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad? No hay duda de que un mayor reconocimiento de la enfermedad y la colaboración multidisciplinaria entre inmunólogos, patólogos y gastroenterólogos va a permitir en el futuro entender mejor el padecimiento y desarrollar mejores tratamientos.

Puntos relevantes

- La EE es una entidad clinicopatológica que se caracteriza por síntomas de disfunción esofágica con la presencia histopatológica de eosinofilia esofágica.
- El diagnóstico se realiza cuando hay más de 15 eosinófilos por campo alto en la biopsia esofágica después de un tratamiento de cuatro semanas con inhibidores de la bomba de protones.
- Se considera un padecimiento con bases alérgicas, especialmente a alimentos.
- El tratamiento puede ser nutricio con dietas de eliminación, o con el uso de medicamentos antiinflamatorios, ya sean sistémicos o locales.

REFERENCIAS

1. Potter JW, Saeian K, Staff D, Masset BT, Komorowski RA, Shaker R, *et al.* Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:355-361.
2. Markowitz JE, Liacoras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003;32:949-966.
3. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:260-270.
4. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, *et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:30-36.
5. Noel R, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940-941.
6. Liacouras C, Wenner W, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 1998;26:380-385.
7. Liacouras C, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2004;16:560-566.
8. Sundaram S, Sunku B, Nelson SP, Sentongo T, Melin-Aldana H, Kumar R, *et al.* Adherent white plaques: an endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:208-212.
9. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:796-797.
10. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1238-1249.
11. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, Fox VL, Bousvaros AB, Leichtner AM, *et al.* Allergic esophagitis in children; a clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:390-396.
12. Stevoff C, Rao S, Parsons W, Kharilas P, Hirano I. EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:373-377.
13. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:30-36.
14. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:716-721.
15. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis S, Putnam PE, Sigurdsson L, *et al.* Eosinophilic Esophagitis. Strictures, Impactions, Dysphagia. *Dig Dis Sci*. 2003;48:22-29.
16. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli DA, Badizadegan K, *et al.* Eosinophilic esophagitis in children: Immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122:1216-1225.
17. Nurko S, Rosen R, Furuta GT. Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:3050-3057.
18. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K, Buonomo C, Fox VL, Antonioli D, *et al.* Association of Schatzki Ring with Eosinophilic Esophagitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:436-441.
19. Gonzalez-Castillo S, Arias A, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis: how should we manage the disease? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:663-671.
20. Liacouras CA. Failed Nissen fundoplication in two patients who had persistent vomiting and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;32:1504-1506.
21. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, J.H. Y, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterol*. 1995;109:1503-1512.
22. Straumann A, Spichtin H, Bucher KA, Herr P, Simon H. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion*. 2004;70:109-116.

23. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocochis S. The spectrum of eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastro.* 2000;95:1422-1430.
24. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick test and patch tests to identify causative foods in allergic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:363-368.
25. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:509-511.
26. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:231-237.
27. Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5:86-90.
28. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfeferkjorn MD, Molleston JP, Corkins MR, *et al.* White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:835-838.
29. Lucendo AJ, Castillo P, Martin-Chavarri S, Carrion G, Pajares R, Pascual JM, *et al.* Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:417-424.
30. Rosen R, Furuta G, Fritz J, Donovan K, Nurko S. Role of acid and nonacid reflux in children with eosinophilic esophagitis compared with patients with gastroesophageal reflux and control patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:520-523.
31. 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;133:1342-1363.
32. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JC, Johnson JC, Greenson JK, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging.* 1995;20:406-413.
33. Landres RT, Kuster GR, Strum W. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterol.* 1978;74:1298-1301.
34. Nurko S, Fox VL, Fortunato C, Antonioli DA, Badizadegan K, Teitelbaum JE, *et al.* Esophageal motor abnormalities in patients with allergic esophagitis: a study with prolonged esophageal pH/manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:417-418.
35. Hempel SL, Elliott DE. Chest pain in an aspirin-sensitive asthmatic patient. Eosinophilic esophagitis causing esophageal dysmotility. *Chest.* 1996;110:1117-1120.
36. Feczko P, Halpert R, Zonca M. Radiographic abnormalities in eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Radiol.* 1985;10:321-324.
37. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008;18:73-89; ix.
38. Attwood SE, Smyrk TC, DeMeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109-116.
39. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:242-244.
40. Winter HS. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83:818-823.
41. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1666-1670.
42. Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3):CD004065.

43. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, *et al.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:165-173.
44. 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;2:568-575.
45. Feuling MB, Noel RJ. Medical and nutrition management of eosinophilic esophagitis in children. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:166-174.
46. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, *et al.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1198-1206.
47. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, *et al.* Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097-1102.
48. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:90-93.
49. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:830-835.
50. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006;131:1381-1391.
51. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010;139:418-429.
52. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut.* 2003;52:181-185.
53. Garrett 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;113:115-119.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. José Gregorio Hernández (Venezuela):

Me parece muy interesante lo que ha planteado el doctor, sobre todo que nos haya hecho recordar la historia natural de la enfermedad que a veces la olvidamos muchísimo, aunque se basó principalmente en el periodo patogénico, pues realmente es interesante. Estos individuos que tienen la esofagitis eosinofílica, obviamente como usted lo ha referido tienen un patrón de TH2 bien subrayado y pues lo que preocupa de alguna manera es la evolución clínica que pudieran tener y estaba pensando al respecto del número y la densidad de los eosinófilos. En la enfermedad alérgica, los eosinófilos en fase aguda liberan mucho gránulo y cuando nosotros constatamos que son eosinófilos tipo denso es un signo de gravedad de la enfermedad, pregunto, ¿de alguna manera ustedes han revisado si la densidad de eosinófilos además del número, tuviera que ver con la evolución clínica? Se podría establecer una tabla de contingencia en la cual se haga el cruce de esas dos variables y ver qué es lo que pasa, entre otras cosas le preguntaría también si ustedes han revisado si el número de eosinófilos corresponde con la posibilidad de que el niño presente o no disfagia y finalmente, en el trabajo que usted presentó con respecto a evolución clínica y dieta, evolución valorada por el número de eosinófilos, y dieta, quisiera saber ¿cuál fue la significancia estadística de esa propuesta?, porque usted dice que de repente la dieta es efectiva porque influye sobre la evolución clínica, pero no dijo o yo no lo escuché, ¿cuál fue la significancia estadística de este cruce de variables?

Dr. Samuel Nurko:

Son muchísimas preguntas. Primera, la enfermedad no es continua, entonces dependiendo dónde tome uno la biopsia puede haber mayor o menor inflamación. No hay ningún estudio que muestre que el número de eosinófilos después de que está por arriba de 20, en algunos lugares 15, se correlacionan con mayor gravedad de los síntomas o más complicaciones. El estudio de Rotenberg mostró que hay muchos más marcadores genéticos, o sea, que hay mayor regulación de los genes, pero no hay relación directa entre eso. En relación al análisis estadístico, no recuerdo la probabilidad, pero fue muy significativa.

Dr. Roberto Cervantes (México):

Dr. Nurko, primero quisiera hacerle un comentario y después una pregunta. Nosotros en los hospitales de tercer nivel en la ciudad de México estamos viendo muy poco reflujo primario, en la mayor parte es reflujo secundario y sobre todo asociado a la alergia de la proteína de la leche; cuando hacemos biopsias por sospecha de alergia hacemos endoscopia alta y biopsia rectal, porque a la mejor en la

biopsia esofágica solamente le encontramos a 10 a 15% de nuestros pacientes el criterio de 15 o 20 eosinófilos por campo, pero cuando lo hacemos en recto lo encontramos en 60 a 70%. Mi primera pregunta es: cuándo ustedes diagnostican esofagitis eosinofílica ¿tienen una biopsia rectal sin eosinófilos? y segunda ¿si muchas de estas esofagitis eosinofílicas no serán en realidad desde el inicio alergia a la proteína de la leche?

Dr. Samuel Nurko:

Bueno, esta es una pregunta muy importante, como ustedes saben, la relación entre la alergia de la proteína de la leche y los problemas de estreñimiento y del intestino son controversiales, una respuesta es muy simple, nosotros cuando diagnosticamos esta enfermedad no hacemos biopsia rectal, únicamente endoscopia de arriba, no deben tener eosinófilos en ningún otro lado del tracto superior. El problema de la alergia de la leche es que no todos los pacientes con este padecimiento son alérgicos a la leche y la alergia a la leche es la más difícil, como vieron la sensibilidad y la especificidad de las pruebas son las más bajas; entonces, es uno de los alérgenos que les quitamos más rápidamente. La observación que está haciendo usted de que en muchos pacientes con alergia a la leche ustedes están demostrando que tienen eosinofilia es una cosa muy importante para publicarla, porque en general, incluso en estudios retrospectivos, es muy controversial y no se ha podido mostrar. No sé cuál es la relación entre eosinofilia muy prominente en el recto y eosinofilia esofágica.

Dr. Francisco Sylvester:

Sam, quisiera saber tu opinión sobre la cuenta de mastocitos obtenida con triptasa como un indicador de reflujo vs. esofagitis eosinofílica.

Dr. Samuel Nurko:

Bueno, nosotros no tenemos mucha experiencia. Lo que estamos haciendo en mi hospital es utilizar un SNIP que nos mide 95 genes y estamos tratando de ver en las biopsias si podemos distinguir entre el reflujo y la eosinofílica y sí parecer haber ciertas formas de distinguirlos. Yo no sé, a lo mejor tú puedes decirme cuál es la experiencia.

Dr. Francisco Sylvester:

Mi experiencia está basada en la literatura, pero también el primer trabajo salió de nuestro grupo. Lo que no me queda claro a mí es si el número de mastocitos es simplemente un indicador del número de eosinófilos o es un indicador independiente de reflujo vs. esofagitis eosinofílica, de ahí mi pregunta.

Dr. Samuel Nurko:

Eso sí lo sé, el número de mastocitos y el número de eosinófilos se correlacionan directamente, igual que el número de las células

dendríticas y no como las células de Langerhans. La pregunta que estás haciendo de qué pasa con los pacientes con reflujo, si tienen mastocitos o no, eso es lo que yo no te puedo contestar, eso no lo sé.

Dr. Armando Madrazo (México):

Samuel, ¿en qué momento las lesiones histopatológicas son reversibles con el tratamiento? ¿En qué momento de las lesiones la infiltración eosinofílica y luego la fibrosis, hay reversión de todo y por supuesto, la función esofágica?

Dr. Francisco Sylvester:

Los estudios de Aceves muestran que la fibrosis de la que estamos hablando no es estenosis. Estamos hablando de tinciones especiales donde se identifica infiltración eosinofílica, el daño epitelial y evidencia de deposición de fibroblastos y otras cosas que van a hacer la fibrosis. Eso es completamente reversible con el tratamiento, ya que hay una estenosis bien establecida; hay estudios que muestran que tratamientos con esteroides resuelven muchas de esas estenosis, entonces, en general, creemos que son estenosis reversibles, no son como las pépticas, que son fibróticas.

Dra. Solange Heller:

Yo tengo dos preguntas, la primera es que los que somos clínicos tenemos a veces la impresión de que la esofagitis eosinofílica es un poco diferente cuando se trata de un lactante, que cuando tenemos escolares y adolescentes. Entonces, mi primera pregunta es: si realmente podemos decir que es la primera entidad y si has estudiado las alteraciones esofágicas en los lactantes digamos a nivel de motilidad y la segunda es la reflexión sobre la degranulación famosa de los eosinófilos que le ha preocupado al Dr. Rotemberg en nuestro hospital, al Dr. Valencia, ¿qué podemos decir de eso?

Dr. Samuel Nurko:

Creo que todos creemos que es un espectro, yo estoy de acuerdo. Los lactantes se comportan muy diferente que los pacientes mayores; le estamos llamando lo mismo porque histológicamente parecen igual, pero son muy diferentes, la historia natural es diferente, el tratamiento es diferente, los niños más pequeños tienen más alergia a la leche. En relación a la degranulación, hay que buscarla, pero como no es un fenómeno continuo puede ser que en la biopsia ustedes no lo estén viendo y que sí exista, por eso la gente está buscando estos marcadores genéticos. No hay duda de que la degranulación de los eosinófilos va a atraer más eosinófilos, a activar a los mastocitos y a alterar al músculo liso. En relación a la motilidad en lactantes, eso es técnicamente complicado desde el punto de vista de pacientes y de comités de ética. Entonces, no hemos hecho ningún estudio en niños tan chiquitos.

Dra. Gisela Caquisu (Argentina):

En un paciente adolescente que solo debuta con impactación alimentaria y en el cual se ha descartado radiológicamente una estenosis péptica, ¿por qué sería indispensable hacer una prueba terapéutica con IBP durante cuatro semanas y no ir directamente a una endoscopia? La segunda pregunta era: en este mismo paciente de este grupo etario, ¿uno estaría autorizado a realizar un tratamiento únicamente con corticoides inhalados debido a la dificultad en la adherencia al tratamiento con dietas hipoalergénicas?

Dr. Samuel Nurko:

Son dos cosas. Definitivamente hay una impactación, tomas la biopsia y parece esofagitis eosinofílica; el punto es que no puede uno diagnosticarlo sin haber visto que no va a responder al tratamiento con inhibidores de bomba de protones. Si no es una urgencia, nosotros les damos tratamiento con inhibidores de bomba de protones por cuatro semanas antes de hacer la primera endoscopia, porque así nos evitamos dos endoscopias. A niños agudamente enfermos les damos tratamiento de la enfermedad con IBP y volvemos a hacer una endoscopia. Así es como hemos mostrado que a estos niños se les quita completamente el síntoma. El tratamiento con esteroides, yo estoy de acuerdo, depende de dónde ustedes estén. Yo vivo en Boston que está cerca de Filadelfia; en mi hospital yo no conozco ningún paciente que tome la dieta elemental o sea, lo que en Filadelfia han podido hacer con esos 200 pacientes, se los menciono a los niños, lo huelen y nunca vuelven a la consulta ¿no? Entonces, nosotros utilizamos lo mismo, el problema no es el tratamiento inicial, ese es fácil; le damos budesonida, fluticasona, el problema es que hacemos después, se los quitamos y regresan, los dejamos con montelukast y ahí es donde nosotros tratamos la inflamación y empezamos las pruebas alérgicas a ver si podemos mostrar alguna respuesta más específica que nos permita tratarlos a largo plazo.

Dra. Vera Sdepanian:

¿Qué debemos buscar con el tratamiento?, la cura clínica, la cura de la mucosa o las dos.

Dr. Samuel Nurko:

Esa es una pregunta muy importante y la doctora viene de la controversia. Como ustedes saben, buscando celíacos hemos encontrado nosotros muchísimos pacientes que están totalmente asintomáticos y tienen este padecimiento. Entonces, la pregunta es ¿qué hacer con ellos? Hay dos cosas que preocupan, es la evidencia de que pueda haber fibrosis a la larga y aunque los pacientes estén asintomáticos hay que tratar la inflamación. Como les decía, hay dos casos reportados de enfermedad de Barret. La postura en nuestro hospital es tratar a todos los pacientes que tienen inflamación tratando de buscar la cura clínica y esta tiene dos aspectos: si tienen síntomas queremos que se quiten y queremos que la histología cambie a lo normal; si no tienen

síntomas queremos que las biopsias cambien, pero lo que te estoy diciendo no es aceptado en todas partes, hay quien dice que si el niño está asintomático y lo demostraste por accidente, déjales la inflamación, a la mejor no tiene ninguna importancia.

Dr. Pedro Coello (México):

¿Investigaron ustedes los anticuerpos ambientales en este tipo de pacientes? ¿En el diagnóstico diferencial consideraron también disfagia funcional? Parece que no lo incluyó o no lo vi en la lista que usted presentó. Si algunos de los grupos de pacientes que han tenido esofagitis eosinofílica, han evolucionado hacia otras manifestaciones de alergia en otros sitios, especialmente a nivel bronquial.

Dr. Samuel Nurko:

El paciente va a tener disfagia disfuncional, le hace usted la radiografía y sale normal; sabemos que esto no es alergia, pero claramente es parte del diagnóstico diferencial. En la mayoría de estudios realizados en Suiza o por Licouras, la esofagitis eosinofílica no cambia, no se convierte en generalizada y no se convierte en nuevos problemas alérgicos a lo largo del tiempo. Segunda pregunta, hay mucha discusión si el alérgeno tiene que ser ingerido y hay casos donde se ha demostrado claramente que las alergias ambientales pueden influir. Hay un caso demostrado en una mujer que tenía alergia al polen y la eosinofilia del esófago iba y venía de acuerdo al polen en el medio ambiente. En general la tendencia es a hacer pruebas de alergia, aunque la mayoría de los casos tiene evidencia de alergia alimentaria. Por lo tanto, los tratamientos en general no se relacionan a alérgenos ambientales.

Dr. José Antonio Chávez (México):

Doctor, ¿ha realizado trabajos en relación a estudios de pH-metría impedancia comparativamente con reflujo y esofagitis eosinofílica?, al parecer el resultado habla de que hay mayor exposición al ácido en los pacientes con reflujo comparativamente a los eosinofílicos. En relación al índice sintomático, ¿existe alguna diferencia que se haya demostrado?

Dr. Samuel Nurko:

En la definición de esofagitis eosinofílica, en general, el requisito es que no exista evidencia de reflujo patológico. En los estudios prospectivos que se han hecho incluyendo el nuestro con impedancia, los pacientes con esofagitis eosinofílica tuvieron exactamente el mismo reflujo que los normales. La práctica, por otro lado, es que muchos pacientes tienen sintomatología de reflujo a pesar de tener alergia y hay pacientes que tienen ambas. Yo creo que sí hay un grupo que realmente tiene síntomas de reflujo, evidencia de reflujo y esofagitis eosinofílica, y es por eso que el criterio debe ser que no ha respondido al tratamiento médico.

Dr. Carlos Lifschitz:

Yo quiero ceder un poquito a la pregunta que hizo la Dra. Vera, dado que evidentemente, estos enfermos no se curan, en general mejoran y hay que hacerles endoscopias repetitivas a lo largo de sus vidas ¿cuál es la indicación de hacer una endoscopia al final del tratamiento? O sea, ¿usted recomienda una diagnóstica, hacer el tratamiento y después repetir la endoscopia? ¿Para qué?, teniendo en cuenta la cantidad de endoscopias que el paciente va a tener, ¿para qué repetir al final del tratamiento?

Dr. Samuel Nurko:

Nosotros queremos demostrar que se ha curado la inflamación, si no se ha curado o no están haciendo el tratamiento hay que darles otro tratamiento. Tienes razón, si el paciente no tiene síntomas a veces es muy difícil justificarlo; si el paciente tiene síntomas no hay duda de que hay que hacerlo, pero nuestra tendencia –y créanme que Boston es un lugar muy conservador– es realizar endoscopia al principio y al final aunque no hacemos endoscopia con cada introducción de un nuevo alimento, como hacen en Chicago. De hecho, mucha de nuestra investigación es para buscar biomarcadores para poder diagnosticar sin necesidad de estudios invasivos; hemos usado el pillcam, o sea, estamos buscando maneras de evaluarlo. El punto es, para que la audiencia que no ve muchos pacientes lo entienda, la discusión que estamos haciendo es si hay que tratarlos o no, vale la pena o no vale la pena, hago la endoscopia y está normal, ¿qué hago?, ¿le doy comida y luego le tengo que hacer endoscopia cada vez que le doy algo nuevo? y si no está normal ¿le voy a dar inhibidores de interleucina? Esa es el área de la controversia, mi experiencia es que la mayoría de los pacientes sí responde al tratamiento y que después de la primera endoscopia no les hacemos otra endoscopia a menos que tengan síntomas recurrentes.

Dr. Gerardo Zaragoza (México):

Yo hago énfasis en la pregunta que hace el Dr. Coello: ¿cómo están haciendo el seguimiento de sus pacientes? Con el transcurso de los años usted me dice que cada vez ve más esofagitis eosinofílica, pero me llama la atención que no hacen más endoscopias como lo están haciendo en el Instituto Nacional de Pediatría para buscar otro tipo de enfermedad inflamatoria ¿Cómo nos quedamos tranquilos de que no tiene afectación en otra parte del intestino?, llámese intestino medio, colon en esos pacientes y ¿qué experiencia a lo largo de los años, en qué terminaron, no sé 10, 20 años después los pacientes con esofagitis eosinofílica?, se complicaron, apareció enfermedad inflamatoria, Crohn, no sé, alguna otra complicación que haya tenido.

Dr. Samuel Nurko:

Es realmente difícil, sabemos por la historia natural que no evoluciona a Crohn. La pregunta es qué le vamos a hacer a estos pacientes, en-

doscopya de arriba, cápsula endoscópica para ver el intestino y colonoscopia, yo no creo que esté justificado si el paciente no tiene ningún síntoma. No hay ningún estudio que muestre que esta presentación luego se complica en enfermedad de Crohn, linfoma, o alguna otra cosa. La pregunta que el Dr. Cervantes sugería es al revés: estamos a lo mejor perdiendo ciertos marcadores de alergia a la leche en estos pacientes que nos ayudarían al diagnóstico, pero yo no creo que su pregunta sea al revés diciendo que todos estos pacientes necesitan tener múltiples endoscopias por todos lados. Todos tienen endoscopias altas, pero no les hacemos rutinariamente colonoscopia; creo que hay un estudio donde trataron de hacerlo y no había mayor cantidad de eosinofilia en el colon.

Dr. Alejandro Flores:

Es interesante que los marcadores no invasivos no hayan aparecido todavía en esta condición. Hay un nuevo método que se empieza a estudiar; un estudio multicéntrico de sujetos de 7 a 65 años de edad que van a usar el óxido nitroso exhalado; ustedes saben que los eosinófilos producen óxido nítrico y esto va a ser ahora estudiado en una manera interesante prospectiva, antes, durante y después de la terapia con esteroides; esto lo está realizando uno de mis colegas el Dr. No, en mi unidad de Pediatría y el Dr. Gib en la sección de Adultos. Esto quiere decir que es un marcador que posiblemente en el futuro, si funciona, puede darnos una idea en lugar de seguimiento de las biopsias. Tal vez en un año o un poco más tendremos una información sobre esto.

Dr. Samuel Nurko:

¡Ojalá!, porque todos estamos buscando algo que funcione.

Participante no identificado:

Bueno en el contexto se han hecho mis preguntas y quedan muchas dudas. Hago la mía: en Venezuela no estamos publicando nuestro trabajo de investigación a pesar de que tenemos, por ejemplo, esofagitis eosinofílica en muchos pacientes, a pesar de que somos un país en vías desarrollo, pero en síntesis ¿usted diría que podemos catalogar a la esofagitis eosinofílica como una entidad aparte? o podríamos decir que esto forma parte de una enteropatía eosinofílica porque lo que encontramos, la mayoría de nuestros grupos venezolanos, es que cuando hacemos la biopsia a nivel de esófago hay eosinofilia, pero si tomamos biopsia a nivel del estómago también hay eosinofilia, cuando tomamos biopsia a nivel de intestino delgado hay eosinofilia y como el doctor de México, cuando tomamos biopsia de colon también hay eosinofilia, entonces, queda en el ambiente ¿qué hacemos?

Dr. Samuel Nurko:

Es muy diferente a lo que nosotros vemos. Para diagnosticar este padecimiento no tiene que haber eosinofilia en otro segmento del

tubo digestivo como el duodeno, estómago; no hacemos el colon rutinariamente. Hay algunas preguntas aquí: ¿quién lee los eosinófilos? ¿Cómo saben ustedes decidir cuánto es el número de eosinófilos normales en el duodeno? Asumiendo que realmente tienen eosinofilia, este tipo de pacientes serían catalogados como una enfermedad más sistémica, no una entidad específica del esófago, como la gastroenteritis eosinofílica que se veía antes. Lo que yo estoy hablando aquí es exclusivamente del esófago, sabiendo que no he tomado biopsia del colon.

Dr. Tomás Mason (México):

Doctor, gracias por su plática, es un gusto escucharlo. Las preguntas que le quería hacer ya me las contestaron, gracias al Dr. Flores; también acerca del óxido nítrico, que si sabía algo, bueno, ya sabemos que estamos esperando las respuestas. En pacientes con reflujo podemos ver ondas terciarias que pueden sugerir esofagitis eosinofílica. Anteriormente, cuando hacíamos endoscopias y eso más bien en los adultos, no están tan sensibilizados a ver los anillos, las lesiones características y decían que era *Candida*. Los patólogos tampoco están sensibilizados, están buscando tantos eosinófilos por campo. Es una enfermedad nueva y estamos nosotros más sensibilizados en hacer diagnósticos de esofagitis eosinofílica, es un padecimiento que estamos viendo cada vez más y estamos haciendo más diagnósticos. Otra de las preguntas que le quiero hacer es ¿qué más encontraron a nivel estómago? Si no es una enfermedad alérgica, yo sé que en Estados Unidos no lo utilizan mucho, pero aquí tenemos varios médicos mexicanos egresados del Instituto Nacional de Pediatría y conocemos al Dr. Berrón quien utiliza el factor de transferencia para sus tratamientos a las alergias. No sé si alguien aquí en el pódium, en la audiencia, tenga alguna experiencia en la utilización del factor de transferencia para estas condiciones también.

Dr. Samuel Nurko:

Hay varias preguntas aquí. Yo no tengo ninguna experiencia con los factores de transferencia. Como les decía en relación a la incidencia, no hay duda de que mucho tiene que ver con qué se esté buscando más, pero si usted va a un hospital como el mío, donde siempre es el mismo patólogo, siempre hemos tomado biopsia, en todos lados, es una enfermedad que no existía antes, que claramente está empezando a aumentar. Algo está cambiando en el medio ambiente que nos está predisponiendo a tenerlo más, entonces, en nuestros pacientes no había ninguna otra alteración del estómago, del intestino, si hay otras malformaciones ya no se consideran primariamente esofagitis eosinofílica.

Dra. Phoebe Hammond (Venezuela):

Entiendo que en los niños y adolescentes es difícil la decisión a la dieta, entonces, usan los esteroides deglutidos por algún tiempo, pro-

bablemente por las recaídas lo usan con bastante frecuencia, ¿han hecho ustedes estudios de seguimiento en la curva de crecimiento en niños y adolescentes con base en los esteroides deglutidos fluticasona y budesonida? ¿Han hecho comparación de efectos colaterales a nivel local de la mucosa con la deglución de esto?

Dr. Samuel Nurko:

Los efectos colaterales son los mismos que ven cuando se usan para el asma, aunque no lo usamos tanto; hay estudios en Filadelfia donde han mostrado que si uno no tiene cuidado puede haber problemas de crecimiento, insuficiencia adrenal, entonces los niños tienen que seguirse. En general, nosotros, si la endoscopia es normal, tratamos de buscar el alérgeno y no les damos los esteroides a menos que tengan recaída o alguna otra cosa, tratamos de usar montelukast o algún otro medicamento, cromoglicato para tratarlos en caso de recaídas.

Alergia a los alimentos

Oscar Brunser

Sylvia Cruchet

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas parecen estar aumentando en todo el mundo, tanto si se considera la declaración por los posibles afectados, como los resultados de los exámenes de laboratorio. Los motivos de este incremento no se conocen con precisión y han sido atribuidos a diversos factores. Aunque los mecanismos celulares y moleculares que llevan al desencadenamiento de las alergias se conocen de forma más completa, existen numerosas incógnitas; entre los factores reconocidos como predisponentes se cuentan la herencia, la calidad de la colonización bacteriana inicial del tubo digestivo, la duración de la lactancia materna y otros. Existirían dos tipos fundamentales de fenómenos alérgicos; los mediados por la síntesis de IgE específica para un determinado antígeno y aquellos asociados con el desarrollo de formas de inmunidad celular o con la síntesis de IgG. La sintomatología de la alergia alimentaria es muy variada y puede afectar a cualquier órgano: el tubo digestivo, la piel y el aparato respiratorio, los principales órganos de contacto con el entorno y resultan afectados en la mayor parte de los fenómenos alérgicos. Algunas manifestaciones de algunas formas de alergia pueden poner en riesgo la vida del afectado. Los antígenos de alimentos son la mayor fuente de estos fenómenos, en particular la leche de vaca. El diagnóstico de la alergia a la leche de vaca requiere una anamnesis y examen físico cuidadosos, así como diversas pruebas de laboratorio. La eliminación estricta del antígeno sospechoso que se asocia con la desaparición de los síntomas es a la vez un tratamiento y una herramienta diagnóstica. La mayor parte de las manifestaciones alérgicas se produce tempranamente y con mayor frecuencia en los niños y tiende a desaparecer con la edad; sin embargo, la alergia al cacahuete (maní), las nueces y el pescado pueden persistir por toda la vida, con alto riesgo de reacciones intensas. El tratamiento de la alergia consiste en la supresión del contacto con el antígeno en todas sus formas. Para el manejo de la alergia a proteínas de la leche de vaca existen en la actualidad fórmulas basadas en mezclas artificiales de aminoácidos que son muy efectivas pero tienen mal sabor y altos índices de rechazo. Las fórmulas altamente hidrolizadas, tanto con base en hidrolizados de caseína y más recientemente con base en proteínas del suero de la leche, son tan eficientes como las mezclas de aminoácidos, pero tienen mejor aceptación. Las mezclas con base en soya fallan en una proporción importante de los consumidores, que se vuelven alérgicos a ellas. Las leches de otras especies de mamíferos no tienen valor práctico real y están asociadas con el riesgo de reacciones alérgicas cruzadas. El uso de fórmulas con base en proteínas de leche

parcialmente hidrolizadas administradas a la madre durante el embarazo y a los niños en riesgo después del destete ha demostrado un efecto preventivo significativo.

ABSTRACT

The prevalence of diseases related to allergy is increasing in the last decades and this has been attributed to a number of factors as heritage, quality of initial bowel bacterial colonization and duration of breast feeding among others. The main two categories of allergic mechanisms are those mediated by specific IgE and those associated to IgG or to diverse forms of cellular immunity. Symptom spectrum of food allergy is wide and include are gastrointestinal tract, skin and respiratory tract involvement. In some cases, food allergy symptoms are life threatening. Food antigens, particularly cow's milk, are the main source of the clinical manifestations of food allergy. For the diagnosis, a careful clinical history and physical exam are required, usually supported by specific laboratory tests. Suppression of the suspected food antigen followed by the remission of symptoms may be diagnostic and therapeutic. Most cases of food allergy occur in infants and their trend is to diminish with age. However, allergy to peanuts, nuts and fish may be long-lasting and have a high risk of severe clinical reactions. Treatment of food allergy must be directed to suppress the contact with the antigen in all its forms. Infants with cow's milk allergy may be successfully managed with extensively hydrolyzed or amino acid based formulas. Partly hydrolyzed formulas administered to the mother during pregnancy and to the infants in risk of cow's milk allergy may be preventive. Soy based formulas fail in a number of cases because of the development of soy allergy.

Introducción

El sistema inmune de los seres humanos está sometido al estímulo que representan las proteínas provenientes del organismo materno, los alimentos y el medio ambiente desde el momento del nacimiento e incluso durante la gestación. Estos contactos con proteínas foráneas continuarán a lo largo de toda la vida y en la mayor parte de los individuos no se asociarán con la aparición de síntomas. Esto no deja de ser sorprendente si se considera que a los 70 años de edad un individuo ha consumido unas 40 toneladas de alimentos y ha estado expuesto además a pólenes, bacterias, parásitos, virus, metales, plásticos y productos químicos diversos, incluyendo fármacos.

Por otra parte, algunos individuos experimentan reacciones de diverso tipo e intensidad al entrar en contacto con alimentos, a veces son ocasionales e impredecibles pero en otros casos aparecen de manera sistemática. Estas reacciones pueden responder a diferentes mecanismos y por lo tanto, su identificación y clasificación constituyen un instrumento útil para orientar el diagnóstico y el manejo clínico. En términos muy generales las reacciones adversas a alimentos pueden tener su origen en fenómenos sin base inmune o en procesos de tipo inmune.¹

Las reacciones adversas a alimentos con base inmune se engloban dentro del concepto de alergia a alimentos, la cual se define como el conjunto de efectos adversos para la salud que se producen de manera reproducible como resultado de una reacción inmune frente a la exposición a un alimento. Para los fines de esta definición alimento es cualquier sustancia que procesada, procesada parcialmente o sin procesar está des-

tinada al consumo humano; la definición incluye además de los alimentos propiamente dichos, a las bebidas, aditivos, suplementos dietéticos y productos como la goma de mascar, pero excluye los fármacos, el tabaco de mascar y las preparaciones cosméticas que pueden ser deglutidas ocasionalmente porque penetran en la boca.

Las reacciones adversas a alimentos que no están asociadas con reacciones de tipo inmunoalérgico son denominadas *intolerancias*. Dentro de esta categoría se incluyen las reacciones debidas a defectos enzimáticos de la mucosa intestinal, cuyos ejemplos más representativos son las deficiencias de lactasa y de trealasa del epitelio del intestino delgado. También quedan incluidos en este grupo de intolerancias diversos efectos farmacológicos, como los que puede inducir la cafeína en individuos sensibles, además de los efectos tóxicos causados por los dinoflagelados de la llamada marea roja que inducen cuadros diarreicos o neurotóxicos, así como los efectos de la acumulación de histamina en la carne de pescados scombroides (atunes, sardinas, caballa) cuando han sido contaminados por bacterias y además han sido mantenidos sin refrigeración, lo que ha permitido su proliferación (scombrototoxicosis). Por último hay efectos tóxicos de naturaleza poco definida asociados con la presencia de preservantes como los sulfitos en el caso de los vinos o de colorantes artificiales como la tartrazina. A esto se deben sumar los efectos irritantes de compuestos provenientes de plantas, como ciertas gomas o resinas, o la presencia de monómeros de plásticos o de plastificantes incorporados accidentalmente a alimentos. Muchas de las reacciones inducidas por estos compuestos pueden imitar la sintomatología de las reacciones alérgicas y por esta razón su presencia en los alimentos debe ser investigada y evaluada al considerar a cada enfermo en forma particular.

Los fenómenos alérgicos se caracterizan porque el afectado experimenta ya sea una reacción inmune con presencia de IgE específica para el antígeno sensibilizante o por fenómenos, también de tipo alérgico, pero con ausencia de IgE específica circulante y que probablemente obedecen a alteraciones de las respuestas de inmunidad celular. Por último, en algunos individuos coexisten ambos tipos de mecanismos simultáneamente con reacciones mediadas por IgE y otras de base celular.

Es importante tener en cuenta que la detección de anticuerpos del isotipo IgE específicos para proteínas de un alimento no significa necesariamente que el individuo sea alérgico sino simplemente que el contacto con dicha proteína ha inducido una respuesta inmune.

Manifestaciones clínicas de los fenómenos de alergia a alimentos

Al estudiar las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos es posible agruparlas en síndromes específicos.

Manifestaciones de alergia en el tubo digestivo

- a) Reacción de anafilaxia inducida por alimentos. Es una reacción sistémica violenta, de comienzo rápido, que puede poner en peligro la vida del afectado y es mediada por IgE. Se caracteriza por baja importante de la presión arterial que puede llegar al choque, asociada con espasmo bronquial que puede llegar a comprometer la función respiratoria y a sudoración profusa. También puede haber edema facial generalizado o de las estructuras de la cavidad bucal y la laringe. En algunos enfermos se puede presentar diarrea profusa y dolor cólico.²

Las manifestaciones de alergia alimentaria a nivel del tubo digestivo se pueden manifestar a través de otras formas de sintomatología. La descripción que sigue es esquemática y frecuentemente en un enfermo se combinan manifestaciones de varias de estas formas.

- b) Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata. Es la manifestación de la anafilaxia a nivel gastrointestinal. Es un cuadro mediado por IgE y sus síntomas se pueden manifestar pocos minutos después del contacto con el antígeno para el que el individuo se ha sensibilizado, aunque en algunos casos la latencia puede ser de horas. Generalmente el cuadro se manifiesta con edema labial, de la lengua y de la faringe, vómitos profusos explosivos y dolor epigástrico cólico o difuso. Algunos pacientes presentan diarrea secretoria con gran pérdida de agua y electrolitos.³
- c) Esofagitis eosinofílica. En los lactantes este cuadro se asocia frecuentemente con vómitos, reflujo gastroesofágico profuso y refractario al tratamiento postural y dolor abdominal; en los preescolares y escolares puede haber en ocasiones dolor retroesternal. En los niños mayores también puede aparecer disfagia que puede llegar a intensidades considerables. En la endoscopia los niños con esofagitis eosinofílica pueden tener pliegues mucosos sollevantados y circulares así como surcos longitudinales que pueden recorrer toda la longitud del órgano, el que adquiere un aspecto que ha sido denominado traquealización. La mucosa esofágica se observa enrojecida pero no ulcerada. En las biopsias de la mucosa característicamente hay aumento de los eosinófilos, cuyos recuentos exceden 15 a 20 por campo de mayor aumento. En algunos pacientes la esofagitis eosinofílica se caracteriza por la presencia de IgE específica para proteínas de alimentos aunque en su patogenia participarían además mecanismos de inmunidad no mediados por IgE. El hecho de que el cuadro mejore al suprimir el alimento causal refuerza el concepto de que se trata de un proceso alérgico; sin embargo, en muchas ocasiones la identificación de un alimento único asociado con el desencadenamiento de este cuadro es difícil de establecer.⁴
- d) Gastroenteritis eosinofílica. Se ha sostenido que es una manifestación de alergia a antígenos de alimentos. La sintomatología depende del segmento del tubo digestivo que está afectado por lo que puede haber dolor abdominal o diarrea que puede llegar a ser debilitante; algunos niños con rectitis eosinofílica presentan estreñimiento pertinaz. La biopsia muestra a veces la infiltración de cualquiera de las tres capas de la pared intestinal con eosinófilos, a veces escasos y otras veces tan profusa que en la tinción con hematoxilina y eosina la preparación histológica adquiere un tinte anaranjado. La gastroenteritis eosinofílica es mediada tanto por IgE como por mecanismos no mediados por inmunoglobulinas. Se ha postulado que los eosinófilos son reclutados por la eotaxina liberada por las células cebadas después de la acción de los antígenos desencadenantes; la acumulación de eosinófilos induce a su vez la degranulación de las células cebadas, generando un ciclo que se potencia a sí mismo. La liberación de la eotaxina estimula la liberación de histamina, de factor activador de las plaquetas (PAF) y de leucotrieno B₄.⁵⁻⁸
- e) Proctitis y proctocolitis inducidas por proteínas de la dieta. Son cuadros que se manifiestan durante las primeras semanas de vida en lactantes amamantados incluso en forma exclusiva, por lo que se supone que el antígeno desencadenante proviene de proteínas secretadas en la leche humana. La presencia en la

leche materna de pequeñas cantidades de antígenos provenientes de la dieta de la madre es un hecho reconocido. Los afectados, incluso los de pocos días de edad, mantienen un buen estado general y suben normalmente de peso, pero en sus deposiciones hay estrías de sangre mezcladas con mucosidad. Los pacientes no evidencian signos de compromiso sistémico (vómitos, diarrea, fiebre o alteraciones del crecimiento), lo que separa a este cuadro de otras manifestaciones de alergia que pueden afectar el tubo digestivo y están asociadas con la evacuación de sangre por el recto; además, los lactantes con proctitis o proctocolitis inducida por proteínas que provienen de la dieta materna no desarrollan anemia por carencia de hierro. En estos casos generalmente no se detecta la presencia de IgE específica circulante para ningún alimento que pudiera ingresar al tubo digestivo con la dieta del niño. Cuando se ha practicado un estudio endoscópico, la mucosa rectal está enrojecida y puede presentar ulceraciones redondeadas, planas, de unos 3 milímetros de diámetro, que recuerdan las lesiones cutáneas de la varicela. La histología muestra un proceso inflamatorio con infiltrados formados principalmente por linfocitos y eosinófilos.

- f) Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos. Es una manifestación no asociada con la presencia de anticuerpos del isotipo IgE que se manifiesta en la edad pediátrica y cuya sintomatología puede ser intensa, llegando a la diarrea con deshidratación y choque.^{5,9} Las fuentes más frecuentes de antígenos son la leche de vaca y los aislados de proteína de soya, aunque se han descrito casos desencadenados por proteínas provenientes del trigo, la avena, y el arroz. En los adultos la alergia a crustáceos induce manifestaciones similares.
- g) Síndrome de alergia oral, también llamado alergia alimentaria asociada con el polen. Es una forma localizada de alergia mediada por IgE que se manifiesta en los labios, la boca y la faringe y se produce por el contacto con algunas frutas o verduras que son consumidas en estado fresco; también afecta a individuos sensibilizados a pólenes. Se manifiesta por la aparición de edema de los labios y la cavidad bucal acompañado de prurito o sensación de hormigueo en la zona afectada. Esta alergia requiere de un proceso inicial de sensibilización a pólenes que contienen proteínas homólogas a las de las frutas a través de la vía aérea. Por este motivo los afectados sufren frecuentemente de rinitis alérgica estacional. La cocción de la fruta destruye su capacidad alérgica; además se considera que las proteínas causales son digeridas eficientemente por las enzimas del tubo digestivo y que por esta razón los enfermos no presentan síntomas de los segmentos más distales del tubo digestivo (estómago, intestino delgado y grueso).

Manifestaciones cutáneas de la alergia

La participación de la piel en las manifestaciones de los fenómenos alérgicos es frecuente y se explica porque este órgano está en contacto directo con el medio ambiente y porque alberga a la segunda población de linfocitos del organismo. Las afecciones alérgicas que afectan la piel pueden ser mediadas por IgE, como es el caso del angioedema, la urticaria, la congestión y el prurito; o pueden ser mediadas por linfocitos, como son las dermatitis por contacto y la dermatitis herpetiforme; o pueden tener un origen mixto, mediado por anticuerpos IgE y por linfocitos, de las cuales la forma más típica es la dermatitis atópica.

Manifestaciones cutáneas de alergia mediadas por IgE. La urticaria aguda y el angioedema son manifestaciones frecuentes de alergia a alimentos; ambas están mediadas por IgE, aunque la alergia a alimentos no es la causa más común de urticaria y solo ocasionalmente induce episodios de urticaria crónica. El angioedema ocurre en combinación con episodios de urticaria mediada por IgE y se caracteriza por zonas de edema subcutáneo no pruriginoso que afectan de preferencia la cara, manos, genitales y la zona glútea, pueden comprometer adicionalmente la pared abdominal o la vía aérea superior, particularmente la laringe. Este último caso representa una urgencia médica que requiere una rápida evaluación y tratamiento. Tanto la urticaria como el angioedema son fenómenos que se observan frecuentemente durante la evolución de episodios de anafilaxia. Estas lesiones se pueden producir por ingestión, inhalación o contactos ocasionales con antígenos a través de la piel.^{10,11}

Manifestaciones alérgicas cutáneas en que participan tanto la IgE como otros mecanismos

- a) Dermatitis atópica. El eccema atópico es una enfermedad crónica, recurrente, pruriginosa, que está asociada frecuentemente con un proceso de sensibilización alérgica que influye en la evolución de la enfermedad. La dermatitis atópica representa una falla de la función de barrera de la epidermis asociada con factores provenientes del medio ambiente tales como irritantes, microorganismos y alérgenos.¹² El riesgo de desarrollar fenómenos de dermatitis atópica es mayor en aquellos individuos en quienes existe una mutación que inactiva la filaggrina, una molécula que participa en la función de barrera de la piel frente a alérgenos que pudieran atravesar la epidermis.¹³ El papel de la alergia a alimentos en la patogenia de la dermatitis atópica no está del todo aclarado; en un tercio de los casos existe alergia a proteínas de la leche de vaca que puede ser objetivada mediante la prueba de confrontación en doble ciego, controlada por placebo (DBP-CFC, por sus siglas en inglés).¹⁴ En general, mientras más temprana es la edad de comienzo del eccema, mayor es su intensidad y con mayor frecuencia está asociado con niveles altos de IgE circulante específica para la leche de vaca.¹⁵ En la génesis de las lesiones del eccema pueden participar otros alérgenos provenientes de alimentos. La eliminación de los alérgenos provenientes de la dieta está asociada con mejoría importante de las lesiones cutáneas, pero no cura la enfermedad. Si el tratamiento está apoyado por pruebas de laboratorio concluyentes, el resultado de la restricción de la dieta es en general favorable, especialmente en el caso de los lactantes.¹⁶
- b) Dermatitis alérgica por contacto. Es el resultado de reacciones alérgicas mediadas por células frente a haptenos presentes en algunos alimentos, ya sea en formas naturales o adicionadas a ellos como parte de su procesamiento industrial. Se caracteriza por lesiones muy pruriginosas, con eritema, pápulas, vesículas y edema.¹⁷ La urticaria por contacto puede tener o no una base inmune (reacciones mediadas por IgE); en este último caso es generalmente debida a la liberación de histamina a nivel de la piel.¹⁸

La alergia a alimentos: percepciones y realidades

La prevalencia de la alergia a alimentos es difícil de establecer con precisión. Esto se explica por varias circunstancias: en primer lugar, los estudios se han enfocado, lógicamente, a los antígenos más frecuentes, pero en la literatura médica existen publicacio-

nes en las que se describen reacciones frente a cerca de 170 alimentos. Otro problema que conviene tener en cuenta es que durante los últimos decenios se ha producido un alza de las cifras de prevalencia e incidencia de estos fenómenos, con alta probabilidad de que se trate de un hecho real (Cuadro 8-1).^{19,20} Por último, está el problema derivado de las cifras que arroja la información que se origina de lo que manifiestan grupos de población, en contraste con las cifras que arrojan los estudios respaldados por pruebas en doble ciego o por exámenes específicos de laboratorio, que representan con mayor precisión la realidad del problema clínico. A esta última situación hay que agregar dos consideraciones adicionales: a) que la frecuencia de alergia a alimentos es mayor en los niños que en los adultos y, b) que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio ha mejorado considerablemente recién en el último decenio.

En una encuesta telefónica en Europa, 13.8% de los individuos contactados en Grecia y 52.3% en Finlandia manifestaron ser alérgicos; en este estudio el causante más frecuente de los fenómenos alérgicos sería la leche de vaca, que fue considerada el principal desencadenante en los niños (en 38.5% de los casos) y que representó la segunda causa más frecuente en los adultos (26%).²¹ Por otra parte, en un estudio en Japón la prevalencia de alergia neonatal a la leche de vaca fue 0.35% en los prematuros extremos (peso de nacimiento inferior a 1000 g) y 0.21% en los nacidos de término; estos resultados indican que la calidad de la barrera intestinal mejora con la maduración alcanzada al momento del parto.²²

Rona y colaboradores analizaron la información contenida en 51 publicaciones acerca de este tema y que satisfacían requerimientos estrictos de calidad metodológica; los afectados fueron estratificados según sus edades como lactantes y preescolares, escolares y adultos y los alimentos evaluados fueron la leche de vaca, el huevo, cacahuete (maní), pescado y crustáceos.²³ La información fue resumida en cinco categorías: síntomas descritos por los potenciales afectados, positividad para IgE específica, positividad de la prueba de erosión cutánea (*skin prick test*, SPT), síntomas combinados con sensibilización y por último, confrontación con el presunto antígeno alergizante. La prevalencia autorreferida de alergia fue de 12% para los lactantes y 13% en los preescolares. En cambio, la incidencia en todas las edades fue de 3% al incluir en el análisis los síntomas más las pruebas cutáneas y las confrontaciones por vía oral. Al considerar cada uno de los antígenos evaluados, las prevalencias autorreferidas no superaron

CUADRO 8-1. Aumento de las manifestaciones alérgicas en países desarrollados

País	Año	n	Rinitis	Eccema	Asma
Suecia ¹	1979	4 255	---	11.4	---
	1997	1 649	---	38.5	---
Escocia ²	1964	2 510	49.4	47.7	10.4
	1989	3 403	60.1	60.0	19.8
Holanda ³	1987	86 577	---	17.8	25.5
	2001	82 053	---	23.0	23.5

1. Aberg N, et al. Clin Exp Allergy. 1995;25:815-819; 2. Ninan TK, et al. Paediatr Respir Rev. 2000;1:71-78; 3. Otters HB, et al. Eur J Gn Pract. 2005;11:17-22.

3% para la leche de vaca, pero en la corroboración mediante pruebas de laboratorio, la prevalencia cayó a 0.6 % y en la confrontación dicha prevalencia llegó a 0.9% al agregar todas las edades. Para la alergia al pescado los exámenes de laboratorio y las pruebas de confrontación corroboraron prevalencias de 0.2 y 0.3%, respectivamente. De acuerdo con este estudio existe considerable heterogeneidad en los resultados de la prevalencia de alergias a alimentos que puede ser el resultado de diferencias en el diseño y en las metodologías de recolección de la información y de las pruebas de laboratorio, además de diferencias reales entre las poblaciones.²³ La estandarización de los métodos confirmatorios, en especial de los procedimientos usados en las confrontaciones, podría ayudar a esclarecer este problema. Una conclusión importante de este estudio es que las prevalencias basadas en la autorreferencia requieren de cautela en la interpretación de los resultados ya que tienden a exagerar las cifras reales de afectados. Además, hay que tener en consideración que la presencia de IgE es índice de sensibilización, fenómeno que no necesariamente equivale a la existencia de alergia. Un panel europeo llegó a conclusiones parecidas en una revisión sistemática en relación con una extensa lista de alimentos que incluyó frutas, verduras y legumbres, nueces de diverso tipo, trigo, soya, semilla de sésamo (ajonjolí), cereales, especias y condimentos. Las prevalencias fueron más altas en los niños, pero existe considerable heterogeneidad en las metodologías de evaluación clínica y de laboratorio y por lo tanto, en la calidad de los resultados. En el caso de la soya, la prevalencia de sensibilización detectada en tres estudios efectuados en Suecia es tres veces mayor que la percepción.²⁴ Los autores llaman la atención acerca de alimentos (frutillas, cítricos y tomates) que estimulan descargas de histamina por las células cebadas que pueden generar síntomas parecidos a los de la alergia sin tener una base inmune. Asimismo, algunos condimentos y especias también pueden producir en algunos individuos sensaciones que remedan reacciones alérgicas a nivel bucal y del tubo digestivo superior.

¿Está aumentando la incidencia de la alergia a alimentos? La información en este sentido es escasa pero parece indicar que, efectivamente, esto está ocurriendo. Para el caso de la alergia a proteínas de leche, un estudio efectuado en el Reino Unido reveló que las hospitalizaciones debidas a fenómenos anafilácticos aumentaron de 5 a 26 por millón entre 1990 y 2004; en igual proporción aumentaron los fenómenos de alergia grave a alimentos y de 16 a 107 por 100 000 personas/año en la población pediátrica. La prevalencia de eccema aumentó de 13% en 1991 a 16% en 2003. Sin embargo, la incidencia de rinoconjuntivitis y de inflamación de los pliegues de flexión puede haber declinado ligeramente.²⁵

Otro aspecto que se debe tener en consideración es que la alergia a un alimento puede generar diferentes síntomas en quienes son afectados e incluso más de un tipo de síntoma en un mismo individuo. Así, en un estudio efectuado en Noruega acerca de la sintomatología de la alergia a proteínas de la leche de vaca ($n = 27$), 48% de los lactantes afectados experimentó inicialmente dolor abdominal, 32% experimentó otros síntomas gastrointestinales (vómitos, estreñimiento, diarrea), 27% presentó síntomas respiratorios (sibilancias, apneas y tos) y 4.5% cursó con dermatitis atópica.²⁶ En el transcurso del primer año de vida 10 de estos lactantes presentaron dermatitis atópica y dos desarrollaron alergia al huevo mediada por IgE. Del total de afectados, en 11 se detectó sangre oculta en las heces.

En cuanto a la distribución geográfica de la alergia a alimentos, en Europa y el hemisferio Occidental el principal causante sería la leche de vaca, seguida del huevo y el pescado; esta distribución geográfica se explicaría por las frecuencias de consumo de

los respectivos alimentos;²³ sin embargo, hay que tener en cuenta que esta distribución geográfica puede ser diferente en otras áreas, como lo demuestra el Cuadro 8-2.²⁷ Además, mientras que la leche de vaca y el huevo son los alimentos que más inducen alergia, el tercer lugar corresponde a una variedad de alimentos. Probablemente esto se explica por factores culturales relacionados con la introducción temprana de alimentos “típicos” o “regionales”, como es el caso del cacahuete (maní) en los Estados Unidos, el pescado en España o las semillas de sésamo (ajonjolí) en Israel. Por otra parte, un mismo alimento, cuando es sometido a diferentes tratamientos antes de su consumo, puede variar considerablemente en su capacidad de provocar alergia. El mejor ejemplo es nuevamente el del cacahuete (maní), que es tostado en un horno en Estados Unidos pero es consumido cocido en agua o frito en China, donde casi no causa alergia.²⁸ El cacahuete (maní) tostado a 180° C, tal como es consumido en los Estados Unidos, sufre una reacción de Maillard que podría estabilizar y hacer más alergénica su proteína.

Patogenia de la alergia a alimentos

La alergia a los alimentos es determinada en parte por la composición genética del individuo. La alergia al cacahuete (maní) es diez veces más probable en un niño que tiene un hermano afectado por el mismo cuadro; sin embargo, no se han podido identificar genes específicos que expliquen esta susceptibilidad a la sensibilización.²⁹ Recientemente se han identificado factores ambientales que también pueden influir en las funciones inmunes; algunos están relacionados con la exposición temprana a bacterias y a infecciones por distintos tipos de agentes, con el aumento del consumo de ácidos grasos de la familia omega-6 y la disminución de los omega-3, con la disminución del consumo de antioxidantes y con el déficit de vitamina D.¹² La relación entre la estructura de los antígenos y los factores antes nombrados genera las condiciones para que el sistema inmune responda ya sea con una reacción de tolerancia o de alergia alimentaria. Por otra parte, la respuesta inmune hacia uno u otro tipo de reacción puede resultar alterada cuando el antígeno ingresa al organismo por una vía distinta de la usual (por ejemplo, por la vía respiratoria).³⁰ Este proceso de ingreso por una vía anormal también se puede producir a través de la piel en el caso de la alergia al cacahuete (maní), en que la sensibilización de los lactantes se produce por la aplicación de ungüentos que contienen aceite de cacahuete (maní) y que son utilizados para proteger la piel en zonas que

CUADRO 8-2. Comparación de los tres principales alérgenos presentes en los alimentos y causantes de alergia según estudios en niños

País	Primer lugar	Segundo lugar	Tercer lugar
Alemania	Huevo	Leche de vaca	Trigo
España	Huevo	Leche de vaca	Pescado
Estados Unidos	Huevo	Leche de vaca	Cacahuete (maní)
Israel	Huevo	Leche de vaca	Sésamo (ajonjolí)
Japón	Huevo	Leche de vaca	Trigo
Suiza	Huevo	Leche de vaca	Cacahuete (maní)

Tomado de Ebisawa M, et al., modificado (27)

pueden estar irritadas por el contacto con la orina o las heces.³¹ En estos casos no existe evidencia de que la ingestión de cacahuete (maní) por la madre durante el embarazo o la lactancia influya en la aparición de la alergia.

La mucosa intestinal posee una red de células con capacidad para presentar antígenos que está formada por los enterocitos, células dendríticas y células T reguladoras (Tr). Estas últimas incluyen varias estirpes: células CD4+ productoras de factor de transformación del crecimiento (*Transforming growth factor*, TGF- β), células Tr1, células secretoras de IL-10, células T reguladoras CD4+CD25+, células supresoras CD8+, y células T γ - δ . Las células epiteliales intestinales, las células M y las células dendríticas procesan los antígenos presentes en el lumen intestinal y los presentan a células T por medio del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) de la clase II que actúan como células presentadoras de antígenos no profesionales; algunas de estas células actúan en estructuras inmunes definidas, como las placas de Peyer. Las células dendríticas que residen en el corion de la mucosa y en el ambiente no inflamatorio de las placas de Peyer expresan IL-4 e IL-10, citoquinas que también influyen en la generación de tolerancia.³² En este proceso participan factores tales como qué tan temprano fue el contacto y la estructura molecular de los antígenos así como sus dosis, el nivel del intestino donde dicho contacto ocurre y la frecuencia de este fenómeno junto con la presencia de una microflora normal, los tratamientos con antibióticos, las infecciones intestinales y factores hasta ahora desconocidos. En modelos experimentales en ratones, la tolerancia inducida por dosis elevadas de antígenos involucra la delección de las células T efectoras, en tanto que la tolerancia inducida por dosis bajas es mediada por la activación de células Tr que ejercen efectos supresores sobre el proceso de generación de alergia. Se ha sugerido que las células T estimuladas por antígenos que llegan a los nódulos linfáticos mesentéricos por la vía sanguínea o linfática producen las respuestas inmunes locales cuando viajan de regreso a la mucosa intestinal, en tanto que aquellas células T estimuladas en la mucosa misma inducen tolerancia.³³ Este proceso está estrechamente regulado por numerosos factores, muchos de ellos poco conocidos.

La microflora del intestino tiene un papel importante en la generación de tolerancia ya que los ratones axénicos no son capaces de generarla.³⁴ Los ratones tratados con antibióticos o que carecen del *Toll-like receptor* (TLR) 4 para la detección del lipopolisacárido debido al *knockout* de su gen se vuelven alérgicos con mayor frecuencia cuando se intenta sensibilizarlos.³⁵ Sin embargo, la relación entre la microflora bacteriana y la dermatitis atópica no es del todo evidente en los seres humanos.³⁶

La alergia es el producto de fallas de la regulación de la red de células y moléculas que participan en los procesos normales. Se ha demostrado, por ejemplo, que para generar células Tr CD4+CD25+ se requiere la presencia del factor de transcripción FOXP3.³⁰ La mutación del gen que codifica este factor induce deficiencias de las células Tr CD4+CD25+ y da origen a alergias graves a antígenos presentes en alimentos así como a fenómenos de dermatitis atópica de considerable intensidad. Los niños alérgicos que se han vuelto tolerantes a las proteínas de la leche de vaca tienen cifras aumentadas de células T CD4+CD25+ circulantes y al mismo tiempo exhiben disminuciones de las respuestas proliferativas *in vitro* de sus células mononucleares provenientes de la sangre venosa (PBMC, por sus siglas en inglés) cuando son estimuladas con proteínas de leche.³⁷ Cuando en muestras de sangre de niños tolerantes y usando este mismo sistema *in vitro* se induce la depleción de células CD25+ se produce una considerable estimulación de las PBMC. En animales de laboratorio este mismo sistema de depleción de células CD25+ permite demostrar que sus respuestas inmunes que resultan en la

generación de tolerancia mediante la administración de dosis bajas de antígeno están disminuidas. Además, si los animales son depletados de células Tr, la exposición oral a antígenos produce intensas manifestaciones de alergia. Esto indica que las células Treg CD4+CD25+ participan en el mantenimiento del estado de tolerancia y en la modulación de la intensidad de la respuesta de IgE, pero que, por otra parte, no parecen intervenir en la prevención de la sensibilización alérgica.³⁸

La sensibilización alérgica es atribuida a la generación de células Th-2 que producen las IL-4, -5 y -13 y factores de crecimiento que estimulan la síntesis de IgE y la proliferación de eosinófilos.³³ Las moléculas de IgE se fijan en la membrana plasmática de las células cebadas, que de esta manera se vuelven susceptibles a reaccionar a la presencia del antígeno en la circulación. Para que se produzca la descarga masiva de los gránulos de las células cebadas las moléculas de antígeno sensibilizante se deben fijar a dos moléculas contiguas de IgE. Esto implica que el antígeno debe tener cierto tamaño molecular para que sea capaz de establecer un “puente” entre dos moléculas de IgE, hecho que tiende a prevenir la descarga de las células cebadas por moléculas de pequeño tamaño y sugiere además que debe existir una cierta concentración de dicho antígeno en la circulación. La descarga masiva de las moléculas bioactivas almacenadas en las células cebadas: histamina, leucotrieno B-4, factor activador de las plaquetas (PAF), prostaglandina D-2, proteoglicanos, proteasas, IL-3, -5, -6, factor estimulador de granulocitos y macrófagos (*Granulocyte, Macrophage-Cell Stimulating Factor*, GM-CSF) y muchos otros compuestos inducen los cambios funcionales patológicos que en el término de minutos o pocas horas dan origen al fenómeno de la anafilaxia.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada no mediadas por IgE afectan frecuentemente el tubo digestivo y la piel, no están asociadas con aumentos de los niveles circulantes de esta inmunoglobulina y el SPT es negativo.³⁹ El comienzo de los síntomas puede demorar desde una hora a varios días después del contacto con el antígeno. Estos cuadros tienen sintomatología variable y sus mecanismos inmunes no se conocen con precisión. Se ha sugerido que pueden intervenir factores tales como reacciones mediadas por linfocitos TH-1, la formación de complejos inmunes que inducen la activación del complemento, interacciones entre células T, células cebadas y neuronas que atraen linfocitos y modifican el funcionamiento del músculo liso.⁴⁰⁻⁴² A través de la liberación de citoquinas como las IL-3, -4, -5 y -13 y el GM-CSF, las células T activan células cebadas, mastocitos, eosinófilos y macrófagos. Los macrófagos activados por las citoquinas liberan a su vez mediadores vasoactivos (PAF, leucotrienos) y un espectro de citoquinas y quemoquinas que estimulan el desarrollo de procesos inflamatorios.⁴³ De esta manera se va generando una cadena de estímulos que remata en un proceso de inflamación crónica que da origen a los síntomas propios de la alergia a alimentos. En el caso particular del intestino, la permeabilidad del epitelio se altera, lo que puede potenciar el paso a través de epitelio de otros antígenos que entrarán en contacto con las células presentadoras en el corion. La alergia no mediada por IgE es más frecuente en los adultos que en los niños.⁴⁴

Tolerancia oral

Desde un punto de vista conceptual, el ideal para prevenir o contrarrestar los procesos que llevan a la aparición de la alergia a alimentos es la estimulación del fenómeno de tolerancia inmune. Pese a la mejor comprensión de los mecanismos que causan las patologías alérgicas y aunque se han enunciado políticas tanto a nivel mundial como

nacional que apuntan a disminuir su incidencia, las alergias alimentarias no han disminuido y por el contrario, como se ha discutido más arriba, su incidencia sigue en aumento. Una de las medidas más preconizadas es la prolongación de la lactancia materna que debería ser mantenida como la forma exclusiva de alimentar a los lactantes hasta los seis meses de edad y debería estar asociada con la introducción progresiva de los alimentos sólidos hasta los nueve o incluso los doce meses de edad.⁴⁵ Se ha recomendado también que alimentos como el huevo y el pescado sean introducidos en la alimentación de los niños después del año de edad. La alergia al cacahuete (maní), que también está aumentando y frecuentemente está asociada con reacciones intensas que pueden ser cruzadas con otras nueces (nogal, pacana, nuez de Pará, nuez de Cajú, macadamia); por este motivo se recomienda no introducir esta leguminosa en la dieta de los niños antes del tercer año de vida. Otra práctica aconsejada para prevenir la alergia es suprimir durante el embarazo ciertos alimentos de la dieta materna, en especial durante el tercer trimestre, para evitar la sensibilización del feto *in utero* y continuar posteriormente dicha restricción mientras el lactante es amamantado. Sin embargo, los beneficios resultantes de la aplicación de algunas de estas medidas están sujetos a discusión y no han sido muy evidentes. Incluso muchos lactantes presentan reacciones adversas a alimentos como ocurre a veces con el cacahuete (maní), desde su primer contacto; en este caso la sensibilización persiste por el resto de su vida y es capaz de producir reacciones anafilácticas después de largos periodos (años) sin contactos.⁴⁶ Las razones que explicarían estas características de la sensibilización no se conocen con certeza pero podrían existir varias teorías ya que la eliminación del antígeno puede no ser exitosa; es posible que pese a su aparente eliminación de la alimentación, esto sea incompleto ya que se ha observado que tanto en utensilios de cocina como en las superficies de mesas persisten cantidades de proteína de cacahuete (maní) del orden de microgramos incluso después de lavados cuidadosos, que son suficientes para mantener activas las respuestas anormales. En segundo lugar, la tolerancia y la sensibilización se producen de manera diferente dependiendo de la vía a través de la cual el antígeno ingresa al organismo y de la edad en que se realiza este contacto. Nuevamente para el caso del cacahuete (maní), la penetración del antígeno sensibilizante puede ocurrir a través de la piel por contactos con preparados que contienen aceite de cacahuete (maní) y que son aplicados en la zona áreas peri-ano-genital de los lactantes.¹⁵ Esta observación sugiere que es posible generar sensibilización por medio de cantidades pequeñas y repetidas de antígenos provenientes del entorno y por otra parte, subraya el papel trascendente que el tubo digestivo y su sistema inmune tienen en la generación de la tolerancia.

Evidencia de estudios tanto en seres humanos como en animales de laboratorio, especialmente ratones, indica que es posible inducir tolerancia oral mediante la administración de dosis elevadas de antígenos en edades tempranas (tolerancia inducida por estímulos de alto nivel). Esta forma de inducción es útil para las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado pero sus resultados son menos consistentes en la prevención de reacciones asociadas con la presencia de anticuerpos. Sin embargo, este sistema parecería ser efectivo para prevenir las respuestas con producción de IgE frente al cacahuete (maní), la ovoalbúmina y la β -lacto-globulina, incluso si la confrontación posterior con el antígeno se efectúa por vía parenteral y con la participación de adyuvantes.³² Por otra parte, parecería que mientras dosis altas de antígeno generan tolerancia, las dosis muy bajas del mismo antígeno son capaces de inducir sensibilización con producción de IgE y eventuales reacciones de alergia.⁴⁷

Existe poca evidencia en la literatura acerca de la posibilidad de estimular la inducción de desensibilización por vía oral en seres humanos; esto es lógico ya que existe el riesgo de inducir sensibilización o de desencadenar reacciones adversas intensas. Sin embargo, la literatura registra resultados favorables respecto de la alergia a proteínas de la leche de vaca en niños quienes después de tratamientos de desensibilización fueron capaces de tolerar volúmenes nutricionalmente significativos de este alimento.⁴⁸

Uno de los aspectos interesantes relacionados con la inducción de la tolerancia se refiere al papel que juegan la leche humana y la duración del amamantamiento. En los países con alto nivel de desarrollo, la lactancia materna tiende a prolongarse más en grupos económicamente más aventajados y con niveles de educación y de higiene más altos. Sin embargo, es precisamente en estos estratos donde la prevalencia de fenómenos alérgicos es más alta. Esto hace necesario aclarar si existe algún tipo de relación causal entre el nivel socioeconómico, con todo lo que involucra y la susceptibilidad a desarrollar alergias. La leche humana contiene una combinación única y hasta ahora inimitable de nutrimentos y factores inmunomoduladores: baja carga de antígenos y presencia de moléculas con propiedades antiinflamatorias, antiinfecciosas e inmunomoduladoras que podrían prevenir la aparición de alergias, del mismo modo que protegen de las infecciones del tracto gastrointestinal. La calidad antiinfecciosa de la leche humana es especialmente evidente en los primeros seis meses de vida, pero sigue siendo detectable en poblaciones desfavorecidas hasta los dos años de edad.⁴⁹ En cuanto a los fenómenos de tipo alérgico también existe evidencia de una relación entre la duración de la lactancia materna y el desarrollo de manifestaciones de atopia. Los estudios de pacientes con eccema también demuestran efectos protectores en relación con la presencia de sibilancias bronquiales, protección que parece prolongarse hasta los seis años de edad. Sin embargo, es posible que este último efecto se explique, al menos en parte, por la protección que la leche humana proporciona frente a las infecciones virales del aparato respiratorio.⁵⁰ Por otra parte, se ha sugerido que la lactancia prolongada podría también ejercer efectos adversos en relación con el asma bronquial después de los seis a siete años de edad; se estima que, como en otros cuadros alérgicos, las bajas tasas de infecciones entéricas en los lactantes amamantados estarían relacionadas de alguna manera con los altos niveles de IgE total que algunos de ellos desarrollan. Estos niños llegan a tener episodios de asma en años posteriores en una secuencia que puede iniciarse con brotes de eccema atópico y que predice la posterior aparición de manifestaciones respiratorias.⁵¹

Recientemente ha aumentado el interés por evaluar los efectos de la introducción temprana por vía oral de antígenos en lactantes amamantados en forma exclusiva. En estos lactantes amamantados si se tiene alto riesgo de desarrollar la enfermedad celíaca con base en sus antecedentes familiares, la administración de gluten entre los 4 y los 6 meses de edad está asociada con formas menos graves y de aparición más tardía de esta patología.⁵² Otros estudios han demostrado que la administración de cacahuete (maní) o de leche de vaca también entre los 4 y los 6 meses de edad junto con la alimentación con leche humana es capaz de inducir tolerancia en niños en riesgo de alergia a estos alimentos.⁵³⁻⁵⁵

Los estudios que exploran la capacidad de inducir tolerancia por vía oral en los seres humanos son difíciles realizar teniendo en cuenta el riesgo potencial que esto involucra, en especial en los niños. Sin embargo, un estudio reveló que se puede generar tolerancia a la hemocianina de un molusco al administrarla por vía oral⁵⁶ o que es

posible desarrollar tolerancia a antígenos de avellanas después de administrarlos por vía sublingual.⁵⁷

Diagnóstico de la alergia alimentaria

El diagnóstico de alergia a los alimentos requiere el seguimiento de una secuencia de etapas que comienza con la sospecha clínica y debería concluir con una prueba de confrontación por vía oral bajo el control de un especialista. La sospecha clínica debe ser evaluada inicialmente mediante una historia clínica detallada que debe considerar incluso la posibilidad de que el paciente o sus padres puedan distorsionar consciente o inconscientemente la anamnesis (Cuadro 8-3). Esto es confirmado por el hecho que mientras que una proporción que puede llegar a 35% de quienes tienen reacciones adversas a alimentos dice padecer de cuadros alérgicos, la confrontación oral confirma el diagnóstico en algo más de 3%.^{23,58} En adolescentes y adultos la intolerancia a la lactosa o a otros componentes de los alimentos son factores que frecuentemente generan confusión. El examen físico debe ser detallado para evaluar la naturaleza de las posibles lesiones, su localización y extensión, evidencias de cronicidad o de lesiones inducidas por traumatismo infligido a la piel por el rascado. Sin embargo, aunque ni la historia ni el examen clínico son procedimientos diagnósticos precisos, ya que sus hallazgos no son específicos para la alergia a alimentos, permiten establecer un grado razonable de sospecha y llegar a plantear tentativamente cuáles serían los posibles mecanismos que llevan al contacto con los antígenos. Debido a que los síntomas subjetivos son poco fidedignos es necesario recurrir a exámenes de laboratorio y pruebas diagnósticas para llegar a la confirmación del diagnóstico e ideal-

CUADRO 8-3. Componentes importantes de la historia clínica cuando se sospecha alergia a alimentos

Edad de comienzo de los síntomas
Alimentación inicial
Característica de los síntomas
Frecuencia de su aparición
Relación temporal entre ingestión y aparición de manifestaciones
Cantidad del alimento que induce síntomas
Métodos de preparación del alimento
Reproducibilidad de las respuestas
Fecha de la última reacción
Factores externos asociados (cambios hormonales, ejercicio, estrés)
Crecimiento y desarrollo
¿Ha confeccionado un registro diario de consumo de alimentos?
¿Ha seguido dietas de eliminación? ¿Con qué resultado?
¿Ha sido sometido a tratamientos? ¿Con qué? ¿Con qué resultado?

mente a la identificación del alimento causal. En general, no se aconseja recurrir a paneles extensos de alérgenos de alimentos ya que la anamnesis frecuentemente permite una primera orientación razonable.

El test de erosión cutánea (*skin prick test*, SPT)

Si bien por sí misma esta prueba no puede ser considerada estrictamente como diagnóstica, es muy útil para identificar aquellos alimentos que están causando una reacción de inmunidad mediada por IgE. El SPT tiene la ventaja de ser fácil de realizar, es poco riesgoso y produce resultados rápidamente. En comparación con la prueba de confrontación oral, el SPT tiene tanto baja especificidad como capacidad predictiva. Parte del problema se debe a que no existen reactivos estandarizados y esto dificulta las comparaciones entre diferentes centros de diagnóstico. Al realizar la prueba se debe incluir siempre un control negativo (el solvente) y un control positivo (una solución diluida de histamina); se debe considerar como positiva la aparición de una pápula solevantada, rosada, que mide al menos 3 mm de diámetro. La prueba positiva significa que se ha fijado IgE específica para el antígeno investigado en la superficie de las células cebadas cutáneas.

Pruebas intradérmicas

En general no son recomendadas y tienen mayores posibilidades de desencadenar reacciones adversas intensas. Además, en cuanto a sensibilidad no presentan ventajas en la detección de reacciones alérgicas inducidas por proteínas de alimentos.⁵⁹

Determinaciones en sangre

- a) Medición de la inmunoglobulina E (IgE) sérica total. Esta medición no permite hacer un diagnóstico definitivo de alergia a alimentos porque carece de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, en los individuos atópicos se detectan usualmente en el suero niveles elevados de esta inmunoglobulina; se ha sugerido que estos valores podrían contribuir a interpretar los niveles de IgE específicos para un antígeno, aunque no existe evidencia sólida que respalde esta afirmación. Incluso la relación entre los niveles de IgE específica para un antígeno y los niveles de IgE total no tendría ventajas en comparación con la medición de IgE específica o con el DBPCFC.⁶⁰
- b) Medición de los niveles de inmunoglobulina E sérica específica (sIgE) para antígenos de alimentos. Es probablemente la mejor prueba de laboratorio de que se dispone en la actualidad para la identificación de los alimentos que pueden estar asociados con reacciones alérgicas mediadas por IgE, aunque por sí mismas estas pruebas no son diagnósticas para la alergia a alimentos. La cuantificación de los niveles de IgE específica y el establecimiento de niveles de corte para evaluar el significado de estos valores puede tener más valor predictivo que el SPT, aunque ambas pruebas no se deberían emplear por separado. La presencia de IgE específica para proteínas de un alimento es un índice de sensibilización; al comparar estos niveles con los resultados de las pruebas orales, los niveles de corte establecidos para la IgE específica pueden estar correlacionados con la posibilidad de que se produzca una reactividad clínica durante una confron-

tación. Como la IgE específica y el SPT exploran y reflejan mecanismos fisiopatológicos diferentes (la primera evalúa la IgE específica presente en el suero y el SPT evalúa aquella ligada a las células cebadas cutáneas) sus resultados pueden no concordar.

Las pruebas actuales tienen la ventaja de que no utilizan marcadores radiactivos (RAST) sino fluorescentes que son más sensibles y fáciles de usar y además son más confiables. Sin embargo, los diferentes sistemas comerciales de diagnóstico pueden arrojar valores disímiles debido a que para cuantificar los anticuerpos usan antígenos que no son exactamente equivalentes; además, los resultados dependen hasta cierto punto del laboratorio que efectúa las mediciones;⁶¹ por otra parte, los sistemas recientes tienen la ventaja de que sus resultados son más estables y confiables. Conviene recordar que la medición de IgE específica indica sensibilización a un antígeno, hecho que no equivale directamente a la alergia a dicha molécula. Con todo, los niveles altos de IgE específica se asocian con un nivel de riesgo más elevado de que el individuo pueda desarrollar una reacción alérgica al ingerir el alimento, aunque en este sentido hay bastante variabilidad en los resultados de diversos estudios.⁶²⁻⁶⁴

Uso de parches cutáneos para el diagnóstico de atopía

Esta prueba consiste en el uso de pequeños parches cutáneos hechos de papel e impregnados con un alérgeno, que son aplicados en una zona de epidermis delgada e indemne. Esta prueba es utilizada para antígenos que participan en reacciones mediadas por IgE; otro tipo de parches cutáneos son aplicados para evaluar la sensibilización a antígenos que inducen reacciones mediadas por células T. Ambas pruebas son efectuadas de la misma manera. El principal problema asociado con los parches cutáneos es la carencia de reactivos estandarizados y la ausencia de evaluaciones cuidadosas de las tecnologías utilizadas en su preparación. Típicamente el material ensayado es aplicado a la piel por 48 horas y la lectura se efectúa 24 horas después de retirarlos del contacto. En algunos estudios se ha aplicado alimento fresco o desecado adherido a discos de aluminio, con los tiempos de estimulación y observación recién descritos. La edad del paciente y la presencia de enfermedad atópica en la piel modifican los resultados. Estudios recientes han demostrado que la prueba tiene poco valor clínico.^{65,66} El valor del uso conjunto del SPT, la medición de los niveles de IgE específica y los parches cutáneos para el diagnóstico de los cuadros alérgicos no parecen tener ventajas respecto del uso de las dos primeras pruebas por separado.

Dietas de eliminación

La eliminación de uno o varios alimentos de la dieta puede ser una herramienta útil para el diagnóstico de la alergia a alimentos, especialmente cuando se busca detectar alergias no mediadas por IgE que causan cuadros tales como la proctocolitis alérgica, la esofagitis eosinofílica o el síndrome de la proctocolitis inducida por alimentos. La coincidencia de una historia sugestiva de alergia a un alimento no mediada por IgE en asociación con el resultado de una prueba de eliminación en el curso de la cual los síntomas se atenúan hasta desaparecer es considerada como evidencia convincente para el diagnóstico. Si bien a continuación se puede efectuar una prueba de confrontación, existe el riesgo potencial de que esta última produzca una reacción intensa, por lo que

esta fase de la prueba diagnóstica debe quedar reservada para un periodo posterior, cuando se desea evaluar si la alergia ha desaparecido con el transcurso del tiempo.

Hay algunos hechos que conviene tener en cuenta al evaluar la presunta falla de una dieta de eliminación: en primer lugar que el enfermo puede continuar recibiendo el antígeno en forma oculta o porque voluntariamente no sigue estrictamente las indicaciones y en segundo lugar, es importante llevar a cabo esta prueba vigilando con cuidado la condición nutricia del paciente porque la eliminación de varios alimentos puede llevar a la desnutrición.⁶⁷

Pruebas de confrontación oral

La confrontación oral es la prueba que permite certificar el diagnóstico de alergia a un alimento. La prueba de confrontación en doble ciego controlada con placebo (DBPCFC) es el estándar más exigente y sirve de patrón de comparación, aunque las pruebas con un solo ciego o la confrontación abierta pueden ser útiles si la confrontación en doble ciego no ha inducido síntomas o cuando hay síntomas subjetivos que no se correlacionan con la historia clínica y con los resultados del laboratorio. De todas las pruebas diagnósticas la DBPCFC es la más específica para llegar al diagnóstico, pero tiene el riesgo de reacciones intensas, es cara y puede ser engorrosa. En la práctica clínica, si se aplican criterios estrictos para su implementación, la prueba con un ciego puede ser una solución satisfactoria cuando el diagnóstico clínico está en duda. Si la prueba con un ciego resulta negativa puede ser considerada diagnóstica, del mismo modo que puede ser diagnóstica si sale positiva y coincide con la historia clínica.

La ventaja de la DBPCFC es que mientras que el SPT o la medición de la IgE específica son indicadores de sensibilización, la prueba oral lleva a la confirmación de la alergia.⁶⁸ Antes de efectuar esta prueba el paciente debe estar sometido a una dieta de la que se han eliminado estrictamente por un periodo de 2 a 8 semanas los antígenos sospechosos; en el caso de los lactantes amamantados los antígenos sospechosos deben ser eliminados de la alimentación materna en tanto que si el lactante está alimentado con una fórmula láctea debe recibir en su reemplazo una fórmula extensamente hidrolizada. También deben ser eliminados totalmente o disminuidos a sus dosis mínimas los fármacos utilizados para el manejo sintomático, tales como antihistamínicos, corticosteroides, cromoglicato, etc.

La prueba DBPCFC debe ser efectuada siempre bajo la supervisión de un especialista teniendo en cuenta que se pueden producir reacciones adversas que pueden poner en peligro la vida del paciente. El procedimiento comienza administrando por vía oral una dosis mínima de antígeno, en lo posible inferior a la que se conoce que induce reacciones, dosis que se incrementa paulatinamente a intervalos regulares mientras se observa cuidadosamente al paciente; las cantidades de antígeno se incrementan hasta llegar a la cantidad de alimento que el paciente ingeriría habitualmente. Si el paciente ha experimentado recientemente una reacción anafiláctica no es conveniente efectuar esta prueba. La ventaja de la DBPCFC es que con base en sus resultados es posible suspender restricciones dietéticas innecesarias y por otra parte, si el resultado es positivo estimula al paciente a continuar con la dieta de eliminación. En la actualidad, aunque no hay protocolos aceptados internacionalmente existen publicaciones que detallan los procedimientos, beneficios y dificultades.^{69,70} Es importante subrayar que de los pacientes sometidos a esta prueba solo aproximadamente un tercio resultan ser verdaderamente alérgicos.

Existen otras pruebas que no han sido estandarizadas o cuyos resultados no han sido comprobados fehacientemente y que pueden arrojar tanto falsos resultados positivos como negativos, además de que existe la posibilidad de que induzcan deterioro nutricional o retrasos del diagnóstico preciso.

El diagnóstico de las reacciones a alimentos no mediadas por IgE puede ser difícil de corroborar, ya que la historia clínica y el examen físico no permiten distinguirlas de aquellas mediadas por IgE. Muchas de las reacciones no mediadas por IgE probablemente son mediadas por linfocitos T o por mecanismos que actúan a través de la síntesis de inmunoglobulina G. Se consideran como reacciones alérgicas a alimentos no mediadas por IgE al conjunto de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas, el síndrome de la colitis inducida por proteínas de alimentos, la proctocolitis alérgica, la urticaria por contacto, la dermatitis alérgica por contacto, la dermatitis sistémica por contacto y el síndrome de Heiner. Las pruebas de que se dispone en la actualidad para su diagnóstico son la DBPCFC, pruebas de parche para las dermatitis por contacto, las pruebas de parche para el diagnóstico de la atopia, las pruebas intradérmicas, las pruebas de activación de linfocitos, la detección de IgG específica para antígenos de alimentos y, en casos muy restringidos, las biopsias endoscópicas.⁷¹⁻⁷³ Estas pruebas pueden ser aplicadas ya sea aisladamente o en combinaciones, teniendo en cuenta que pueden causar morbilidades significativas, como sucede en los pacientes con el síndrome de la enterocolitis inducida por proteína de alimentos. En estos casos el pediatra debe efectuar un balance cuidadoso entre la necesidad de confirmar el diagnóstico y la posibilidad de desencadenar síntomas intensos. En el caso de esta patología específica el resultado de la eliminación de la proteína sospechosa puede ser una herramienta útil para acercarse al diagnóstico. Otro punto que conviene tener en consideración es que después de unos años este cuadro desaparece espontáneamente en la mayor parte de los casos, por lo que hay que sopesar cuidadosamente los posibles inconvenientes y ventajas de una prueba que puede ser riesgosa.

Reevaluación de los sujetos alérgicos

Los sujetos alérgicos a proteínas de alimentos deberían ser reevaluados periódicamente, probablemente a intervalos de un año dependiendo del alimento causal y de la gravedad de sus reacciones. Es un hecho reconocido que en los niños las alergias a ciertos alimentos como la leche, el huevo, la soya y el trigo se extinguen con el tiempo en tanto que es menos probable que otras, como aquellas desencadenadas por el cacahuete (maní), pescado y mariscos, tengan la misma evolución.

Tratamiento

La base del manejo de las reacciones alérgicas es la eliminación total y mantenida del antígeno causante de las reacciones, evitando incluso los contactos a través de la piel o la vía respiratoria. La familia o los pacientes mismos si su edad lo permite, deben aprender a leer las etiquetas de los productos con los que entran en contacto para identificar la presencia del antígeno al que están sensibilizados. Una vez que se ha identificado y eliminado el alimento asociado con las reacciones, la dieta de los niños debe ser completa desde el punto de vista nutricional. Algunos estudios indican que los niños con alergias a alimentos están en riesgo de sufrir deterioro del estado nutricional y que

mientras mayor sea el número de proteínas a las que son alérgicos, mayor es dicho riesgo.⁷⁴ Esto enfatiza la necesidad de que la prescripción de la dieta adecuada debe ser formulada siempre por un nutriólogo con experiencia en el manejo de pacientes con estas afecciones.

En cuanto al uso de fármacos como el cromoglicato, el astemizol o recientemente de un anticuerpo monoclonal anti-IgE, los resultados son difíciles de interpretar, pese a la existencia de publicaciones que indican que en las patologías mediadas por IgE los umbrales de sensibilidad frente al antígeno se elevan.^{75,76} En relación con la inmunoterapia para el tratamiento de las alergias a alimentos, si bien algunos resultados son favorables, otros estudios desaconsejan su utilización excepto cuando es practicada bajo el control de personal experto en su uso.⁷⁷⁻⁷⁹

Manejo de la alergia a la leche de vaca

Para el manejo de la alergia a la leche de vaca se dispone de diversas posibilidades prácticas:

- 1) Fórmulas con base en mezclas de aminoácidos
- 2) Fórmulas extensamente hidrolizadas con base en caseína o proteínas del suero
- 3) Fórmulas con base en aislados de proteína de soya
- 4) Fórmulas con base en hidrolizados de proteína de arroz
- 5) Leche de otras especies de mamíferos.

Las mezclas de aminoácidos son totalmente sintéticas y tienen la ventaja de que no desencadenan reacciones alérgicas. Sin embargo, tienen el inconveniente de su mal sabor y de una osmolaridad elevada; además, estas fórmulas inducen una coloración oscura de las heces que muchos padres rechazan. La calidad de la respuesta a estas fórmulas es satisfactoria, por lo que su introducción en la alimentación de los lactantes sirve como una prueba diagnóstica.

En la preparación de las fórmulas extensamente hidrolizadas se pueden usar como fuentes de aminoácidos la caseína o las proteínas del suero. Estas últimas tienen una calidad nutricia mayor por lo que su formulación permite la incorporación de cantidades menores de péptidos y aminoácidos como fuentes de nitrógeno. En la producción de estas fórmulas las proteínas son sometidas inicialmente a tratamientos térmicos para inducir su desnaturalización (denaturación) y a continuación pasan por procesos de hidrólisis por enzimas proteolíticas tanto de origen pancreático (triptasa) como de hongos. Si en su composición se incorpora lactosa, esta debe ser sometida a la acción de la tripsina/quimotripsina para hidrolizar cualquier traza de proteína de leche que pueda haber quedado incorporada durante su producción. Las fórmulas extensamente hidrolizadas están compuestas por 70% de di, tri-péptidos y cantidades menores de tetra y penta-péptidos, así como por aproximadamente 30% de aminoácidos libres, proporciones que son aproximadamente similares a las que se originan durante la digestión normal de las proteínas en el lumen del tubo digestivo;⁷⁷ 90% de los péptidos resultantes del proceso de hidrólisis tiene un peso molecular inferior a 3000 Da. La cantidad de proteína inmunorreactiva detectable en el producto elaborado es del orden de 1:1 000 000, es decir, 1 mcg/g de nitrógeno. La principal ventaja de estas fórmulas en comparación con las mezclas a base de mezclas de aminoácidos es su mejor sabor, que posibilita que los pacientes las acepten sin dificultad por periodos largos, lo que contribuye a sostener velocidades de crecimiento adecuadas; además, inducen menos vómitos en comparación con las mezclas de aminoácidos. Las guías

formuladas por la *American Academy of Pediatrics* definen a estas preparaciones como fórmulas terapéuticas, que son toleradas sin reacciones adversas por al menos 90% de los afectados.⁷⁸ Las reacciones adversas probablemente son debidas a las trazas de proteína inmunorreactiva que escapan al proceso de hidrólisis.⁷⁹ La calidad de la respuesta de los pacientes a estas fórmulas es comparable a la que se observa con las mezclas de aminoácidos y al igual que estas últimas, pueden ser consideradas herramientas diagnósticas.

Las fórmulas con base en aislados de proteína de soya son ampliamente usadas, uno de los principales incentivos es su bajo precio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las fórmulas extensamente hidrolizadas con base en proteínas del suero de leche inducen velocidades de crecimiento más satisfactorias y que por otra parte una proporción cercana a 50% de los alérgicos a proteínas de la leche de vaca también desarrolla alergia a las proteínas de la soya.⁸⁰

Las fórmulas con base en hidrolizados de proteína de arroz han demostrado capacidad para mantener velocidades de crecimiento satisfactorias en lactantes con alergia a proteínas de la leche de vaca.^{81,82}

Con base en sus diferencias con la composición y secuencia de aminoácidos de la leche de vaca, se ha propuesto el uso de las leches de otras especies de mamíferos para el manejo de la alergia, lo que llevado a ensayar la leche de cabra, oveja, yegua, burra, dromedario y otros camélidos, yak, reno y búfalo. Si bien algunas de estas leches pueden ser usadas en ambientes geográficos restringidos, existe poca información acerca de su calidad nutricional pero, lo que es más importante, sus proteínas son capaces de producir reacciones cruzadas con las de la leche de vaca.^{83,84}

Prevención de la alergia a proteínas de la leche de vaca

Enfrentados al creciente número de individuos que desarrollan cuadros alérgicos y a la necesidad de mantener en los niños velocidades de crecimiento y desarrollo adecuadas, una de las soluciones ha sido buscar el desarrollo de formulaciones que tuvieran buena calidad nutricional y al mismo tiempo fueran capaces de prevenir la aparición de alergia. Esto se obtuvo sometiendo a las proteínas de la leche de vaca a tratamientos térmicos y procesos de digestión parcial controlada con la finalidad de conseguir su desnaturalización parcial y a través de ella la inactivación de sus epítopes conformacionales y secuenciales. El resultado de este proceso es una mezcla de péptidos cuyo tamaño molecular es inferior a 5000 Dalton que, al ser ensayados en animales de laboratorio y posteriormente en individuos con alto riesgo de desarrollar fenómenos de alergia a las proteínas de la leche de vaca, demostró la capacidad de ejercer efectos protectores ya que estimulan la instalación de tolerancia para lo que existe en la actualidad evidencia tanto experimental como clínica.⁸⁵⁻⁸⁷ Estos estudios, así como otros citados anteriormente⁵³⁻⁵⁵ indicarían que en individuos en riesgo de desarrollar alergia a proteínas de la leche de vaca es posible influir sobre la generación de tolerancia y por lo tanto sobre la sensibilización alérgica mediante la administración por vía oral de antígenos o de antígenos modificados en edades y circunstancias específicas. Dentro del mismo contexto se puede enmarcar el uso de probióticos que tenderían a inclinar la respuesta inmune hacia un patrón T_H1/Tr . Existe evidencia que indica que su administración temprana al lactante e incluso a la madre durante la etapa final del embarazo puede tener efectos preventivos positivos, en especial sobre el eccema, incluso en el largo plazo⁸⁸⁻⁸⁹ aunque otras publicaciones manifiestan dudas al respecto.⁹⁰

REFERENCIAS

1. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996; 36 Suppl: S69-89.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, *et al*. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391-397.
3. Sprickelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1358-1363.
4. Assa'ad AH. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8 year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:731-738.
5. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003;111 (6 Pt 3):1609-1616.
6. Chehade M, Sampson HA. The role of lymphocytes in eosinophilic gastrointestinal disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:149-158, xii.
7. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, *et al*. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-1363.
8. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1238-1249.
9. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111 (4 Pt 1):829-835.
10. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009;7:4.
11. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:583-586.
12. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1331-1336.
13. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Keil T, *et al*. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:911-916.
14. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1988;113:447-51.
15. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:161-168.
16. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59 (Suppl) 78:78-85.
17. Warshaw EM, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG, *et al*. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2003-2004 study period. *Dermatitis*. 2008;19:129-136.
18. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:209-214.
19. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1549-1555.
20. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1203-1207.
21. Steinke M, Fiocchi A, the REDALL Group. Perceived food allergy in children. A report on a representative telephone survey in 10 European countries. *Int Arch Allergy Asthma Immunol*. 2007;143:290-295.

22. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int*. 2009;51:544-547.
23. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:638-646.
24. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, *et al*. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1210-1218.
25. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91-96.
26. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr*. 2008;97:196-200.
27. Ebisawa M, Ikematsu K, Takanori I, Tachimoto H. Food allergy I Japan. *Allergy Clin Immunol Int – J. World Allergy Org*. 2003;15:214-217.
28. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, *et al*. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:1077-1081.
29. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106 (1 Pt 1):53-56.
30. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, *et al*. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:481-488.
31. Lack G. The concept of oral tolerance induction to foods. En: Nutrition support for infants and children at risk. RJ Cooke, Y Vandenplas y U Whan, editores. Nestle Nutrition Workshop Series. *Pediatr Program*. Basilea: Karger. 2007;59:63-72.
32. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:958-964.
33. Blázquez AB, Berin MC. Gastrointestinal dendritic cells promote Th2 skewing via OX40L. *J Immunol*. 2008;180:4441-4450.
34. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*. 1997;159:1739-1745.
35. Bashir ME, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol*. 2004;172:6978-6987.
36. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:255-262.
37. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004;199:1679-1688.
38. van Wijk F, Wehrens EJ, Nierkens S, Boon L, Kasran A, Pieters R, *et al*. CD4+CD25+ T cells regulate the intensity of hypersensitivity responses to peanut, but are not decisive in the induction of oral sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:572-581.
39. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppänen R, Lilius EM. Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:620-624.
40. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 Suppl 2:S49-52.
41. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90 (6 Suppl 3):81-83.
42. Yuan Q, Furuta GT. Insights into milk protein allergy: microenvironment matters. *Gastroenterology*. 2003;124:259-261.

43. Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:539-565.
44. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:183-189.
45. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding: the optimal duration of exclusive breastfeeding. 54th World Health Assembly. Provisional Agenda 13.1.1. Switzerland: Geneva. 2001.
46. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1179-1190.
47. Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology.* 2004;113:293-303.
48. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004;59:980-987.
49. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding and the Prevention of Infant Mortality: Effect of breastfeeding in Infant and child mortality in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet.* 2000;355:451-455.
50. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:398-405.
51. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V, *et al.* Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:965-970.
52. Ivarsson A, Persson LA, Stenhammar L, Hernell O. Is prevention of coeliac disease possible? *Acta Paediatr.* 2000;89:749-750.
53. Giwercman C, Halkjaer LB, Jensen SM, Bønnelykke K, Lauritzen L, Bisgaard H. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:866-871.
54. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, *et al.* Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:77-82.
55. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:984-991.
56. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z, Holland S, Elson CO. Oral tolerance in humans. T cell but not B cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol.* 1994;152:4663-4670.
57. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, Castelló JV, *et al.* Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1073-1079.
58. Del Savio B, Sherertz EF. Is allergic contact dermatitis being overlooked? *Arch Fam Med.* 1994;3:537-543.
59. Bock SA, Lee WY, Remigio L, Holst A, May CD. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy.* 1978;8:559-564.
60. Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, *et al.* Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy.* 2005;60:1034-1039.
61. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1219-1224.
62. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:891-896.

63. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, *et al.* The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:268-273.
64. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1272-1274.
65. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, *et al.* The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:923-929.
66. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:553-560.
67. David TJ, Waddington E, Stanton RH. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1984;59:323-325.
68. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:582-586.
69. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy*. 1988;60:262-269.
70. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy*. 2007;62:729-732.
71. Amado A, Jacob SE. Dermatitis por contacto causadas por alimentos. *Actas Dermatosifilogr*. 2007;98:452-458.
72. Bischoff SC, Herrmann A, Manns MP. Prevalence of adverse reactions to food in patients with gastrointestinal disease. *Allergy*. 1996;51:811-818.
73. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:360-366.
74. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:1648-1651.
75. Burks AW, Sampson HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:417-423.
76. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, *et al.* Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986-993.
77. Ganapathy V, Gupta N, Martindale RG. Protein digestion and absorption. En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. L.R. Johnson, editor. Burlington: Academic Press, 2006. pp.1667-1692.
78. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346-349.
79. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002;141:271-273.
80. Terraciano L, Isoardi P, Arrigoni S, Zoja A, Martelli A. Milk, soy and rice hydrolysates. *Ann Allergy Asthma Immunology*. 2002;89:86-90.
81. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Serratud T, Martelli A, *et al.* Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:599-606.
82. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, *et al.* The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(4 Pt 1):577-585.

83. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):11-15.
84. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, *et al.* Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1031-1034.
85. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE, *et al.* German Infant Nutritional Intervention Study Group. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:718-725.
86. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:422-430.
87. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:423-437.
88. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1019-1021.
89. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, *et al.* Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:389-395.
90. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijsen MA, *et al.* No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:899-906.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Fagundes Neto:

Lo que vimos mucho fue la enteropatía semejante a la enfermedad celíaca, con atrofia vellositaria subtotal, síndrome de malabsorción y el niño se desnutría. De repente hubo un cambio y empezó a aparecer mucho más la colitis, como manifestación de alergia alimentaria y en el primer año de vida. Nosotros observamos que no hay IgE mediada, la IgE tiene que estar afuera y hay mucho equívoco porque se suele pedir el *prick test*, *patch test*, *rash test*, etcétera y trata de intentar comprometer la IgE como causa del proceso y sabemos que no es, hay la reacción tipo cuatro y no hay un test serológico que nosotros podemos afianzar para hacer el diagnóstico. El diagnóstico tiene que ser clínico, bajo biopsia de intestino delgado o biopsia de recto; esta es mi experiencia y me gustaría compartirla un poco contigo, mientras estamos en los primeros seis meses de vida el diagnóstico es mucho más fácil, porque el niño prácticamente recibe solamente o lactancia materna o leche de vaca, aunque en muchos casos hay la alergia cruzada con soja (soya), 30 a 50%, y la práctica en muchos lugares es cambiar la leche de vaca por la leche de soja y ya sabemos la posibilidad de complicación. Entonces, me gustaría que compartiéramos este tipo de experiencia, si usted tiene la misma sensación o es diferente para empezar quizá la discusión con este tema que es tan fascinante.

Dr. Oscar Brunser:

Yo creo que es una buena pregunta, lo que ha sucedido, y ha sucedido en Chile también, es que nosotros pasamos, yo diría que en 15 años, de tener el tipo de gastroenteropatía alérgica que describieron Disacort y todo con las lesiones de la mucosa intestinal a tener un tipo de respuesta con la proctocolitis que parte en los primeros siete días de vida. No tenemos una explicación muy clara de por qué sucedió esto, lo único que sabemos es que en el término de 15 años pasamos de tener 60% de la población con agua potable y 20% con alcantarillado a tener 98% en la población con agua potable y a tener 85 a 90% con planta de tratamiento de agua; de tener contaminación, de alto nivel de todos los alimentos, a tener prácticamente un sistema limpio. Desgraciadamente, nunca pudimos obtener fondos para hacer el estudio de lo que es esta transición, pero cambió totalmente la manifestación de la alergia. Lo que vemos ahora es esa proctocolitis alérgica con sangrado que empieza en los primeros siete días de vida. Tiene que haber un cambio total de la calidad de respuesta del sistema inmune del intestino frente a lo que entra por la vía oral. Desaparecieron algunas formas de eccema muy intensas que teníamos antes, en este momento tenemos eccema, tenemos mucho más que antes, pero no vemos la formas que se veían en lo que se llama la enfermedad de Lyme que

prácticamente producía un eccema que cubría al niño desde la punta de los cabellos hasta la punta de los pies. Ha habido muchos cambios, desgraciadamente no hubo la voluntad de estudiar esto, hubiera dado una información muy importante. Una de las cosas que sí vimos es que en estudios de microscopia electrónica de la mucosa intestinal de los niños, por ejemplo, final de la década de 1970 y mediados de la de 1980, si uno marcaba la membrana plasmática con un metal pesado, el rutenio, podía ver que hay un proceso muy activo de transporte por pinocitosis hacia interior de las células epiteliales, que incluso se lograban marcar en algunos casos los lisosomas y dejamos la mucosa durante 2 o 3 minutos, antes de fijarla se producía esa marcación y eso era bastante distinto de lo que se veía, por ejemplo, en las mucosas cuando iba uno como posgraduado a Estados Unidos. En este momento ese fenómeno no lo vemos más, se ve ocasionalmente como un proceso de pinocitosis pero ya, como que ha cambiado toda la forma en que transitan los antígenos a través del epitelio. La soya como le decimos nosotros, la mitad de los niños a los que se les da soya porque tienen una alergia a la proteína de la leche de vaca hace una reacción también, yo creo que en eso no ha habido ningún cambio, entonces, uno se va a otro tipo de preparaciones para el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Lo que nunca hicimos fue colocar proteína de leche de vaca en el lumen digestivo de un niño normal o que le buscábamos otro padecimiento, que vivían en la época de contaminación microbiológica del ambiente que teníamos y tomar un rato después una biopsia marcando la membrana plasmática, nunca se nos ocurrió hacerlo, hubiera sido muy interesante compararlo con lo que hacemos ahora.

Dr. José Gregorio Hernández (Mérida, Venezuela):

Doctor, yo le agradezco muchísimos las bases teóricas y el planteamiento del problema que usted nos ha referido, cuando usted hizo el planteamiento del problema de manera general nos presentó que la prevalencia de la alergia alimentaria realmente no es alta, pero está por debajo de 50%; sin embargo, eso no bloquea la opción que demuestra a los clínicos para hacer un diagnóstico temprano en función de variables; patrón TH2 predominante en la primera fase del lactante menor, fase de vida; el fenómeno de tolerancia y el antecedente de atopia, ¿cuál podría ser la razón de verosimilitud o de probabilidad para la alergia alimentaria? Y segundo, de todas esas pruebas que usted mencionó para el diagnóstico, ¿cuáles son las que tienen un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo por encima de 90%?

Dr. Oscar Brunser:

Yo no sé si hay alguna prueba que tenga un valor predictivo o de especificidad superior a 90%. Creo que las pruebas en general tienen un valor bastante bajo, el *skin prick test*, los parches, etcétera, la mejor prueba es la de doble ciego controlada con placebo en que uno entrega

el antígeno, yo no tengo mucha experiencia con esa prueba, pero de todas maneras en todo niño que llega al policlínico del Instituto de Nutrición que tiene probablemente una manifestación que creemos alérgica le hacemos un *skin prick test* y después hacemos una prueba de tolerancia con ciego simple y con mucho miedo, porque uno de repente tiene sorpresas muy desagradables. La primera parte de su pregunta no la capté bien.

Dr. José Gregorio Hernández (Mérida, Venezuela):

En función de las variables patrón TH2 predominante durante la primera fase de vida de lactancia del menor, fenómeno de tolerancia oral y antecedentes de atopia, ¿cuál es la razón de verosimilitud o de probabilidad para alergia alimentaria?

Dr. Oscar Brunser:

Voy a ver si puedo contestarle, en general la alergia alimentaria se supone que está asociada con un perfil TH2, eso quiere decir, que ha fallado la tolerancia, si el individuo se ha hecho alérgico, ha fallado la tolerancia, es decir, el mecanismo normal de defensa de la mucosa no está operando normalmente. La probabilidad de que un niño padezca la alergia alimentaria es de la suma de los tres factores. Una parte muy importante de la verosimilitud es preguntarle a los padres qué es lo que ellos tienen y ahí hay un problema bien difícil de interpretar, porque los padres muchas veces dicen que no, yo no tengo alergia; sin embargo, preguntando cuidadosamente han sido alérgicos, lo que pasa es que la calidad de reacción del individuo varía a lo largo del tiempo y entonces, yo tengo un caso propio de una hija que es alérgica, me preguntó el alergólogo que si yo era alérgico le dije que no y después me acordé que sí, yo he tenido manifestaciones alérgicas durante mi niñez muy temprana así que para establecer la verosimilitud del diagnóstico se tiene que considerar todo, la posibilidad de que el patrón TH2 se haya mantenido con el tiempo, la posibilidad de que haya un antecedente genético intenso. Es decir, ¿cuántas veces más un niño tiene probabilidades de sufrir la alergia alimentaria con respecto a un niño que no tenga todos esos antecedentes? Si son dos, tres o cuatro veces más a eso se refiere la razón de verosimilitud o de probabilidad. Es más o menos unas cinco veces más, calculo yo, pero no estoy seguro.

Participante no identificado:

Muchas gracias por su presentación. Usted habló de la predominancia TH2 en el periodo neonatal o en lactancia temprana, ¿podría decirnos algunas palabras sobre la permeabilidad del intestino?, ¿por qué ha sido demostrado que la permeabilidad es mucho mayor también en el mismo periodo? y segundo, en estos pacientes con manifestaciones alérgicas, las manifestaciones alérgicas, en general, están limitadas al tubo digestivo, pero es imposible creer que el contacto con esos alérgenos no fue sistémico o que no pasó al sistema porta y sabemos que el hígado tiene un papel de tolerancia, esta es la segunda pregunta,

si nos podría decir algo sobre el papel de tolerancia del hígado con respecto a la tolerancia alimentaria, y el tercer punto, estábamos discutiendo con el Dr. Vargas, con la utilización de tacrolimus en el trasplante de hígado, sobre todo en los niños trasplantados antes de los dos primeros años de vida vemos hasta el momento de diez veces el riesgo de desarrollar una alergia alimentaria que, lamentablemente, perdura en el tiempo y probablemente con algunos chicos que fallecieron con angioedema, cómo sí hay en esos casos una reacción sistémica, y nos preguntamos que si no tenemos que pasarnos a ciclosporina, me gustaría saber su comentario sobre esos tres puntos.

Dr. Oscar Brunser:

Yo tengo lo que uno lee, es un hecho sabido que pasan antígenos a través de la mucosa del epitelio intestinal que en el fondo es la residencia física de la barrera intestinal y por ejemplo, si un individuo toma leche de vaca, puede recuperar dosis, digamos cantidades dosificables de proteínas de leche de vaca en la circulación, o sea, eso ha pasado a través del epitelio, a través del corion ha ido probablemente a través de los linfáticos a la circulación sistémica y debe pasar por el hígado y el hígado tiene un gran aparato de fagocitosis. Ahora, el hígado es una especie de filtro, así que muchos de los antígenos terminan siendo neutralizados a nivel de este órgano. Ahora, si usted le da a alguien tacrolimus porque le hace un trasplante hepático, sobre todo en niños mucho menores, en que la barrera a lo mejor ha estado alterada por la etiología que llevó al trasplante en que usted tiene un sistema de macrófagos que no son los del individuo que recibió el trasplante, son de otro individuo y se irán reemplazando a lo largo del tiempo, es muy probable que tenga problemas de generación de alergia, porque el sistema inmune usted lo está deprimiendo con el tacrolimus. Ahora, hay otra cosa, se produce alergia solamente por el paso de antígenos a través del tubo digestivo, hay antecedentes, hay un autor de apellido Lack, quien demostró que hay niños que nunca han digerido cacahuates (maní), y sin embargo, la primera ingesta tiene una reacción de tipo anafiláctica intensa, entonces, ¿dónde estuvo el contacto anterior?; el contacto anterior, sobre todo en Europa y en partes del medio oriente, se origina de que cuando tienen la lesión perianal y perigenital producida por la alcalinidad de la orina o por la presencia de las deposiciones, la piel se erosiona y entonces la madre le coloca un ungüento emoliente que contiene aceite de cacahuete (maní). El aceite contiene proteína de cacahuete (maní) y entonces el niño se sensibiliza a través de la piel y después recibe el antígeno por vía oral y eso es una de las formas principales de producir anafilaxia, sobre todo para el cacahuete (maní), de manera que cuando uno ve un enfermo con respuestas de ese tipo, que entró en contacto con el cacahuete (maní) por primera vez en su vida y tiene reacción alérgica conviene buscar otras fuentes y otras superficies del organismo a través de la cual entró en contacto con un sistema que le produjo sensibilización.

Dr. Roberto Cervantes:

Felicidades por su plática, nosotros no quisiéramos olvidar que la alergia a la proteína de la leche es una enfermedad sistémica, como decía el Dr. Fagundes Neto, yo creo que en más de 95% de los niños la primera manifestación es gastrointestinal, después no hay que olvidar la dermatitis atópica, yo creo que la dermatitis atópica cuando la asociamos a proteína de la leche enfrentamos a un dermatólogo, un dermatólogo no pregunta si hay síntomas digestivos, entonces no encuentra asociación. Después viene el asma, nosotros decimos que el niño en el primer año de vida desarrolla asma, más de 70 a 80%, está asociado a la proteína de la leche, pero no busca la gente la asociación con la sintomatología digestiva que fue el inicio y finalmente ahora que escuché retraso en el crecimiento, nosotros en nuestros artículos que tenemos en la actualidad de alergia a la proteína de la leche estamos encontrando que entre 25 y 30% de los niños tienen daño tubular y esto es lo que provoca también la proteína de la leche y nos provoca en este grupo de pacientes acidosis tubular renal proximal, la mayor parte transitoria, que en muchos de estos casos no se diagnostican y por lo tanto, hay mucho atraso en el diagnóstico y en su tratamiento, entonces, no sé cuál es su experiencia en estos pacientes con retraso en el crecimiento en relación a acidosis tubular renal y a proteína de la leche.

Dr. Oscar Brunser:

No tengo experiencia en ese sentido, doctor, pero yo creo que el problema que usted plantea es muy típico de que cada especialista ve su territorio y entonces el dermatólogo no ve la parte digestiva del enfermo y el gastroenterólogo a veces sí, porque ve la parte dermatológica porque tiene que desvestir al enfermo para examinarlo, por eso es muy frecuente; ahora, yo no había conocido publicaciones respecto a acidosis tubular, en general, yo creo que lo que uno tiene que considerar es que el niño que está con un problema alérgico digestivo activo tiene estimulados su sistema inmune innato y adaptativo y eso supone un proceso inflamatorio y tiene un costo metabólico de todos los días para el organismo y entonces, se producen esos déficit de ganancia de peso, lentos pero que se acumulan a lo largo del tiempo, a menos que uno logre manejar el problema.

Dr. Armando Madrazo:

¿Qué piensa usted sobre el aumento en la incidencia de alergias en países desarrollados vs. países en desarrollo y la teoría de la higiene que se ha especulado mucho? Y la segunda pregunta muy breve es ¿la enfermedad celíaca la considera usted una enfermedad alérgica?

Dr. Oscar Brunser:

A ver, le voy a responder la segunda pregunta, La enfermedad celíaca es sistémica, autoinmune y tiene un antígeno conocido que es la proteína, el gluten. Respecto de la hipótesis de la higiene, probablemente

lo que ha sucedido es que la calidad del ambiente en que nace el niño y la calidad del ambiente en que se desarrolla tiene que ver con la forma en que establece su sistema de defensa inmune, déjeme contarle de un estudio que nosotros hicimos hace bastantes años en Santiago, en una época en que queríamos saber qué es lo que pasaba desde el punto de vista microbiológico en la población de Santiago, entonces se nos ocurrió estudiar qué bacterias adquirirían los recién nacidos en los primeros siete días de vida si les hacíamos un muestreo sistemático, todos los días, durante los primeros siete días de vida, entonces, tomamos 100 enfermos, 50 que nacieron en la clínica más lujosa de Santiago y 50 que nacieron en un hospital donde yo me reía y decía hay cuatro personas por cama, porque había una madre con su niño en la cabecera y otra madre con su niño a los pies de esta otra; la mitad nacieron por cesárea y la otra mitad nacieron por la vía vaginal. Lo que encontramos, desgraciadamente no traje la diapositiva, fue que de los 100 en aproximadamente treinta y tantos encontramos los patógenos que usted quiera imaginarse, desde *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O111, O11, *Giardia lamblia*, lo que estoy acordando, *Escherichia coli* enterotoxigénica, casos aislados, Rotavirus como en nueve sujetos. Entonces, eso empezaba al tercer día, uno los recogía en el meconio de transición, entonces, la pregunta ¿de dónde viene eso?, del ambiente y eso probablemente tiene un efecto sobre la forma en que el aparato inmune del individuo reacciona.

Nosotros esperábamos que hubiera un brote de diarrea, nadie tuvo diarrea, y la razón es muy simple, es que todos los niños estaban siendo amamantados y la leche materna no sólo previene la diarrea sino también previene un poco las reacciones alérgicas, es uno de los factores de maduración del aparato inmune del niño mientras no se prolongue más allá de los ocho meses en forma exclusiva, de manera que el aparato inmune del que nace en un ambiente que en esa época era bastante contaminado tiene un estímulo que lo tiene que activar rápidamente porque si no, el problema es realmente serio. La otra cosa es que el niño recién nacido, por ejemplo, no tiene receptores para la toxina termolábil de *Escherichia coli*, tuvimos un solo caso, pero lo que quiero decir es que la hipótesis de la higiene en el fondo hay que mirarla, no sólo por lo que uno tiene durante el primer año de vida, digamos después del primer mes de vida en adelante, o lo que sea, sino hay que mirarla por lo que pasa antes cuando uno sale al mundo y se encuentra en un pabellón donde hay, yo siempre miraba, hay un obstetra, dos cirujanos auxiliares y otro personal dando vuelta. El hecho de que fuera parejo en el nivel socioeconómico alto y en el bajo demuestra que el sistema está contaminado y que activa al aparato inmune, en el niño la hipótesis de la higiene yo creo que es una cosa cierta, es una cosa verdadera, pero la interpretación se presta para verla de distintos puntos de vista, lo más probable es que el estímulo temprano sea el que a la larga resulte más importante.

Dra. Vera Sdepanian:

En los casos de sospecha de proctocolitis alérgica diagnosticada en los primeros meses de vida, ¿en qué edad, en tu opinión, se debe hacer el confrontamiento para ver si hubo ya tolerancia a proteínas de leche de vaca?

Dr. Oscar Brunser:

En los casos que yo he visto alrededor del año se hace una prueba de confrontación para ver si la prueba sale positiva, entonces, la siguiente la hacemos a los tres años.

Dra. Flora Zárate (México):

Quiero preguntarle, tenemos pacientes con inmunodeficiencias primarias, deficiencias combinadas graves, etcétera, que con el tiempo van desarrollando alergias. De hecho, hemos tenido la necesidad de cambiarles a fórmulas elementales, entonces, mi pregunta concreta es ¿cuál sería el mecanismo para que estos pacientes que tienen inmunodeficiencias ya bien establecidas desarrollen alergias?

Dr. Oscar Brunser:

El motivo es que empieza a fallar la barrera intestinal, sobre todo en la deficiencia de IgA, aunque de 8 a 12% de la población tiene una deficiencia congénita de la síntesis de IgA, más peligroso que eso es el que falle el componente secretorio, el receptor polimérico para inmunoglobulinas, eso ya es un problema de magnitud mayor. En el fondo, las deficiencias inmunes quieren decir que parte de la barrera intestinal no está funcionando y probablemente eso es un motivo también de deficiencia de la defensa de la mucosa en individuos que están sometidos a tratamientos inmunosupresores, uno prácticamente borra el aparato inmune durante un periodo de duración variable. Sorprendentemente nosotros medimos la permeabilidad de la barrera digestiva, tenemos al sistema y nunca se nos ha ocurrido medirlo en los niños, nosotros medimos la permeabilidad gástrica con sacarosa, la permeabilidad del intestino delgado con lactulosa o manitol y la del colon con sucralosa, pero lo usamos para otras cosas, nunca se me ocurrió medirla en recién nacidos, se puede hacer un estudio en ese sentido, yo creo que una cosa que sería interesante, pero es muy caro, es medirlo en una cohorte y ver qué pasa a lo largo del tiempo. No sé si en Chile ya pasó el momento de hacer eso.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Francisco A. Sylvester

RESUMEN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) incluye a la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerativa (CU) y colitis indeterminada (CI); su común denominador es la inflamación crónica inespecífica. La EC puede afectar a todo el tracto gastrointestinal y la CU se circunscribe al colon. En los países en vías desarrollo la CU es más frecuente que la EC, mientras que en países desarrollados la proporción es inversa. La hipótesis etiológica vigente es que la lesión al tracto gastrointestinal es mediada inmunológicamente como consecuencia de la interacción de factores genéticos predisponentes con factores desencadenantes de origen endógeno y/o ambiental. El diagnóstico de EII se establece en pacientes con un cuadro clínico compatible –incluyendo manifestaciones extraintestinales– y la identificación de inflamación del segmento del tracto digestivo afectado por medio de endoscopia y biopsias. Los estudios serológicos contra componentes microbianos pueden apoyar el diagnóstico pero su ausencia no excluye EII. Los estudios de imagen ayudan a establecer la localización y extensión de la enfermedad. Los pacientes con EII pueden presentar desnutrición proteínica-energética, retraso en el crecimiento, anemia, hipoalbuminemia, desmineralización ósea y deficiencias específicas de otros micronutrientes. El tratamiento de la EII está basado en la respuesta inmune intestinal exagerada a través de intervención nutricia (alimentación enteral con dietas poliméricas o elementales en EC) o fármacos como sulfasalazina, aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores, metotrexato y agentes biológicos. La cirugía se indica en presencia de complicaciones o en enfermedad refractaria. La intervención de mayor eficacia para mejorar el estado nutricional es el control de la inflamación en los niveles clínico, bioquímico, endoscópico e histológico.

ABSTRACT

Intestinal bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis (CI). They share chronic non-specific inflammation. CD may affect all segments of the digestive tract while UC circumscribes to the colon. The prevalence of UC is higher in developing countries while CD is higher in industrialized countries. The current etiologic hypothesis is that the damage to the GI tract is mediated immunologically by the interaction of predisposing genetic characteristics with host or environmental triggering factors. The diagnosis of IBD may be established in patients with a compatible clinical picture –including extra-

intestinal manifestations— and the demonstration of GI tract inflammation by means of endoscopy and biopsies. Serologic tests against microbial components may help for the diagnosis but their absence does not exclude it. Image studies are helpful to localize and to establish the extent of the disease. Children with IBD may present acute malnutrition, growth retardation, anemia, hypoalbuminemia, abnormal bone mineralization and other micronutrient deficiencies. Treatment of IBD is focused in suppressing the excessive intestinal immune response through nutritional intervention (enteral nutrition with polymeric or elemental diets in CD) or drugs as sulfasalazine, salicylates, corticoids, immunomodulators, methotrexate and biologic agents. Surgery is indicated y the presence of complications or refractory disease. The nutritional intervention with higher efficacy to improve the nutritional status is the inflammation control at clinical, biochemical, endoscopic and histological levels.

Introducción

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que abarca principalmente dos entidades relacionadas pero distintas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (también llamada colitis ulcerativa). La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, desde los labios hasta el margen anal, aunque con más frecuencia se localiza en el íleon distal y en el colon. En contraste, la colitis ulcerosa afecta solamente el intestino grueso. La enfermedad de Crohn inflama el grosor total de la pared intestinal, desde la mucosa hasta la serosa. La inflamación puede extenderse fuera de la pared intestinal y causar abscesos intraabdominales o perianales y/o fístulas a vísceras vecinas, incluyendo asas intestinales, la vejiga urinaria, la vesicular biliar y en ocasiones el útero y la vagina. En la enfermedad de Crohn la inflamación crónica puede dar lugar a la formación de tejido fibroso y estenosis en áreas del intestino, produciendo obstrucción intestinal. En la colitis ulcerosa la inflamación comienza en el recto y se puede extender en forma continua al resto del colon. Ambas enfermedades están asociadas a manifestaciones extraintestinales que pueden afectar la piel, los ojos, el esqueleto, el hígado, el páncreas y raramente otros órganos como pulmones y corazón. En este capítulo se revisarán los conceptos recientes sobre la EII con énfasis en sus manifestaciones en la edad pediátrica.

Epidemiología

Se estima que 1.2 millones de personas sufren de EII en los Estados Unidos de Norteamérica, de las cuales aproximadamente 25% se diagnosticaron en la niñez. En los países latinoamericanos no se sabe a ciencia cierta cuántos pacientes padecen de EII, pero se especula que la incidencia es más baja que en Norteamérica. Evidencia anecdótica sugiere que la incidencia de EII está aumentando en Latinoamérica.¹ En los países en vías desarrollo la colitis ulcerosa es más frecuente que la enfermedad de Crohn,² mientras que en países desarrollados la figura es inversa. Se sabe, sin embargo, que inmigrantes de países en vías de desarrollo tienen un riesgo más alto de EII en su país desarrollado adoptivo, comparado al que tendrían si se hubieran quedado en su lugar de origen,³ lo que sugiere que existe un factor ambiental precipitante muy importante en los países desarrollados. Se ha postulado que estos factores ambientales están relacionados con cambios en la ecología microbiana del tracto digestivo inducidos por cambios en la dieta y otros hábitos adquiridos en el país de destino, pero esta hipótesis

aún no se ha probado. Adicionalmente, se especula que exposición a infecciones entéricas con bacterias, parásitos o virus a una edad temprana podría inducir tolerancia inmunológica y disminuir el riesgo futuro de EII.⁴

Adicionalmente, existe una susceptibilidad genética marcada en la EII, especialmente con la enfermedad de Crohn. Gemelos monocigóticos tienen una concordancia fenotípica de enfermedad de Crohn de 50 a 75%, y tener un hermano/a con esta enfermedad es el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad de Crohn en el futuro. Se estima que la enfermedad de Crohn es hereditaria en 5 a 10% de casos y esporádica en el resto. En colitis ulcerosa, la concordancia fenotípica es solo de 10 a 20% en gemelos idénticos.

Fumar tabaco es un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn. Fumadores tienen un curso clínico peor que no fumadores. Sin embargo, *dejar* de fumar es un factor de riesgo para colitis ulcerosa.⁵ Esta observación dio lugar a que se trataran pacientes con colitis ulcerosa con nicotina transdérmica. Este tratamiento mostró beneficio para la inducción de remisión de colitis ulcerosa, pero no fue superior a tratamiento convencional y estuvo asociado a muchos efectos colaterales indeseables, por lo cual fue abandonado.⁶ Enemas de nicotina no han sido eficaces en el tratamiento de la colitis ulcerosa.⁷

La apendicectomía en el tratamiento de la apendicitis y la adenopatía mesentérica están asociadas con una disminución en el riesgo de colitis ulcerosa, pero no de enfermedad de Crohn.^{8,9} Los mecanismos que podrían explicar esta observación epidemiológica aún no se conocen.

Existe un gradiente norte-sur en la incidencia de la EII. En Norteamérica, regiones geográficas en latitudes más altas tienen mayor prevalencia e incidencia de EII y el mismo patrón existe en Europa. Una posible razón para explicar este patrón de incidencia podría ser la diferencia de exposición ambiental al sol y la diferencia que ello genera en la suficiencia de síntesis cutánea de vitamina D. Deficiencia de vitamina D es común en latitudes nórdicas debido a que la radiación solar ultravioleta B (UVB) tiene suficiente energía solamente seis meses al año para generar síntesis cutánea de vitamina D debido a factores climáticos. Adicionalmente, el uso de lociones con bloqueador solar no deja que pasen los rayos UVB, incluso en el verano. En modelos experimentales de colitis crónica se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D agrava la inflamación. La suplementación de vitamina D alivia la inflamación intestinal en este modelo.¹⁰ La posibilidad de que la vitamina D sea un adyuvante al tratamiento de la EII se está estudiando actualmente en humanos.

Genética

Estudios genéticos recientes han identificado más de 30 loci de susceptibilidad para la EII. La metodología de estos estudios ha variado a través del tiempo. El método experimental aplicado más recientemente se llama *genome wide association studies* (GWAS) o traducido por el autor, estudio de asociaciones genéticas en el genoma completo. En esta monografía usaremos las siglas en inglés, GWAS para referirnos a estos estudios. GWAS consiste en examinar el ADN de diferentes individuos de una especie para investigar cuánta variación existe entre los genes de diferentes sujetos. Estas variaciones luego se asocian a ciertos rasgos, como la presencia de enfermedades. En los seres humanos GWAS examinan a una muestra grande de voluntarios para detectar diferencias en marcadores genéticos o polimorfismos (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs) en el ADN. Habitualmente se comparan dos grupos, uno con la enfermedad y un grupo no afectado (control). Una

vez que se han identificado los marcadores (llamados haplotipos) o “SNPs” asociados con la enfermedad, se hace un análisis bioinformático para establecer los genes adyacentes a los haplotipos o “SNPs”. Los resultados de los GWAS requieren de confirmación en al menos una segunda muestra de individuos. Adicionalmente, la identificación de un “SNP”, haplotipo o gen asociado con una enfermedad no implica que ese gen tenga importancia patogénica en la enfermedad o que confiera susceptibilidad genética.¹¹

GWAS han confirmado la importancia de ciertos mecanismos patogénicos que habían emergido de estudios inmunológicos, como la interleucina (IL)-23 y la importancia de células efectoras Th17 (ver sección que describe el sistema inmunológico adaptativo, más abajo). Sin embargo, estos estudios han expandido el repertorio de vías patogénicas previamente insospechadas, como la autofagia y el estrés del retículo endoplásmico (Figura 9-1).^{11,12} Muchos investigadores están dedicados a examinar el significado de los marcadores genéticos identificados a través de GWAS.

Se han definido algunas asociaciones entre genotipo y fenotipo en la EII. Por ejemplo, los alelos en Nod 2 que confieren riesgo de enfermedad de Crohn son Leu 1007fs, R702W, y G908R. Estos alelos están asociados con enfermedad penetrante (fistulizante) y estenosante en el intestino delgado en pacientes caucásicos.¹³ Sin embargo, esta asociación genotipo-fenotipo no está presente en asiáticos, lo que sugiere que otros elementos del genoma, ambiente y dieta pueden influenciar la penetrancia de un haplotipo determinado.

Patogénesis

Sistema inmunológico innato

La discusión de la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal requiere de una introducción al funcionamiento del sistema inmunológico intestinal. El sistema inmunológico se divide convenientemente en dos ramas, el sistema inmunológico *innato* y el sistema *adaptativo*. El sistema innato es la primera línea de defensa contra agresores como bacterias, virus, parásitos, toxinas y xenobióticos. El sistema innato está formado por barreras mecánicas y funcionales que impiden la invasión de gérmenes. En el intestino, el moco que recubre su superficie, las células epiteliales, sustancias antimicrobianas secretadas por las células de Paneth en el intestino delgado (como defensinas y catelecidina), células dendríticas, macrófagos y células “*natural killer*” (“asesinas naturales”, células NK) forman parte de este sistema. El sistema inmunológico innato no requiere de exposición previa a gérmenes para poder montar una respuesta y la reacción a la presencia de un invasor microbiano es virtualmente instantánea. Las células de este sistema contienen receptores invariables codificados genéticamente que son capaces de reconocer componentes comunes a grupos de microbios, por lo cual estas moléculas han recibido el nombre de receptores de reconocimiento de patrones microbianos (“*pattern recognition receptors*” o “PRRs” en inglés). Estos receptores se han conservado a través de la evolución y están presentes en vertebrados e invertebrados. PRRs son de dos tipos, receptores tipo “toll” (descubiertos inicialmente en *Drosophila*, llamados “*toll-like receptors* o *TLRs*” en inglés) y receptores tipo “Nod” o “NLR” (del inglés “*nucleotide oligomerization domain*” y “*Nod-like receptors*”). Existen varios tipos de TLRs. La mayor parte de TLRs se encuentran en la membrana celular (1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13), mientras otros (TLR 3, 7, 8, 9) residen en endosomas intracelulares. Los receptores tipo Nod, sin embargo, son intracelulares. Existen múltiples NLRs. Se conocen 23 en humanos y 34 en ratones. Se han descubierto 10 TLRs en humanos y

CUADRO 9-1. Loci genéticos asociados a enfermedad de Crohn (EC) y/o colitis ulcerosa (CU) y las proteínas que codifican. Locus en “desiertos genéticos” han sido omitidos del cuadro (adaptado de la cita 98)

Cromosoma	Gen putativo	EC	CU
1p13	PTPN22	Si	
1p31	IL23R	Si	Si
1p36	PLA2G2E		Si
1q21	ECM1		Si
1q23	ITLN1	Si	
1q32	IL10		Si
1q44	NLRP3	Si	
2p16	PUS10	Si	Si
2q11	IL18RAP	Si	Si
2q35	ARPC2		Si
2q37	ATG16L1	Si	
3p12	CADM2		Si
3p21	MST1	Si	Si
3p21	BSN	Si	Si
4p13	PHOX2B	Si	
5p13	desert (PTGER4)	Si	Si
5q13	S100Z		Si
5q31	SLC22A5	Si	
5q33	IRGM	Si	
5q33	IL12B	Si	Si
6p21	BTNL2	Si	Si
6p21	HLA-MHC	Si	Si
6p22	CDKAL1	Si	
6q23	TNFAIP3	Si	
6q27	CCR6	Si	
7q32	IRF5	Si	Si
9p24	JAK2	Si	Si
9q32	TNFSF15	Si	
9q33	TLR4	Si	

Continúa en la siguiente página.

CUADRO 9-1. Loci genéticos asociados a enfermedad de Crohn (EC) y/o colitis ulcerosa (CU) y las proteínas que codifican. Locus en “desiertos genéticos” han sido omitidos del cuadro (adaptado de la cita 98) (Continuación)

Cromosoma	Gen putativo	EC	CU
9q34	CARD9	Si	Si
10p11	CCNY	Si	Si
10q21	ZNF365	Si	
10q23	DLG5	Si	
10q24	NKX2-3	Si	Si
10q26	DMBT1	Si	
11p15	NELL1	Si	Si
11q13	C11orf30	Si	
12q12	LRRK2, MUC19	Si	
12q15	IFNG		Si
15q13	HERC2	Si	Si
16q12	NOD2	Si	
16q24	FAM92B	Si	
17q21	STAT3	Si	Si
17q21	ORMDL3	Si	
18p11	PTPN2	Si	
20q13	TNFRSF6B	Si	Si
21q22	ICOSLG	Si	
21q22	PSMG1	Si	Si
22q12	XBP1	Si	Si
22q12	NCF4	Si	

13 en ratones (un modelo experimental usado para investigar el sistema inmunológico en mamíferos). Cada TLR y Nod detecta un componente microbiano específico. Por ejemplo, TLR 4 liga lipopolisacárido (LPS), TLR 5 flagelina y TLR3 ARN de doble cadena de origen viral. Nod 2 captura muramil dipéptido bacteriano que entra a la célula. Una vez que el componente microbiano ha sido reconocido por estos receptores, se desencadena una serie de eventos celulares que resultan en la secreción de citoquinas, la fagocitosis del germen seguida de la presentación de antígenos microbianos a células T, o la iniciación de muerte celular programada (apoptosis) en caso de infección viral. La EII está asociada a sobreexpresión en células epiteliales intestinales de TLR4¹⁴ y de TLR2 y TLR4 en macrófagos intestinales y células dendríticas.¹⁵ Esto indica que estados inflamatorios en el intestino modulan la respuesta inmune innata.

En el citoplasma, NLRs pueden asociarse a la enzima caspasa 1 para formar inflamomas. Los inflamomas detectan la presencia de elementos microbianos y desencadenan una cascada de eventos que resultan en la producción de citoquinas como interleucina 1- β e interleucina 18. NLRP1, NLRP2, NLRP3, y NLRP4 forman inflamomas.¹⁶

Investigaciones recientes han descubierto funciones adicionales para PRRs aparte del reconocimiento de componentes microbianos. PRRs también pueden reconocer moléculas generadas por procesos que producen daño celular. Estas moléculas se denominan patrones moleculares asociados a daño ("*damage associated molecular patterns*" o "DAMPs" por sus siglas en inglés).¹⁷ Es posible que la detección de daño celular a través de este mecanismo amplifique la respuesta inmunológica innata.

Sistema inmunológico adaptativo

Los linfocitos B y T constituyen el sistema inmunológico adaptativo, el cual permite a un individuo desarrollar una respuesta específica a un antígeno y retener memoria de esa exposición. La memoria inmunológica permite una reacción rápida y vigorosa a la reexposición de antígeno, lo cual es la base de la vacunación. Las células B producen anticuerpos contra el antígeno (inmunidad humoral) mientras que las células T tienen mecanismos que atacan al antígeno directamente o a través de la activación de otras células (inmunidad celular). Células dendríticas, macrófagos y posiblemente otras células como basófilos son capaces de presentar antígenos a células T y determinar su diferenciación. Según el microambiente conformado por citoquinas específicas, la presentación de antígeno a células T vírgenes ("*naive*" en inglés) puede dar lugar a células T efectoras o a células T reguladoras. Las células T efectoras pueden ser Th1, Th2 o Th17 y se diferencian por las citoquinas que producen. Por ejemplo, Th1 produce una gran cantidad de interferón- γ y factor de necrosis tumoral- α , Th2 interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, mientras que Th17 produce IL-17. En la enfermedad de Crohn se encuentra una predominancia de células efectoras Th1 y Th17,¹⁸ mientras que la colitis ulcerosa se caracteriza por una respuesta Th2 modificada, con un papel importante de células T que son "asesinas naturales" (*natural killer T cells*, en inglés).¹⁹

Desde el punto de vista mecanístico, la EII se caracteriza por una deficiencia relativa del sistema inmunológico innato, que da oportunidad a la expansión de ciertos elementos de la flora y contracción de otros, que sobrepasan la barrera intestinal, causando una hiperactivación crónica del sistema inmunológico adaptativo. La evidencia experimental disponible sugiere que los defectos inmunes responsables de la EII necesitan de cargas bacterianas altas, como las presentes en el tracto digestivo, para manifestarse. Esto explicaría por qué estas deficiencias inmunológicas afectan principalmente al intestino.²⁰

Función del sistema inmunológico intestinal

La superficie intestinal está normalmente colonizada por una cantidad enorme de microbios, incluyendo bacterias y virus. La concentración de bacterias en el colon excede 10¹²/mL de contenido intestinal. La flora intestinal es muy diversa, especialmente a nivel de especies y es relativamente constante durante la vida de cada individuo. El sistema inmunológico intestinal tiene la habilidad de diferenciar bacterias enteropatógenas de bacterias comensales y mantener un estado de "inflamación controlada". Células dendríticas intestinales están íntimamente implicadas en el mantenimiento de la homeostasis intestinal.²¹ Las células epiteliales intestinales condicionan a las cé-

lulas dendríticas para que adquieran un fenotipo tolerante a través de la secreción de ciertas sustancias, como factor de transformación de crecimiento (en inglés “*transforming growth factor*” o “TGF”)- β , ácido retinoico e interleucina 10. Recientemente se ha reportado que β -catenina en células dendríticas es necesaria para la adquisición de tolerancia inmunológica.²² A su vez, la flora intestinal esculpe la respuesta inmunológica del intestino.

Células dendríticas intestinales sirven como centinelas y sondan la presencia de bacterias que llegan a la lámina propia a través de células M que son células epiteliales intestinales modificadas que residen en las placas de Peyer en el intestino delgado y son capaces de ingerir bacterias completas del lumen intestinal y transportarlas a una cúpula subepitelial donde esperan las células dendríticas. Las células dendríticas con el marcador de superficie CD103 pueden fagocitar los microorganismos, digerirlos y migrar a los ganglios mesentéricos donde presentan sus antígenos a células T “vírgenes”. Células dendríticas con CD103 y otros marcadores como CXCR1 también pueden capturar microorganismos directamente en el lumen intestinal a través de procesos celulares (dendritas) que son proyectados entre células epiteliales intestinales. Estas células dendríticas pueden presentar antígenos a las células T en la lámina propia del intestino. En el estado normal (no inflamado), las células T vírgenes que toman contacto con células dendríticas CD103+ adquieren un fenotipo regulador o tolerante. En los ganglios mesentéricos las células T reguladoras adquieren moléculas (por ejemplo, $\alpha 4\beta 7$) que permiten el reconocimiento de receptores vasculares específicos del intestino, lo que permite que retornen del ganglio mesentérico a la lámina propia intestinal a través del flujo sanguíneo. Las células T reguladoras ayudan a mantener la tolerancia a la flora intestinal normal.

En estados patológicos como la EII, las células dendríticas reconocen a bacterias y otros microorganismos a través de TLRs y NLRs, estimulando la secreción de citoquinas proinflamatorias. Células dendríticas también pueden capturar microorganismos por fagocitosis. Una vez ingerido el germen, este pasa por un proceso de digestión intracelular, seguido de exportación de péptidos del germen a la membrana celular para ser presentado a células T. La presentación de antígeno puede ocurrir en los ganglios mesentéricos o en la lámina propia intestinal. Las células dendríticas tienen la capacidad de estimular células T vírgenes (“naive”) y células T de memoria. Adicionalmente, las células dendríticas pueden determinar la formación de diferentes tipos de células T efectoras, incluyendo Th1, Th 2 y Th17. Las células T efectoras secretan citoquinas que reclutan células inflamatorias adicionales. Esta orquesta inmunológica celular causa daño a los tejidos involucrados. En el caso de la enfermedad de Crohn, están presentes células Th1 y Th17 principalmente, mientras que en la colitis ulcerosa existe una respuesta Th2 modificada que incluye células NKT (*natural killer T cells*, en inglés). (Figura 9-1).

Manifestaciones clínicas

La EII se puede presentar a cualquier edad. Sin embargo, la edad más común es la preadolescencia en la edad pediátrica. En una base de datos en Norteamérica, la edad promedio de presentación fue de 12 años. No hay diferencias apreciables en la edad de presentación entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en los niños.²³

En niños, la enfermedad de Crohn afecta a más varones que a mujeres, en proporción de 3:2. La colitis ulcerosa afecta a hombres y a mujeres en igual proporción. En adultos, ambas enfermedades ocurren con la misma frecuencia en varones que en mujeres. Las razones por las cuales la enfermedad de Crohn afecta a más niños que a niñas no se conoce.

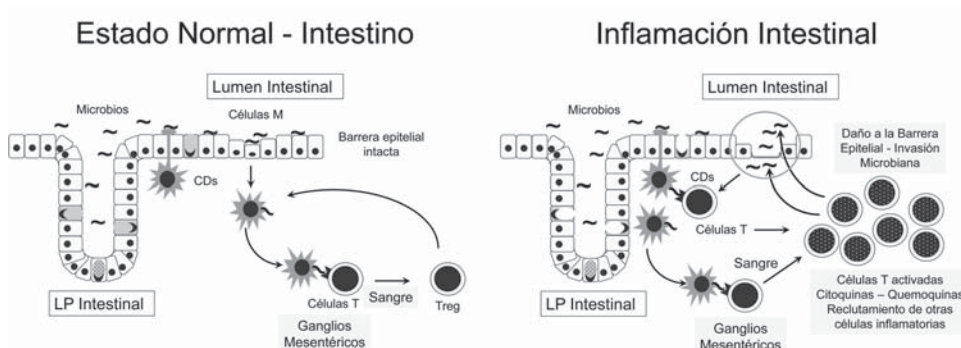


FIGURA 9-1. En el estado normal el intestino tiene mecanismos que mantienen la homeostasis, incluyendo la barrera física de células epiteliales y sus "tight junctions", mucina secretada por células caliciformes y péptidos antimicrobianos provenientes de las células de Paneth. Adicionalmente, el sistema inmunológico innato tiene mecanismos de reconocimiento como los receptores tipo Toll y receptores tipo NOD que reaccionan a la presencia de proteínas y lipopéptidos llamados patrones moleculares asociados a microbios. La activación de estos receptores estimula la autofagia, un proceso por el cual microorganismos son ingeridos y digeridos por macrófagos y células dendríticas. Pacientes con EII pueden tener polimorfismos en genes que afectan estos procesos de protección. Por ejemplo, alteraciones en el gen de autofagia ATG16L1 afecta la captación y digestión de bacterias y la secreción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth. Cambios en el gen de NOD2 pueden ocasionar disfunción en el reconocimiento de microbios. Estos y otros defectos genéticos pueden alterar la abundancia y composición de la flora intestinal hacia un patrón que puede iniciar o perpetuar EII. Sin embargo, los cambios genéticos por sí mismos no explican el aumento en la incidencia de EII. Es muy probable que factores ambientales desencadenen los mecanismos responsables que inician la EII.

Los síntomas de presentación de la EII pueden dividirse en intestinales y extraintestinales (ver sección sobre *Manifestaciones extraintestinales* más adelante). Síntomas digestivos incluyen dolor abdominal y diarrea con más frecuencia. Dependiendo de la localización de la inflamación, los síntomas pueden variar. La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, por lo cual puede presentarse con síntomas muy diversos. Por ejemplo, inflamación predominantemente colónica se presenta habitualmente con diarrea de poco volumen, con moco y sangre, urgencia para defecar y tenesmo rectal. La sangre es rojo vivo o rojo oscuro, dependiendo si la inflamación es distal o proximal en el colon, respectivamente. Las deposiciones son múltiples y los pacientes pueden tener la necesidad de levantarse por la noche para defecar. Puede ocurrir incontinencia fecal. Los pacientes que tienen inflamación predominante en el intestino delgado tienden a tener deposiciones abundantes que son menos frecuentes que con inflamación colónica. Las heces pueden contener una cantidad variable de sangre oscura, y a veces no tienen sangre visible. La defecación puede estar precedida de cólico abdominal que mejora después de pasar las heces.

El dolor abdominal varía igualmente con la localización y la intensidad de la inflamación. Pacientes que tienen inflamación colónica se pueden quejar de dolor pélvico en casos de enfermedad distal, dolor epigástrico si el colon transversal está afectado, o de dolor en la fosa iliaca derecha en caso de compromiso en el ciego. En casos de inflamación en el intestino delgado, el dolor tiende a ser periumbilical o localizado en el cuadrante inferior derecho cuando el íleon distal está afectado. Con menos frecuencia, los pacientes pueden presentarse con dolor retroesternal o disfagia en casos de compromiso esofágico. Cuando el estómago está inflamado puede causar náusea, dolor epigástrico, sensación de plenitud o vómito. La presencia de emesis debe alertar a la posibilidad de obstrucción intestinal. Pacientes con colitis ulcerosa se presentan clásicamente con síntomas de inflamación colónica, con diarrea frecuente de poco volumen, con moco y sangre, tenesmo rectal, sensación de evacuación incompleta, urgencia para defecar y a veces incontinencia fecal. A diferencia de los adultos, en los cuales la colitis ulcerosa afecta con más frecuencia el colon descendente, sigmoideo y el recto, la mayor parte de niños se presentan con pancolitis. Por lo tanto, los síntomas en pacientes pediátricos tienden a ser más graves y más difíciles de tratar.²⁴

La pérdida de peso es común en pacientes con EII y es más común en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Esta se puede deber a la disminución del apetito, a temor de comer (porque ingerir alimentos desencadena dolor abdominal o urgencia para defecar), deshidratación, pérdida de nutrientes secundaria a la inflamación (como hierro en sangre, albúmina sérica y otras proteínas), hipermetabolismo relativo al grado de desnutrición y malabsorción. Sin embargo, EII también puede presentarse en pacientes obesos, en los cuales pérdida de peso de 5 a 10 kg puede pasar desapercibida.²⁵

Pacientes informan comúnmente fatiga cuando la inflamación intestinal está activa. El bajo nivel de energía es una de las principales causas de la disminución de la calidad de vida en pacientes con EII, junto con la urgencia para defecar y la incontinencia fecal. La fatiga puede ser consecuencia del efecto de citoquinas (como el factor de necrosis tumoral), de la falta de alimentación, de anemia o de deshidratación.

En resumen, la sospecha clínica de EII debe estar presente en pacientes que se presentan con la combinación de baja de peso, dolor abdominal, diarrea, palidez y fatiga.

Manifestaciones extraintestinales

La EII puede estar asociada a manifestaciones extraintestinales en 10 a 85% de pacientes, dependiendo del estudio. En algunos casos, manifestaciones extraintestinales pueden ser la carta de presentación de la EII. Por ejemplo, no es raro que la EII debute con compromiso articular, sin mayores síntomas gastrointestinales. Se requiere de un alto grado de sospecha clínica para hacer el diagnóstico correcto de EII en estos pacientes. Las manifestaciones extraintestinales se pueden presentar durante el curso de la EII y a veces pueden aparecer por primera vez después de colectomía en pacientes con colitis ulcerosa (especialmente la colangitis esclerosante primaria y pioderma gangrenosa). Casi todos los sistemas del organismo pueden ser afectados por manifestaciones extraintestinales en la EII. Algunas manifestaciones extraintestinales como la artritis, el eritema nodoso y la uveítis se presentan cuando la EII está activa, mientras que otras manifestaciones como la espondilitis tienen un curso independiente a la EII.

El síntoma extraintestinal más común en la EII es el *retardo de crecimiento y falta de progreso de maduración sexual* y ocurre con más frecuencia en la enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa. En algunos pacientes el retardo de crecimiento puede ser la ma-

nifestación inicial de enfermedad de Crohn y ocurrir en ausencia de diarrea o dolor abdominal. Por este motivo, hay que considerar a la enfermedad de Crohn en el diagnóstico diferencial de pacientes que se presentan con pubertad retardada o con desaceleración del crecimiento lineal. Es muy importante obtener la curva de crecimiento del paciente del pediatra general cuando uno evalúa pacientes que pueden tener EII, para conocer la gravedad del déficit de talla al momento del diagnóstico. Pacientes con EII están en riesgo de no arribar a su talla genéticamente programada, a pesar de estar en remisión clínica.²⁶ Es posible que esquemas que evitan el uso recurrente de corticoides y que usan fármacos biológicos sean efectivos para promover el crecimiento lineal, siempre y cuando se administren antes que las epífisis de los huesos largos se hayan fusionado.²⁷

Manifestaciones articulares

Ocurren comúnmente en la EII. La artropatía puede ser periférica o axial. La artropatía periférica puede ser de dos tipos, pauciarticular (< 5 articulaciones, asimétrica, afecta articulaciones como la rodilla, el codo y tobillo, autolimitada, asociada a EII colónica activa y HLA-B27, HLA-B35 y HLA-DR), poliarticular (> 5 articulaciones, con predominio de articulaciones pequeñas, independiente de la actividad inflamatoria intestinal, síntomas articulares de larga duración, asociada a HLA-B44). La artropatía axial afecta la columna vertebral (espondilitis) y las articulaciones sacroilíacas. Su gravedad es independiente de la actividad inflamatoria intestinal. La espondilitis está asociada a HLA-B27. Puede ocurrir espondilitis anquilosante en pacientes jóvenes con EII y su curso clínico es idéntico al de pacientes con espondilitis anquilosante sin EII. Pacientes con espondilitis anquilosante se pueden quejar de dolor de espalda, sobre todo por la mañana, asociado a rigidez que mejora con la actividad física y empeora con periodos de reposo. El uso de analgésicos no esteroideos está relativamente contraindicado en pacientes con EII, ya que pueden empeorar los síntomas intestinales secundarios a inflamación. La sacroileitis se puede manifestar como dolor glúteo bilateral. A diferencia de la artropatía periférica que responde a tratamiento para la EII, la artropatía axial tiene un curso clínico independiente a la de EII.^{28,29}

Mineralización ósea

La desmineralización ósea es común en la EII. En niños, la reducción en la masa esquelética está más frecuentemente asociada a la enfermedad de Crohn que a la colitis ulcerosa.³⁰ La desnutrición e inflamación intensa son factores de riesgo para el desarrollo de baja masa ósea. La densitometría ósea puede usarse para detectar estos cambios. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica sugiere que la densitometría ósea se haga en niños en el cuerpo total, menos la cabeza, y en la columna lumbar (y no en la cadera).³¹ En niños se recomienda usar un densitómetro que tenga software pediátrico y expresar la densidad ósea como el número de desviaciones estándar por encima o por debajo del promedio para niños sanos de la misma edad y sexo ("z-score": densidad ósea medida–densidad ósea promedio para la misma edad y sexo/desviación estándar). En pacientes con retardo de crecimiento, se sugiere que la densidad ósea se ajuste al "z-score" de talla.³² Estas compensaciones evitarán que se subestime la masa ósea en pacientes con estatura corta. Fracturas de fragilidad pueden ocurrir en pacientes con EII, especialmente en las vértebras. Estas fracturas pueden o no causar dolor. Fracturas vertebrales pueden ocurrir en pacientes con

densidad ósea normal. La masa ósea tiende a mejorar con tratamiento antiinflamatorio, pero puede demorar varios años en recuperarse.

Déficits en la masa muscular

Esta condición es frecuente en pacientes con EII, sobre todo en la enfermedad de Crohn. La disminución de tensión muscular en los huesos puede disminuir la masa ósea. La masa muscular tiende a recuperarse lentamente como resultado de tratamiento antiinflamatorio y mejoría clínica. Es probable que un programa de ejercicio rutinario mejore la masa y la fuerza muscular en estos pacientes.

Manifestaciones cutáneas

En la piel, las dos manifestaciones clásicas de la EII son el eritema nodoso y la pioderma gangrenosa. El eritema nodoso se presenta como nódulos dolorosos en las superficies extensoras de los miembros inferiores y es una señal de que la inflamación intestinal está activa. El eritema nodoso es más frecuente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. El eritema nodoso responde a tratamiento antiinflamatorio sistémico. La pioderma gangrenosa comienza como una pápula o pústula que se extiende y ulcerosa, con bordes irregulares violáceos. La pioderma gangrenosa es una lesión estéril. Pioderma puede ser la lesión de presentación de la EII y ocurrir cuando la enfermedad está en remisión o después de colectomía en pacientes con colitis ulcerosa. La pioderma gangrenosa responde por lo general a tratamiento antiinflamatorio.

Manifestaciones oculares

Ocurren en aproximadamente 2% de pacientes con EII y pueden manifestarse como uveítis y epiescleritis. La epiescleritis se presenta como eritema indoloro de la esclera y la conjuntiva sin pérdida de la visión. La uveítis puede ser transitoria y asintomática, pero a veces se presenta con dolor del ojo, visión borrosa, cefalea, fotofobia y espasmo del iris. La uveítis se diagnostica con examen de lámpara de hendidura. La uveítis mejora con tratamiento con corticoide tópico y/o sistémico. La uveítis anterior aguda debe ser tratada como una emergencia ocular para prevenir la ceguera.³⁵

Manifestaciones orales

Los pacientes con EII pueden manifestar aftas orales que mejoran con tratamiento antiinflamatorio sistémico. A veces las aftas orales pueden ser el síntoma inicial de EII. *Pioestomatitis vegetans* es mucho más rara que aftas orales en EII. Consiste en múltiples pústulas pequeñas, erosiones y dermatosis vegetante en la cavidad oral y la piel. La *pioestomatitis vegetans* también responde a tratamiento para la EII.

Hígado y las vías biliares

Ambos pueden ser afectados en la EII. El compromiso hepático puede variar desde elevación no específica y transitoria de aminotransferasas, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, hasta cirrosis hepática. La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestática que afecta el árbol biliar, que puede presen-

tarse antes que los síntomas de EII, en especial colitis ulcerosa.³⁶ La colangitis esclerosante primaria debe sospecharse en pacientes que tienen elevación de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y transpeptidasa de gama-glutamil. La bilirrubina puede ser normal inicialmente, por lo que la ausencia de ictericia no descarta la colangitis esclerosante primaria. La inmunoglobulina G está aumentada en sangre y los anticuerpos contra músculo liso y antinucleares son positivos. Los haplotipos HLA DR3 y HLA B8 son positivos en 70% de pacientes con colangitis esclerosante primaria. El diagnóstico se puede confirmar con colangiopancreatografía endoscópica retrógrada que puede mostrar irregularidades del tracto biliar, con colangiopancreatografía con resonancia magnética y con biopsia de hígado percutánea, donde se puede ver un característico infiltrado en cáscara de cebolla y fibrosis hepática variable (desde leve hasta cirrosis). No existe tratamiento médico efectivo para la colangitis esclerosante primaria, aunque los pacientes con frecuencia son tratados con ácido ursodeoxicólico.³⁶ La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada puede usarse para tratar estenosis dominantes y mejorar el flujo biliar. En pacientes con insuficiencia hepática o complicaciones graves de cirrosis, se indica el trasplante de hígado. Desafortunadamente, la colangitis esclerosante primaria puede recurrir en el hígado trasplantado.

Trombosis y embolia

Son complicaciones serias de la EII. Pacientes con EII tienen un estado de hipercoagulabilidad. La trombosis puede ser intracraneal o periférica. La trombosis del seno venoso puede presentarse como cefalea persistente.³⁷ En las venas de las extremidades o vasos mesentéricos puede ocurrir trombosis venosa profunda; se han informado casos de embolismo pulmonar asociados a EII.^{38,39} El tratamiento de complicaciones tromboembólicas no difiere en pacientes con EII del tratamiento convencional.

Anemia

La anemia es frecuente en la EII, asociada a pérdida de sangre por el tubo digestivo, pobre ingestión o malabsorción de hierro. Más raramente la anemia puede ser secundaria a malabsorción de vitamina B12 en pacientes con resección del íleon distal, o puede ser debida a supresión de médula ósea por tiopurinas o metotrexato.

Aparato urinario

Otras complicaciones extraintestinales incluyen cálculos renales, especialmente en pacientes con enfermedad de Crohn en el íleon distal o que han tenido resección de este segmento. La neumaturia puede ser un signo de fistulización al tracto urinario que necesita tratamiento médico con agentes biológicos y antibióticos o cirugía.

Otros

Puede ocurrir pancreatitis en pacientes con EII. La mayor parte de las veces es secundaria a medicamentos como tiopurinas o mesalamina, pero puede ser también secundaria a EII.

CUADRO 9-2. Marcadores serológicos y pronóstico en la EII (adaptado de las citas 41 y 99 a 101)

	Antígeno	Sensibilidad/ Especificidad (%)	Correlación clínica
pANCA	Citoplasma de neutrófilos	60 a 70	Colitis ulcerosa
ASCA	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , manan*	35 a 70/95	Diagnóstico de enfermedad de Crohn en personas jóvenes
OmpC	Porina C de la membrana externa de <i>Escherichia coli</i>	31 a 55	Enfermedad de Crohn penetrante interna, riesgo de cirugía
Anti-I2	I2 de <i>Pseudomonas fluorescens</i>	¿?	Enfermedad de Crohn fibroestenotante, riesgo de cirugía
CBir1	Flagelina de bacterias comensales	¿?	Enfermedad de Crohn del intestino delgado, penetrante interna y fibroestenotante
gASCA	Manan unidos covalentemente	50 a 56	Diagnóstico de enfermedad de Crohn en persona joven, historia corta de enfermedad
ALCA	Laminaribósido	15 a 27	Diagnóstico de enfermedad de Crohn en persona joven, penetrante interna y fibroestenotante
ACCA	Quitobiósido	11 a 20	Enfermedad de Crohn penetrante interna y fibroestenotante
AMCA	Manobiósido	11 a 28	Asociación con NOD2

Manan: polisacárido vegetal constituido por manosa

Diagnóstico

No existe una prueba diagnóstica única para determinar que un paciente tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. El diagnóstico se hace basado en la historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio, imágenes, endoscopia y estudio patológico de biopsias o especímenes de resección. En la mayor parte de casos el diagnóstico de EII no es difícil. Sin embargo, la enfermedad de Crohn que involucra el colon primariamente puede confundirse con colitis ulcerosa. Se estima que alrededor de 5% de pacientes con diagnóstico experto de colitis ulcerosa tienen realmente enfermedad de Crohn. Este porcentaje podría ser mayor en pacientes que desarrollan EII antes de los 8 años de edad. Por lo tanto, hay que prestar atención meticulosa a todas las claves diagnósticas para establecer la entidad correcta en cada paciente.

Historia clínica

Los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica se presentan típicamente con dolor abdominal, diarrea con o sin sangre o moco, urgencia para defecar, fatiga y baja de peso. Pacientes con compromiso colónico se quejan de tenesmo rectal y sensación de evacuación fecal incompleta. Algunos pacientes, sobre todo con enfermedad de Crohn, pueden presentarse inicialmente con retraso de crecimiento y de pubertad. Las niñas pueden tener amenorrea primaria o secundaria. Aftas orales y eritema nodoso son síntomas

de inflamación intestinal activa. Ocasionalmente los pacientes pueden mostrar síntomas obstructivos como náusea, vómito y distensión abdominal durante su primer episodio.

Examen físico

Los pacientes pueden mostrar signos de pérdida de peso, pero el sobrepeso no excluye EII, especialmente en áreas con alta prevalencia de obesidad infantil. La palidez puede ser prominente, secundaria a anemia ferropénica. La acropaquia (dedos en palillo de tambor) puede estar presente y las aftas orales son comunes. En algunos casos se puede observar eritema nodoso. La taquicardia puede ser un signo de deshidratación por diarrea, falta de apetito u obstrucción intestinal o anemia. El examen del abdomen puede mostrar distensión en casos de obstrucción intestinal y dolor a la palpación. No es infrecuente encontrar una masa palpable en el cuadrante inferior derecho que indica la presencia de inflamación ileocecal en la enfermedad de Crohn. En casos de colangitis esclerosante primaria o hepatitis autoinmune asociadas a EII, los pacientes pueden tener signos de hipertensión portal, como circulación colateral en el abdomen (cabeza de Medusa), esplenomegalia y hepatomegalia. Es muy importante examinar el área perianal, ya que puede presentar signos de fístulas, fisuras perianales (que se pueden confundir con hemorroides) en la enfermedad de Crohn. Estas lesiones no están presentes en la línea media perianal, en contraste con fisuras por estreñimiento. La masa muscular y subcutánea está frecuentemente disminuida, especialmente en la enfermedad de Crohn. En algunos casos puede haber signos de trombosis venosa profunda, ya que la EII produce un estado de hipercoagulabilidad.

Laboratorio

El hemograma frecuentemente muestra signos de anemia ferropénica, leucocitosis y trombocitosis cuando hay inflamación intestinal activa. Las proteínas totales y albúmina sérica pueden estar bajas debido a pérdida intestinal. Los pacientes pueden mostrar signos de laboratorio de compromiso hepático secundario a la inflamación intestinal activa, colangitis esclerosante primaria, o hepatitis autoinmune asociada a la EII. Los niveles de vitamina D (25-hidroxi-vitamina D) están disminuidos con frecuencia. Los electrolitos séricos pueden estar alterados en casos de diarrea grave, asociados a acidosis láctica. Marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación eritrocítica y proteína C reactiva suelen estar aumentados, pero su falta de elevación no excluye inflamación intestinal activa. Los coprocultivos (incluyendo *E. coli* O157:H7 y *Yersinia*), examen parasitológico y examen para toxinas A y B de *Clostridium difficile* pueden ser útiles para descartar la presencia de enteropatógenos. Sin embargo, la EII puede ser desencadenada por un enteropatógeno, por lo que se debe considerar en el diagnóstico diferencial cuando el paciente no mejora después de 7 a 10 días de una infección intestinal documentada.

Serología

La enfermedad de Crohn está asociada a la generación de anticuerpos contra componentes microbianos, probablemente por exposición a microbios en la mucosa intestinal o en sangre periférica. Algunos de estos anticuerpos pueden medirse en laboratorios

comerciales (como Prometheus®): ASCA (IgA, IgG, contra *Saccharomyces cerevisiae*), OmpC (contra porina C de la membrana externa de *Escherichia coli*), I2 (contra I2 de *Pseudomonas fluorescens*), Cbir1 (contra flagelina bacteria comensales) (Cuadro 9-2). En colitis ulcerosa, anticuerpos perinucleares contra citoplasma de neutrófilos (pANCA) están presentes y son predominantemente IgG1 e IgG3, con ausencia de IgG4. Estos anticuerpos pueden ser útiles en pacientes con compromiso colónico primario para diferenciar enfermedad de Crohn de colitis ulcerosa. Estos anticuerpos no deben ser usados para diferenciar trastornos funcionales del intestino (como colon irritable, por ejemplo) de EII, ya que su valor predictivo es relativamente pobre. La ausencia de estos anticuerpos no excluye EII, especialmente en niños.⁴⁰ Estudios recientes sugieren que el número de anticuerpos positivos está relacionado al curso clínico. Pacientes que tienen mayor reactividad inmunológica, medida a través del número de anticuerpos positivos, tienden a tener enfermedad más grave.⁴¹

Estudios de imagen

Es importante evaluar al intestino delgado para determinar la extensión de la EII, especialmente en la enfermedad de Crohn. Estas imágenes pueden ayudar a determinar si existe inflamación, estenosis o una combinación de inflamación y estenosis en asas intestinales delgadas. Adicionalmente, las imágenes radiológicas pueden identificar la presencia de abscesos, fistulas u otras complicaciones intrabdominales de la EII.

Una radiografía simple de abdomen tiene un papel limitado en la investigación diagnóstica inicial de la EII. En pacientes que se presentan con vómitos, puede detectar la presencia de obstrucción intestinal. En pacientes con signos peritoneales, puede mostrar aire libre, indicativo de perforación intestinal. Ocasionalmente puede mostrar cálculos renales o biliares, que pueden ocurrir en pacientes con EII.

Las imágenes del intestino delgado con contraste de bario pueden ser de ayuda para detectar la presencia de inflamación o áreas de estenosis. La tomografía axial computada (TAC) con contraste se puede usar con el mismo fin, y puede detectar complicaciones infecciosas o signos de fistulización en el abdomen. Sin embargo, estas modalidades (sobre todo la TAC) usan dosis de radiación altas. Como la EII es incurable, hay que considerar que nuestros pacientes pueden estar expuestos a múltiples exámenes radiológicos a lo largo de su vida. La radiación incurrida durante estos exámenes puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, incluyendo linfoma. Por lo tanto, la enterografía usando resonancia magnética nuclear puede ser una alternativa razonable en centros que la tienen disponible. De manera similar a la TAC, la resonancia magnética puede ayudar a encontrar áreas de inflamación intestinal, estenosis y complicaciones abdominales.

El ultrasonido abdominal tiene la ventaja de estar disponible en la mayor parte de hospitales y clínicas y puede dar información valiosa sin radiación ionizante. Por ejemplo, es más sensible que la TAC para encontrar cálculos biliares. Sin embargo, es menos sensible que la TAC para la detección de abscesos abdominales. Puede ser de ayuda para distinguir apendicitis de exacerbación de enfermedad de Crohn en el íleon distal.

Endoscopia

La endoscopia del aparato digestivo es una herramienta indispensable para el diagnóstico de la EII y para ayudar a su manejo en pacientes con enfermedad establecida.

La endoscopia es mucho más sensible que cualquier estudio radiológico para detectar inflamación de la mucosa gastrointestinal. La endoscopia ayuda a determinar la extensión de la inflamación. Biopsias endoscópicas ayudan a diferenciar entre EII y otras patologías que pueden presentarse con síntomas similares y ayudan a distinguir entre colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Es importante siempre tomar biopsias, incluso cuando la mucosa aparenta ser normal. En nuestro centro hospitalario realizamos endoscopia del aparato digestivo alto y del colon en todo paciente en el que se sospeche EII. En pacientes con colitis ulcerosa no es raro encontrar inflamación digestiva alta no específica, sobre todo en el estómago. En pacientes con colitis ulcerosa clásicamente la inflamación comienza en el recto y continúa proximalmente hasta el ciego y tiene una apariencia uniforme. Sin embargo, la inflamación rectal puede ser comparativamente más leve que en el resto del colon, lo cual puede confundirse con enfermedad de Crohn. La inflamación del colon en colitis ulcerosa puede ser desde leve a grave. El íleon distal es generalmente normal, pero las biopsias pueden mostrar inflamación leve inespecífica. La mayor parte de pacientes pediátricos (> 80%) se presentan con pancolitis. En aquellos en los cuales la colitis afecta el colon izquierdo, a veces se puede encontrar un área de inflamación circunscrita alrededor del orificio interno del apéndice cecal (llamada "parche cecal"). Pacientes con colitis ulcerosa limitada muestran una línea de transición marcada entre el área inflamada y la normal en el colon. Conviene tomar biopsias del íleon distal, colon derecho, colon transversal, colon izquierdo y del recto separadamente y ponerlas en diferentes recipientes con formalina para que el patólogo pueda ayudar a establecer el diagnóstico correcto y la extensión de la enfermedad. En la enfermedad de Crohn la endoscopia puede encontrar zonas anormales en cualquier parte del aparato digestivo. Clásicamente la inflamación es discontinua. Se pueden ver úlceras, pseudopólipos, áreas de inflamación y estenosis. En áreas ulceradas conviene tomar biopsias en los márgenes para evitar perforación. El íleon distal está involucrado frecuentemente, incluso cuando otras áreas del colon aparentan ser normales, por lo que es conveniente intubar el íleon rutinariamente durante la colonoscopia.⁴²

En pacientes hospitalizados con colitis grave, ya sea asociada a la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, se recomienda hacer una sigmoidoscopia para evaluar la posibilidad de colitis por *Clostridium difficile* y por virus citomegálico sincial (VCS). Es importante tener en cuenta que la apariencia de colitis por *C. difficile* puede ser atípica y por lo tanto hay que solicitar exámenes repetidos de heces para toxinas A y B. La presencia de uno u otro microorganismo requiere de tratamiento específico (metronidazol o vancomicina para *C. difficile* y ganciclovir para VCS).

En algunos centros pediátricos existe la capacidad de realizar endoscopia del intestino delgado (enteroscopia). Esta modalidad está indicada cuando se tiene alta sospecha del diagnóstico de EII, pero la endoscopia digestiva alta y colonoscopia son negativas. También puede ser útil cuando hay sospecha de sangrado digestivo por EII, pero el foco de sangrado no es accesible con endoscopios convencionales.

La endoscopia puede ser usada en algunos casos para tratar complicaciones de la EII. Por ejemplo, en pacientes con hipertensión portal se pueden esclerosar o ligar várices esofágicas. En pacientes con estenosis intestinal se puede dilatar la estrechez con un balón. Si hay un punto discreto de sangrado, se pueden usar clips o ligaduras elásticas para la hemostasis (Figura 9-3).

Endoscopia con videocápsula. La videocápsula es un instrumento que puede tener utilidad para diagnosticar la presencia de inflamación en el intestino delgado o para encontrar la causa de sangrado oculto digestivo, pólipos o tumores ocultos. Tiene

una fuente de luz estroboscópica y una cámara que toma fotografías 2/segundo. Estas imágenes se transmiten vía onda corta a receptores adheridos a la piel, que están conectados a una memoria digital que el paciente carga en un cinturón durante el examen. Las imágenes del examen se descargan a una computadora para su lectura. En nuestro centro hospitalario usamos la videocápsula en pacientes con síntomas y signos de inflamación intestinal, o con evidencia de sangrado intestinal que tienen endoscopia digestiva alta y baja normales. Las dimensiones de la cápsula endoscópica son 26 × 11 mm; por lo tanto, la mayor parte de pacientes pediátricos tienen dificultad para pasarla por boca. En estos casos, la videocápsula se puede colocar en la segunda porción del duodeno con el endoscopio, usando una herramienta especial que provee la compañía que produce la videocápsula. La principal limitación de la videocápsula actualmente es que no puede tomar muestras de tejido. Adicionalmente, su progreso y orientación a través del intestino están sujetos a la peristalsis intestinal. En casos de trastornos de motilidad, el progreso de la cápsula puede ser muy lento. La videocápsula puede quedar atascada en áreas de obstrucción intestinal. Por suerte, la videocápsula no se degrada o corroe con el tiempo, lo que permite escoger la modalidad de tratamiento más adecuada para tratar la obstrucción en forma electiva, si los síntomas lo permiten.

Examen histopatológico

El examen histopatológico de las biopsias endoscópicas es indispensable para diagnosticar EII.⁴³ En pacientes con historia de síntomas de corta duración, el principal reto es diferenciar colitis infecciosa de colitis ulcerosa. Rasgos microscópicos presentes en la colitis ulcerosa, pero raramente presentes en la colitis infecciosa son distorsión de la arquitectura de las criptas del colon (incluyendo formas irregulares, ramificación, atrofia, o metaplasia intestinal), linfoplasmacitosis basal y presencia de células de Paneth en el colon izquierdo. La enfermedad de Crohn que involucra el colon puede tener hallazgos microscópicos similares. Sin embargo, la presencia de granulomas no caseosos es característica de la enfermedad de Crohn. La localización de los granulomas es importante, ya que granulomas asociados a las criptas del colon son inespecíficos. La ausencia de granulomas no descarta la enfermedad de Crohn, ya que solo están presentes en 20 a 40% de biopsias endoscópicas. La inflamación en la colitis ulcerosa se limita a la mucosa, mientras que en la enfermedad de Crohn afecta el grosor total de la pared intestinal. Sin embargo, esta diferencia puede ser difícil de apreciar en biopsias endoscópicas, que son superficiales. En la enfermedad de Crohn la inflamación es típicamente discontinua. La presencia de inflamación ileal sugiere enfermedad de Crohn. Sin embargo, en 25% de casos de colitis ulcerosa puede haber una ileítis “de resaca” que puede confundir. Dado que existe considerable similitud entre los hallazgos histopatológicos entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se requiere que se tomen en cuenta todos los hallazgos físicos, de laboratorio y endoscópicos para arribar al diagnóstico correcto.

Diagnóstico diferencial

En países en desarrollo, las infecciones gastrointestinales crónicas con bacterias y parásitos deben ser descartadas antes de considerar el diagnóstico de EII. Sin embargo, la EII puede ser desencadenada por infecciones gastrointestinales, por lo que la presencia

de estudios coprológicos positivos no descarta la EII. Si un paciente con cultivos positivos no mejora en el periodo esperado de 5 a 7 días, y continúa con diarrea con sangre, dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga y falta de apetito, conviene hacer un examen endoscópico para investigar la posibilidad de EII. *Yersinia enterocolitica* puede causar un síndrome de pseudoapendicitis que puede confundirse con EII. Es de notar que los cultivos convencionales de heces no detectan *Yersinia*, y hay que pedir condiciones de cultivo especiales al laboratorio de microbiología.

Otras enteropatías pueden confundirse con EII, como la enteropatía por gluten (enfermedad celíaca). En niños, otras causas de colitis como isquemia, radiación, uso de antiinflamatorios no esteroideos y diverticulitis son muy raras. Sin embargo, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de EII ciertas inmunodeficiencias, sobre todo en pacientes que se presentan a edad temprana (antes de los 5 años). Por ejemplo, la enfermedad granulomatosa crónica puede causar enteritis y colitis, fiebre, fatiga y baja de peso, con abundantes granulomas en biopsias intestinal. Para diagnosticar la enfermedad granulomatosa crónica se usan pruebas de función oxidativa de neutrófilos (nitroazul tetrazolio y dihidrorodamina).⁴⁴ La disfunción del factor de transcripción FoxP3, necesario para el desarrollo de células reguladoras T, está asociada a inmunodeficiencia, poliendocrinopatía (diabetes tipo 1, tiroiditis), enteropatía y dermatitis. Este síndrome se conoce por sus siglas en inglés, IPEX, síndrome ligado al cromosoma X. El diagnóstico se establece con citometría de flujo (ausencia de células reguladoras T). Otras inmunodeficiencias que pueden confundirse con EII son defectos en el receptor de IL-10,⁴⁵ enteropatía autoinmune,⁴⁶ e inmunodeficiencia común variable.⁴⁷ Adicionalmente, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida también puede causar enteropatía que puede semejar EII.⁴⁸

Tratamiento

El tratamiento de la EII está basado actualmente en la supresión de la respuesta inmunológica intestinal exagerada. El repertorio terapéutico está creciendo aceleradamente gracias al desarrollo de moléculas cuyo blanco son componentes específicos de la cascada inflamatoria intestinal. Estudios genéticos han contribuido enormemente a identificar estas vías que contribuyen a desencadenar y mantener la inflamación intestinal. En general, los tratamientos para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son similares, con ciertas excepciones notables como la nutrición enteral y la cirugía.

Nutrición enteral

Esta forma de tratamiento sólo es efectiva contra la enfermedad de Crohn. Los mecanismos por los cuales la nutrición enteral tiene actividad antiinflamatoria no se conocen bien. Se postula que produce alteraciones en la flora intestinal, reducción de la carga antigénica alimentaria o eliminación de componentes nocivos de la dieta, sustitución de deficiencias de energía, proteínas, grasas, vitaminas y otros nutrientes, disminución de la carga colónica de sales biliares, efectos inmunorreguladores directos y reducción en la concentración de ciertas grasas (ácido linoleico) y de fibra. El principio de la nutrición enteral es administrar una fórmula comercial polimérica, ya sea por boca, sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía en forma exclusiva por cuatro a seis semanas para inducir remisión. Cualquier paciente pediátrico que se presenta con enfermedad de Crohn es candidato para nutrición enteral exclusiva, si es que no

CUADRO 9-3. Presentaciones de 5-ASA (mesalamina) de uso común en Norteamérica

Preparación	Vehículo	Área donde se distribuye
Asacol® 400 mg/tableta	Eudragit S	pH > 7 – íleon distal y colon
Asacol HD® 800 mg/tableta	Eudragit S y Eudragit L	pH > 7 – íleon distal y colon
Pentasa® 250 mg y 500 mg/tableta	Microesferas de etil-celulosa	Yeyuno, íleon, colon
Dipentum® 250 mg/tableta	Dos moléculas de olsalazina unidas por un enlace azo	Bacterias colónicas reducen el enlace azo, liberando la medicación solo en el colon e íleon distal
Colazal® 750 mg (equivalente a 267 mg de 5-ASA)	Balsalazida	Flora colónica reduce el enlace azo entre 4-aminobenzoyl-β-alanina y mesalamina
Lialda® 1.2 g/tableta	Carboxi-metil-celulosa	pH > 7 – íleon distal y colon
Apriso® 375 mg/tableta	Celulosa microcristalina	Íleon distal y colon

existe una contraindicación absoluta (como obstrucción intestinal, alergia a la fórmula, etc.). Sin embargo, es posible que pacientes con compromiso de intestino delgado primario respondan mejor que pacientes que tienen inflamación colónica principalmente. El uso de fórmulas elementales o semielementales no ofrece ventaja alguna sobre fórmulas poliméricas en la enfermedad de Crohn. La eficacia de la nutrición enteral exclusiva para inducir remisión es comparable a la de corticoides como prednisona.⁴⁹ La terapia enteral también se ha usado para mantener remisión. Pacientes que continúan recibiendo fórmula por sonda nasogástrica por la noche, comiendo dieta regular durante el día, mantienen la remisión mejor que pacientes que descontinúan el suplemento nocturno.⁵⁰

Sulfasalazina

Es una molécula compuesta por sulfapiridina unida a un 5-aminosalicilato por un enlace azo que es degradado por bacterias colónicas. Los resultados de varios estudios han demostrado que sulfasalazina (también llamada asulfidina y salazopirina) en dosis de 3-6 g/día es más efectiva que placebo en la inducción de remisión de enfermedad de Crohn leve a moderada, especialmente en pacientes que tienen inflamación localizada en el colon y/o íleon distal.^{51,52} La sulfasalazina es también efectiva contra la colitis ulcerosa leve a moderada para inducir y mantener remisión. Efectos adversos incluyen cefalea, dolor epigástrico, náusea, vómitos, erupciones serias de la piel, cianosis, fiebre, hepatitis, hemólisis autoinmune, anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis, deficiencia de ácido fólico, pancreatitis, reacción tipo lupus, disfunción pulmonar e infertilidad en hombres. La mayor parte de efectos secundarios se deben al componente sulfapiridina de sulfasalazina. En la colitis ulcerosa, el componente activo de sulfasalazina es probablemente el 5-aminosalicilato (mesalamina o mesalazina). Sin embargo, en la enfermedad de Crohn es posible que ambos componentes de sulfasalazina tengan valor terapéutico, lo cual explicaría por qué mesalamina no es tan efectiva como sulfasalazina en el mantenimiento de remisión.

CUADRO 9-4. Índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI)⁵³

Dato clínico	Características	Puntos
Dolor abdominal	Ausente	0
	Se puede ignorar	5
	No se puede ignorar	10
Sangrado rectal	Ausente	0
	Pequeña cantidad en < 50% de deposiciones	10
	Pequeña cantidad en la mayor parte de deposiciones	20
	Sangre constituye > 50% de volumen fecal	30
Consistencia de las heces	Formada	0
	Semiformada	5
	Líquida	10
Número de deposiciones en las últimas 24 h	0 a 2	0
	3 a 5	5
	6 a 8	10
	> 8	15
		0
Paciente se levanta para defecar por la noche	Sí	10
	No	0
Nivel de actividad	Sin limitaciones	5
	Limitaciones ocasionales	10
	Limitaciones graves	0-85
Total posible		Enfermedad grave ≥ 65
		Moderada 35 a 60
		Leve 10 a 30

Aminosalicilatos

Los 5-aminosalicilatos (5-ASA o mesalamina) se usan para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que tienen síntomas leves a moderados. El mecanismo de acción no está establecido. El 5-ASA inhibe la producción de prostaglandinas proinflamatorias en el intestino por bloqueo de ciclooxigenasa, e inhibe el factor de transcripción NFκB que está involucrado en múltiples vías de citoquinas proinflamatorias. Este fármaco se administra por boca o por vía rectal. Aunque

se consideran medicamentos de acción tópica, aproximadamente 20 a 30% de la dosis oral de 5-ASA se absorbe y puede causar efectos secundarios. En 2 a 3% de los casos 5-ASA puede agravar los síntomas de inflamación colónica. En estos casos conviene suspender la medicación. Otros efectos adversos incluyen cefalea, estreñimiento, erupciones cutáneas, pancreatitis, daño renal y otros. De acuerdo con las características específicas de cada preparación, los 5-ASA orales se distribuyen ya sea en el intestino delgado y colon o solo en el colon (Cuadro 9-3). En niños, la dosis de 5-ASA es de 40 a 60 mg/kg/día, hasta un máximo de 4 g. Según la preparación específica, se administra como dosis única o en 2 a 3 dosis divididas por día. Preparaciones rectales están disponibles como supositorios (Canasa®) o enemas (Rowasa®) y se usan para tratar inflamación del recto o colon izquierdo, respectivamente. La mesalamina rectal se usa también para tratar síntomas de tenesmo y urgencia en pacientes con inflamación colónica más extensa. Múltiples estudios han demostrado que 5-ASA mantiene de manera eficaz la remisión en pacientes con colitis ulcerosa, pero no con enfermedad de Crohn. La dosis de mantenimiento es comúnmente 50 a 60% de la dosis de remisión.

Corticoides

Los corticoides orales o endovenosos se usan con frecuencia para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los corticoides se reservan para pacientes que tienen síntomas moderados a intensos. El corticoide oral más usado es prednisona, a una dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día (dosis máxima de 40 a 60 mg/día) por 4 a 6 semanas. La prednisona (y otros corticoides) requiere de una disminución progresiva de la dosis después de inducir remisión para disminuir el riesgo de crisis adrenal. Nuestra práctica clínica es bajar la dosis 5 mg/semana después de 4 semanas, por lo que se requiere de 8 a 12 semanas para discontinuar prednisona. De preferencia, prednisona debe tomarse como una dosis única por la mañana con el desayuno, para coincidir con el ritmo circadiano de cortisol endógeno. La prednisona es altamente efectiva para inducir remisión en EII, pero no es útil para mantener remisión. Estos fármacos tienen una multitud de efectos adversos, incluyendo cara de luna llena, acné, redistribución de grasa corporal hacia el tronco, estrias en la piel, cataratas, hipertensión, diabetes, osteonecrosis, osteoporosis, susceptibilidad a infecciones, irritabilidad, insomnio, etc. Por lo tanto, es preferible ofrecer a pacientes con enfermedad de Crohn nutrición enteral exclusiva como primera línea de tratamiento. Si el paciente y la familia declinan, prednisona oral es una opción razonable.

En pacientes hospitalizados con EII habitualmente se usan corticoides endovenosos como hidrocortisona o metilprednisolona. La dosis se calcula basada en equivalentes de prednisona. Por ejemplo, 40 mg de prednisona es equivalente a 32 mg de metilprednisolona y a 160 mg de hidrocortisona. Generalmente la dosis de corticoide endovenoso se divide cada 12 horas, pero también se puede dar en una dosis diaria por la mañana.

En pacientes hospitalizados con colitis ulcerosa grave tratados con corticoides endovenosos, el índice clínico llamado PUCAI (índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica, en inglés *pediatric ulcerative colitis activity index*)⁵³ puede ayudar a determinar la necesidad de tratamiento biológico o cirugía. El índice incluye características de las heces (frecuencia, cantidad de sangre), necesidad de defecación nocturna, nivel de actividad (Cuadro 9-4). El puntaje debe ser calculado diariamente. Si es que al tercer día de tratamiento hospitalario el puntaje es > 45, se debe comunicar al paciente y a la familia la posibilidad de que haya resistencia al tratamiento con corticoide. Si es que al

quinto día de hospitalización el PUCAI ≥ 65 , se debe instituir terapia biológica o cirugía. En pacientes que tienen PUCAI ≥ 35 y < 65 después de 5 días de tratamiento con corticoides, se puede continuar el tratamiento por 2 a 5 días más y aplicar el algoritmo descrito. Pacientes con PUCAI < 35 pueden ser dados de alta.

Inmunomoduladores

Aunque toda terapia antiinflamatoria modula de algún modo el sistema inmune, los fármacos que se consideran dentro de la clase de inmunomoduladores para el tratamiento de la EII son las tiopurinas y el metotrexato. Las tiopurinas que se usan para tratar la EII son azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP). La azatioprina es una prodroga que el organismo convierte a 6-MP. Las tiopurinas tienen un papel terapéutico establecido en el tratamiento de la EII y pueden usarse tanto para inducir como para mantener remisión. Sin embargo, las tiopurinas demoran de 3 a 6 meses (y a veces más tiempo) para alcanzar su efecto máximo, lo cual es indeseable cuando se quiere inducir una remisión rápida. Por ello, en la mayor parte de casos remisión se induce en pacientes con EII con prednisona (u otro corticoide), nutrición enteral o un agente biológico (como infliximab), seguido de una tiopurina para mantener la remisión. Markowitz *J et al.*⁵⁴ realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo de 55 niños con enfermedad de Crohn, donde 6-MP se comenzó a una dosis de 1.5 mg/kg/día dentro de las primeras 8 semanas de hecho el diagnóstico. La prednisona indujo remisión y la dosis se disminuyó paulatinamente después de obtener remisión. La 6-MP o placebo se continuaron por 18 meses. En el grupo que recibió 6-MP se observó una disminución en el tiempo inicial de exposición a prednisona. Además, sólo 9% de pacientes en 6-MP tuvo recurrencia de síntomas, comparado con 47% en el grupo placebo. La 6-MP y azatioprina son agentes efectivos para el tratamiento de enfermedad de Crohn perianal en niños.⁵⁵

Antes de comenzar terapia con azatioprina o 6-MP se recomienda medir la actividad de la enzima que metaboliza tiopurinas, llamada metil transferasa de tiopurinas (o TPMT, por sus siglas en inglés). En 90% de pacientes que tienen actividad normal de TPMT la dosis inicial de azatioprina es de 2 a 2.5 mg/kg/día, mientras que la dosis de 6-MP es de 1 a 1.5 mg/kg/día. En 4.5% de pacientes con actividad de TPMT intermedia, la dosis de tiopurina debe reducirse a la mitad. En pacientes con deficiencia de TPMT, está contraindicado prescribir tiopurinas, ya que inducen supresión intensa y prolongada de la médula ósea.

Los principales efectos adversos de las tiopurinas son supresión de médula ósea, toxicidad hepática y pancreatitis. Leucopenia puede ocurrir incluso en pacientes con TPMT normal. Por lo tanto, se recomienda obtener un hemograma cada dos semanas el primer mes después de empezar una tiopurina, seguido de hemogramas mensuales por dos meses, y si las cuentas de leucocitos son normales, realizar el hemograma cada dos a tres meses. La presencia de leucopenia se puede manejar disminuyendo la dosis de la tiopurina. Una sugerencia es disminuir la dosis a 75% si es que la cuenta de leucocitos está entre 3 a 4 mil/mm³, y a 50% si la cuenta leucocitaria es más baja. A veces hay que suspender el fármaco temporalmente si es que la cuenta de leucocitos es < 3 mil/mm³ para que la médula ósea se recupere. Al mismo tiempo que se obtiene un hemograma se debe pedir un perfil hepático para vigilar las aminotransferasas. La pancreatitis es una reacción idiosincrásica y si ocurre la tiopurina debe descontinuar permanentemente. Las tiopurinas pueden también aumentar el riesgo de in-

fecciones graves y de cáncer. El cáncer más común asociado a tiopurinas es el de piel. Por lo tanto, es prudente recomendar el uso de bloqueador solar a pacientes que toman tiopurinas. En adultos con EII se estima que el riesgo relativo de linfoma es cuatro a seis veces mayor en pacientes que toman una tiopurina que en la población general. Sin embargo, el riesgo absoluto es muy bajo (4/100 000). El riesgo en niños aún no se conoce. Es importante mencionar que se han reportado 16 casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con EII tratados con tiopurinas solamente.

Metotrexato (MTX)

El MTX es un potente antagonista de la reductasa de dihidro ácido fólico que se usa en el tratamiento de cáncer y de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. El primer reporte del uso de MTX en EII fue en 1989,⁵⁶ en el que se estudiaron 21 pacientes (14 con enfermedad de Crohn y 7 con colitis ulcerosa) tratados adicionalmente con metronidazol, sulfasalzina y prednisona. Este estudio demostró reducción en síntomas y mejoramiento histológico en un grupo de estos pacientes. Esta experiencia preliminar fue seguida de otros estudios que sugieren que MTX es efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn en niños y adultos.⁵⁷⁻⁵⁹ El papel de MTX en el tratamiento de colitis ulcerosa es incierto debido a la falta de estudios.⁶⁰ En nuestro hospital el MTX se utiliza para el mantenimiento de remisión inducida por corticoides o alimentación enteral en varones con enfermedad de Crohn. En niñas la indicación se limita a pacientes que no responden a una tiopurina o un agente biológico. El cálculo de la dosis se basa en el peso del paciente según el siguiente cuadro:

Peso (kg)	Dosis inicial de MTX subcutánea
20 a 29	10 mg
30 a 39	15 mg
40 a 49	20 mg
≥ 50	25 mg

Después de seis meses de remisión sostenida, se disminuye la dosis paulatinamente 2.5 mg/semana hasta una dosis final de mantenimiento de 5 a 7.5 mg por semana, según el peso del paciente. Si el paciente continúa en remisión por 4 a 6 meses, se valora el cambio a la vía oral. A pesar de que hay informes que sugieren que la biodisponibilidad de MTX oral es comparable a la vía parenteral,⁶¹ el consenso en la literatura es que la vía inyectable es más efectiva que la oral en pacientes con EII. Por este motivo, a veces existe la necesidad de cambiar de vía oral a subcutánea si el paciente está perdiendo respuesta al MTX. El MTX por lo general es bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes son náusea, dolor abdominal, vómitos, coriza, cefalea, dolor articular y fatiga. Los efectos colaterales pueden disminuir con la administración de ácido fólico (1 a 5 mg de ácido fólico cada semana el día que recibe el MTX). El MTX puede suprimir la médula ósea, causar elevación de aminotransferasas y daño renal, por lo que se debe monitorizar el hemograma, aminotransferasas, creatinina y urea periódicamente. Las mujeres en edad reproductiva no deben tomar MTX, a

menos que sea la única alternativa de tratamiento para su enfermedad. El uso simultáneo de MTX en dosis alta y antiinflamatorios no esteroides puede causar supresión intensa de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal grave, por lo que se recomienda que estos fármacos no se usen al mismo tiempo. El MTX puede causar neumonitis intersticial que puede ser grave y no es siempre reversible después de discontinuar la medicación. Los pacientes que desarrollan tos no productiva durante tratamiento con MTX deben ser evaluados para determinar si es que tienen toxicidad pulmonar. Este fármaco también puede inducir reacciones cutáneas intensas en cualquier momento del tratamiento y está asociado a riesgo de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y a un riesgo mayor de neoplasias como linfoma. Se administra en forma intramuscular una vez por semana.

Biológicos

El advenimiento de anticuerpos monoclonales dirigidos a blancos inflamatorios específicos en el intestino ha revolucionado el tratamiento de la EII. El fármaco prototípico es *infliximab* (Remicade®), el cual se comenzó a estudiar para el tratamiento de la enfermedad de Crohn a comienzo de la década de 1990, con el nombre cA2.⁶² Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, que tiene componentes de inmunoglobulina humana y de ratón. Su blanco molecular es el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) soluble y el unido a la membrana celular. Infliximab neutraliza al FNT- α soluble, pero su principal modo de acción es inducir apoptosis en células inmunológicas que expresan FNT- α en la membrana celular. Se administra en forma endovenosa sobre un periodo de 2 horas. El uso de infliximab ha evolucionado a través del tiempo. En sus inicios, infliximab se usó esporádicamente como un fármaco de rescate, cuando otros tratamientos médicos no eran eficaces para tratar los síntomas moderados a intensos de la enfermedad de Crohn. En el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Targan *et al.*⁶³ demostraron que una dosis única de infliximab de 5 mg/kg redujo significativamente los síntomas de enfermedad de Crohn moderada a grave en 81% de pacientes adultos, comparado con 17% en el grupo placebo después de 4 semanas de la infusión. En pacientes con enfermedad de Crohn con fístulas enterocutáneas con un mínimo de 3 meses de duración, Present *et al.*⁶⁴ demostraron que una dosis única de infliximab redujo significativamente la proporción de pacientes con fístulas con drenaje activo después de 3 meses de la infusión. Basados en estos datos, en 1998, la agencia para la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration* o FDA, en inglés) aprobó infliximab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a grave, para el tratamiento de enfermedad de Crohn refractaria a otros tratamientos y para el tratamiento de fístulas enterocutáneas. El infliximab se comenzó a usar rutinariamente para tratar adultos y niños con enfermedad de Crohn en la década de 1990. En 2004 Rutgeerts *et al.*⁶⁵ compararon la efectividad de infliximab dado en forma episódica o regular (inducción con tres dosis, 0, 2, y 6 semanas, seguido de infusiones cada 8 semanas) en adultos con enfermedad de Crohn moderada a grave. Informaron que un programa de infusiones regulares fue más eficaz que infusiones dadas a demanda en términos de control de síntomas y mejoramiento en la calidad de vida. Este estudio se conoce como ACCENT I. Usando un esquema de infusiones similar, Lichtenstein *et al.*⁶⁶ observaron que infliximab dado en forma regular disminuyó hospitalizaciones, cirugías y procedimientos comparados con placebo. Este estudio se conoce como ACCENT II. El uso de infliximab cambió basado en estos estudios, de infusiones a demanda a un programa regular

de infusiones. El esquema que se usa actualmente es el mismo que se usó en ACCENT I y II, un curso inicial de inducción con infusiones de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de infusiones regulares cada 8 semanas. El esquema es igual en adultos y en niños. Como las ampollas de infliximab son de 100 mg cada una, se recomienda redondear la dosis al 100 más cercano (por ejemplo, en un paciente de 30 kg, la dosis se debe ajustar de 150 mg a 200 mg por infusión).

En 2007, Hyams *et al.*⁶⁷ publicaron un estudio de infliximab en niños (llamado REACH, no controlado con placebo), en el que se demostró que pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn moderada a grave que tomaban una tiopurina, responden a infliximab. En este estudio se administró el curso de inducción de infliximab de 3 dosis (cada una de 5 mg/kg, 0, 2 y 6 semanas), seguido de infusiones cada 8 semanas. De 112 pacientes, 88.4% mostró respuesta a las 10 semanas de comenzado infliximab, mientras que 58.9% entraron en remisión. La respuesta a infliximab fue sostenida hasta el fin del estudio (52 semanas).

Los estudios iniciales en pacientes con enfermedad de Crohn fueron seguidos por estudios en pacientes con colitis ulcerosa, conocidos como ACT 1 y ACT 2, ambos dobleciego controlados con placebo. Rutgeerts P *et al.*⁶⁸ reportaron que en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave que no respondían a tratamiento con otros medicamentos, se administró infliximab a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de infusiones de mantenimiento cada 8 semanas. En ACT 1, los pacientes continuaron tratamiento por 46 semanas y se siguieron por 52 semanas. En ACT 1, 69% de pacientes que recibieron 5 mg/kg y 61% que recibieron 10 mg/kg respondieron al tratamiento con reducción de sangrado rectal y disminución de la inflamación histológica, comparado con 37% que recibieron placebo. La respuesta a infliximab fue sostenida hasta las 52 semanas en pacientes que recibieron 5 o 10 mg/kg comparado con placebo (44 a 45 vs. 20%). En ACT 2, informado en el mismo artículo, los pacientes recibieron un esquema de tratamiento idéntico, pero fueron tratados por 22 semanas y seguidos hasta 30 semanas. De los pacientes que recibieron 5 mg/kg, 64% respondió con reducción de síntomas a las 8 semanas de tratamiento, mientras que 69% de pacientes que recibieron 10 mg/kg, mejoraron. Posteriormente, en un análisis de ACT 1 y 2 se demostró que pacientes que recibieron infliximab tenían tasas de colectomía más bajas que en pacientes que recibieron placebo después de 52 semanas de observación.⁶⁹ Basado en estos datos principalmente, infliximab está aprobado en los Estados Unidos para inducir y mantener remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave que no han respondido a terapia convencional.

Desde estos estudios pioneros se ha acumulado una vasta experiencia clínica con el uso de infliximab, incluyendo el reconocimiento de efectos adversos en adultos y niños que no fueron evidentes en los estudios iniciales. Dado que infliximab puede precipitar reactivación de tuberculosis (incluyendo reportes de casos fatales), es indispensable descartar exposición a tuberculosis antes de comenzar las infusiones. Se recomienda un PPD y una radiografía de tórax antes de comenzar el tratamiento. La exposición a tuberculosis requiere de tratamiento antituberculoso antes de comenzar infliximab. En países en desarrollo, es razonable investigar la presencia y tratar parásitos intestinales invasivos, como *Strongyloides* antes de empezar infliximab. La presencia de infección activa (bacteriana, viral, incluyendo hepatitis B y SIDA, o infestación con parásitos potencialmente invasivos) contraindica la administración de infliximab. Los pacientes deben ser informados de otros riesgos, como infecciones serias, cáncer, disfunción hepática, erupciones cutáneas (incluyendo psoriasis), depresión de médula ósea, trastornos neurológicos, síndrome tipo lupus e insuficiencia cardíaca. La administración de infliximab puede

asociarse a reacciones inmediatas como taquicardia, dificultad para respirar, vasodilatación cutánea e hipotensión. En la mayor parte de casos los síntomas no son debidos a una reacción anafiláctica. La infusión debe detenerse de inmediato, seguido de medidas de soporte como oxígeno, líquidos endovenosos, antihistamínicos y raramente epinefrina. En la mayor parte de casos la infusión de infliximab se puede reiniciar a un goteo más lento sin recurrencia de los síntomas. Para detalles de cómo prescribir infliximab, se refiere al lector a http://www.remicade.com/remicade/assets/HCP_PPI.pdf

Las inmunizaciones con virus vivos atenuados están contraindicadas durante la administración de infliximab y otras terapias biológicas o inmunomoduladores.

Mención aparte merece el riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, siglas en inglés). Este es un linfoma no Hodgkin que ocurre muy raramente en individuos previamente sanos, pero es más común (aunque siempre muy raro) en pacientes inmunosuprimidos. Existen alrededor de 200 casos reportados en la literatura. El HSTCL es fatal virtualmente en todos los casos. Casos de HSTCL se comenzaron a reportar en 2005⁷⁰ con afectación principalmente de varones jóvenes con enfermedad de Crohn expuestos a la combinación de tiopurinas, con o sin infliximab. Una publicación reciente presentó un resumen de 36 casos de HSTCL en pacientes con EII. La mayor parte de casos (75%) ocurrió en pacientes con enfermedad de Crohn. De ellos, 30 recibieron tratamiento con infliximab y una tiopurina y 16 solo con tiopurina, sin infliximab.⁷¹ Cabe resaltar que HSTCL no se ha reportado en pacientes con EII que han recibido infliximab sin exposición previa a tiopurinas. La ocurrencia de HSCTL en pacientes pediátricos ocasionó un cambio en el tratamiento de niños con enfermedad de Crohn (particularmente en varones). La mayor parte de centros especializados usa actualmente infliximab como fármaco único, sin tiopurinas, a pesar de datos recientes en pacientes adultos que sugieren que el uso de combinado de azatioprina (una tiopurina) e infliximab es más efectivo que usar azatioprina o infliximab como fármacos únicos (en un estudio llamado SONIC).⁷² Anecdóticamente, el uso de metotrexato como alternativa a tiopurinas ha aumentado en niños con enfermedad de Crohn que necesitan un inmunomodulador en respuesta a la ocurrencia de HSCTL.

Algunos pacientes pueden perder respuesta infliximab con el tiempo. Esto se puede deber a varias razones, incluyendo la producción de anticuerpos contra infliximab, catabolismo más acelerado de infliximab, escape mecánico de la inflamación (es decir, el mecanismo principal de la inflamación deja de ser el FNT- α), la progresión de inflamación a fibrosis y estenosis intestinal y la aparición de síntomas de colon irritable. Ciertos laboratorios comerciales (como Prometheus®) pueden medir la concentración de infliximab antes de administrar la siguiente infusión, así como la presencia de anticuerpos contra infliximab. Si las concentraciones séricas de infliximab son bajas, se puede aumentar la dosis de 5 a 10 mg/kg para mantener la respuesta clínica, o acortar el intervalo entre infusiones de 8 a 4 - 6 semanas. La decisión de aumentar la dosis o de acortar el intervalo entre infusiones también puede hacerse basada en criterios clínicos. Si la respuesta clínica a infliximab desaparece, se puede considerar el uso de anticuerpos monoclonales “humanizados” como el adalimumab o certolizumab.

Adalimumab (Humira®)

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el FNT- α . El mecanismo de acción es similar al infliximab. Adalimumab también disminuye la expresión de moléculas de adhesión vascular, que favorecen el tránsito de leucocitos activados del torrente san-

guíneo al intestino inflamado. La diferencia con infliximab es que adalimumab no contiene componentes de proteína de ratón, por lo que se le conoce como un anticuerpo “humanizado”. Similarmente a infliximab, es importante descartar exposición a tuberculosis, presencia de parásitos invasivos o infecciones activas antes de comenzar adalimumab. Adalimumab se administra en forma subcutánea. La FDA de los Estados Unidos aprobó adalimumab para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a grave en febrero de 2007, basado en los datos del estudio CHARM.⁷³ En adultos, el esquema de tratamiento consiste en inducción con 160 mg de adalimumab el día 0 (4 inyecciones en sitios distintos, cada una de 40 mg en un solo día, o dos inyecciones de 40 mg cada una por dos días consecutivos), seguido de una inyección de 80 mg dos semanas más tarde, seguido de una inyección de 40 mg cada dos semanas. En pacientes pediátricos entre 15 a 30 kg de peso, la dosis de inducción y mantenimiento es la mitad (80 mg/40 mg/20 mg, respectivamente). La administración de adalimumab se puede acortar a semanalmente si es que hay pérdida de respuesta, o se puede considerar el uso de otros bloqueadores de FNT- α natalizumab.

El adalimumab puede causar dolor y hematoma en el sitio de inyección. Similarmente a infliximab, adalimumab se ha asociado con infecciones, cáncer (incluyendo HSTCL en cuatro pacientes expuestos previamente a infliximab), y otras complicaciones serias. Los riesgos, beneficios y alternativas a adalimumab deben ser discutidos con los pacientes antes de comenzar la medicación. Para mayor información sobre cómo prescribir adalimumab, por favor consulte http://www.rxabbott.com/pdf/humira_SPA.pdf

Certolizumab (Cimzia®)

Es una molécula constituida por la porción variable Fab' de inmunoglobulina unida a polietilenglicol, dirigida a FNT- α . Certolizumab está indicado para el tratamiento de enfermedad de Crohn moderada a grave refractaria a otras medicaciones. Antes de empezar certolizumab hay que hacer tamizaje de tuberculosis, parásitos invasivos e infecciones activas. Se administra en forma subcutánea. Cada inyección contiene 200 mg de certolizumab. La inducción consiste en 400 mg (2 inyecciones) puestas en sitios diferentes el día 0, seguido de 400 mg a las dos y cuatro semanas, y luego mantenimiento con 400 mg cada cuatro semanas. El perfil de efectos adversos es similar a infliximab y adalimumab. Los riesgos, beneficios y alternativas a certolizumab deben ser discutidos con los pacientes antes de comenzar la medicación. Para encontrar detalles sobre cómo prescribir certolizumab se puede consultar la siguiente dirección electrónica: http://www.cimzia.com/pdf/Prescribing_Information.pdf.

Natalizumab (Tysabri®)

El tráfico de leucocitos desde la sangre hacia la lámina propia del intestino depende del reconocimiento de receptores vasculares como MadCam1 por integrinas $\alpha 4 \beta 7$ presentes en la membrana celular. Natalizumab bloquea el componente $\alpha 4$ de la integrina, por lo que inhibe el ingreso de leucocitos hacia zonas inflamadas del intestino. El primer uso de natalizumab en enfermedad de Crohn se reportó en el 2001 usando una dosis de 3 mg/kg.⁷⁴ El segundo estudio fue publicado en 2003, con 248 pacientes que recibieron dos infusiones de 3 o 6 mg/kg separadas por 4 semanas, comparado con placebo. Los pacientes que recibieron dos dosis de natalizumab respondieron mejor que pacientes que recibieron

una sola infusión o solo placebo.⁷⁵ Un estudio posterior, donde se usaron 300 mg de natalizumab vs. placebo en 905 pacientes en un esquema de inducción de 0, 4 y 8 semanas, mostró tasas de respuesta clínica similares entre natalizumab y placebo (56 vs. 49%, respectivamente). Pacientes que respondieron a inducción con natalizumab fueron aleatorizados a 300 mg de natalizumab vs. placebo semanalmente. Los pacientes que recibieron natalizumab tuvieron frecuencia más alta de respuesta (61 vs. 28%) y remisión (44 vs. 26%) que pacientes que recibieron placebo después de 56 semanas. Un paciente que recibió natalizumab murió como consecuencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva secundaria a virus Creutzfeldt-Jakob.⁷⁶ Esta complicación fatal también se informó en pacientes que recibieron natalizumab para el tratamiento de esclerosis múltiple. La compañía fabricante de natalizumab (Biogen) retiró natalizumab voluntariamente del mercado, pero el fármaco regresó al mercado en el año 2006 con una distribución restringida debido a su alta eficacia en pacientes con esclerosis múltiple. El uso de natalizumab solo es permitido en el contexto del programa TOUCH®. Para información completa sobre cómo prescribir natalizumab, por favor consulte www.tysabri.com.

Antibióticos

Dada la importancia de la flora bacteriana en la patogénesis de la EII, no es sorprendente que ciertos antibióticos tengan efecto terapéutico. Es posible que el efecto antiinflamatorio sea secundario a cambios en la microbiota intestinal. El metronidazol es el antibiótico prototípico para tratar enfermedad de Crohn leve a moderada que afecta principalmente el colon. Se ha reportado que la eficacia de metronidazol es ligeramente superior a la de sulfasalazina en este contexto clínico.⁷⁷ Se usa también en el tratamiento de enfermedad de Crohn perianal,⁷⁸ en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de complicaciones infecciosas intrabdominales y para tratar la inflamación del reservorio fecal creado quirúrgicamente después de colectomía ("pouchitis"). El metronidazol también se emplea para tratar infección con *C. difficile*. Sus efectos colaterales incluyen sabor metálico, neuropatía periférica sensorial, vómito con el uso simultáneo de alcohol y náusea. La ciprofloxacina se usa en forma similar a metronidazol en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal⁷⁸ y para "pouchitis". Rifaximina es un antibiótico oral con pobre absorción sistémica que se ha empezado a usar en pacientes con enfermedad de Crohn y "pouchitis". Aún no está claro si rifaximina es superior a placebo para estos fines, pero existe un estudio clínico activo que está examinando su eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave.

Inhibidores de calcineurina

La ciclosporina y el tacrolimus se usan en el tratamiento de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa grave refractaria a tratamiento con corticoides endovenosos.⁷⁹ En pacientes con colitis ulcerosa, los inhibidores de calcineurina pueden evitar la necesidad de colectomía a corto plazo. Se debe transicionar a una tiopurina o metotrexato después de unos meses, ya que ciclosporina y tacrolimus tienen un perfil de efectos adversos más serio que terapias de mantenimiento más convencionales.⁸⁰ En niños con colitis ulcerosa refractaria a corticoides endovenosos, tacrolimus se comienza a 0.1 mg/kg dos veces al día, y la dosis se ajusta para alcanzar niveles en sangre de 10 a 15 ng/mL durante la fase de inducción. Una vez alcanzada la remisión, la dosis se reduce para obtener niveles de 5 a 10 ng/mL. Para ciclosporina, la dosis inicial es de 4 mg/kg/día

como infusión continua, asumiendo función renal normal. Se pueden continuar corticoides endovenosos, pero debe suspenderse el uso de tiopurinas o metotrexato para evitar inmunosupresión más profunda. Se debe medir la concentración sanguínea de ciclosporina cada 48 horas, con el objeto de llegar a un nivel de 300 a 400 ng/mL. En pacientes que responden, la mejoría se nota en los primeros siete días de comenzada la ciclosporina. Pacientes que no exhiben mejoría después de 10 días de infusión continua necesitan colectomía. Si el paciente responde a ciclosporina endovenosa por siete días, se cambia a vía oral. La dosis es el doble de la dosis endovenosa y se divide en dos dosis diarias. El nivel de ciclosporina debe mantenerse entre 150 a 300 ng/mL de sangre durante la fase de mantenimiento. Para más detalles importantes de cómo manejar ciclosporina en estos pacientes, refiero al lector a la referencia 82.

Otras opciones de terapia: talidomida y su análogo lenalidomide

Tienen un papel restringido en la inducción de remisión y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn. Estos fármacos son inhibidores del FNT- α que se usan en pacientes que no han respondido a ninguna otra terapia. En los Estados Unidos el uso de talidomida y lenalidomida está altamente regulado.^{83,84}

A pesar de que la patogénesis de la EII involucra la flora intestinal, los *probióticos* administrados por vía oral no han demostrado una eficacia consistente. De los probióticos que se han estudiado, la preparación VSL#3 ha demostrado eficacia en la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con inflamación del reservorio fecal quirúrgico poscolectomía (“pouchitis”) y en colitis ulcerosa leve a moderada, generalmente como terapia adyuvante.⁸⁵⁻⁹⁰ Estudios preliminares han mostrado que huevos del parásito porcino *Trichuris suis* podrían ser efectivos en el tratamiento de pacientes con EII.^{91,92} Estos estudios requieren de validación con estudios controlados con placebo en poblaciones más grandes.

Recientemente se publicó un estudio sobre tratamiento de enfermedad de Crohn en niños con *hormona de crecimiento* (HC). En este estudio se aleatorizaron 20 pacientes (7 a 18 años de edad) a recibir corticoides con o sin HC (0.075 mg/kg/día) por 12 semanas. Los pacientes que respondieron a HC continuaron tratamiento por 52 semanas: el tratamiento con HC indujo remisión con más frecuencia que en pacientes que recibieron solo corticoides (61 vs. 20%, respectivamente).⁹³

Sargramostim (o factor de estimulador de colonias de granulocitos y monocitos, GM-CSF por sus siglas en inglés) estimula células de la inmunidad innata en el intestino. El GM-CSF ha mostrado eficacia preliminar en pacientes con enfermedad de Crohn.⁹⁴⁻⁹⁶ Pacientes con enfermedad de Crohn producen anticuerpos contra GM-CSF, lo cual está asociado a enfermedad estenosante y penetrante en el íleon distal.⁹⁷⁻¹⁰¹ Es posible que pacientes con anticuerpos contra GM-CSF se beneficien particularmente de administración de GM-CSF, pero esto aún no se ha estudiado.

Nuevos tratamientos para la EII y nuevos usos de medicaciones establecidas emergen continuamente. Refiero al lector a www.clinicaltrials.gov, que es una fuente de nuevos estudios clínicos que se actualiza de manera permanente.

Cirugía

La cirugía tiene un lugar establecido en el tratamiento de complicaciones de la EII y de enfermedad refractaria a tratamiento médico. Es esencial establecer una colaboración

profesional entre clínicos y cirujanos que tienen interés en el tratamiento de la EII. Complicaciones de la enfermedad de Crohn como abscesos perirrectales o intrabdominales, sangrado incontrolable u obstrucción intestinal son indicaciones quirúrgicas. Asimismo, la enfermedad de Crohn localizada asociada a retardo de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes que no responden a tratamiento médico es una indicación de cirugía aceptada en pacientes pediátricos. En Pediatría la displasia colónica premaligna es rara y por lo tanto no es una indicación común para cirugía en comparación con pacientes adultos. Las lesiones cutáneas perianales **no** se deben extirpar, ya que esto ocasiona enfermedad perianal más intensa. Pacientes con colitis ulcerosa grave que no responden a tratamiento médico requieren de colectomía subtotal (con preservación del manguito neuromuscular rectal). Estos pacientes requieren de una ileostomía temporal, seguida de la construcción de un reservorio ileal fecal en forma de J ("J-pouch"), y anastomosis ileo-anal subsecuente. Pacientes con este reservorio pasan de cuatro a seis deposiciones al día. La frecuencia defecatoria se puede disminuir con loperamida. Estos pacientes pueden desarrollar inflamación del reservorio fecal ("pouchitis") que se puede tratar con antibióticos y probióticos.

Puntos relevantes

- La enfermedad intestinal inflamatoria abarca dos entidades relacionadas aunque distintas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; la primera puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, aunque con más frecuencia se localiza en el íleon distal y en el colon y la segunda solamente afecta al intestino grueso.
- El común denominador de las entidades que conforman la EII es inflamación crónica inespecífica del tubo digestivo.
- La EC puede afectar a todo el tracto gastrointestinal y la CU se circunscribe al colon.
- La hipótesis etiológica vigente es que la lesión al tracto gastrointestinal es mediada inmunológicamente como consecuencia de la interacción de factores genéticos predisponentes con factores desencadenantes de origen endógeno y/o ambiental.
- El diagnóstico de EII se establece en pacientes con un cuadro clínico compatible y la identificación de inflamación del segmento del tracto digestivo afectado por medio de endoscopia y biopsias.
- Los pacientes con EII pueden presentar desnutrición proteínica-energética, retraso en el crecimiento, anemia, hipoalbuminemia, desmineralización ósea y deficiencias específicas de otros micronutrientes.
- El tratamiento de la EII está basado en la respuesta inmune intestinal exagerada a través de intervención nutricional (alimentación enteral con dietas poliméricas o elementales en EC) o fármacos que modifican la respuesta inmune.
- La intervención de mayor eficacia para mejorar el estado nutricional es el control de la inflamación.

REFERENCIAS

1. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:221-224.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46:20-25.

3. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, Rampton DS, Phil D. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1749-1755.
4. Klement E, Lysy J, Hoshen M, Avitan M, Goldin E, Israeli E. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1775-1782.
5. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1987;316:707-710.
6. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004722.
7. Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, *et al*. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1107-1114.
8. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*. 2009;338:b716.
9. Beaugier L, Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:356-357.
10. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:286-289.
11. Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;17:346-361.
12. Kaser A, Martinez-Naves E, Blumberg RS. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:318-326.
13. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, *et al*. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet*. 2002;70:845-857.
14. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. 2000;68:7010-7017.
15. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, *et al*. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2002;122:1987-2000.
16. Ting JP, Willingham SB, Bergstralh DT. NLRs at the intersection of cell death and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:372-379.
17. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut*. 2009;58:859-868.
18. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-1167.
19. Fuss IJ, Strober W. The role of IL-13 and NK T cells in experimental and human ulcerative colitis. *Mucosal Immunol*. 2008;1 Suppl 1:S31-33.
20. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, *et al*. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med*. 2009;206:1883-1897.
21. Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, *et al*. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009;58:1481-1489.
22. Manicassamy S, Reizis B, Ravindran R, Nakaya H, Salazar-Gonzalez RM, Wang YC, *et al*. Activation of beta-catenin in dendritic cells regulates immunity versus tolerance in the intestine. *Science*. 2010;329:849-853.
23. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, *et al*. The Natural History of Corticosteroid Therapy for Ulcerative Colitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1118-1123.
24. Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr*. 1996;129:81-88.

25. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, *et al.* Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* 2007;151:523-527.
26. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, *et al.* Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:168-174.
27. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:424-430.
28. Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, Balençon-Morival M, *et al.* Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33:109-114.
29. De Vos M. Joint involvement in inflammatory bowel disease: managing inflammation outside the digestive system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:81-89.
30. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, *et al.* Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:42-50.
31. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008;43:1115-1121.
32. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, *et al.* Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1265-1273.
33. Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:452-455.
34. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, *et al.* Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:140-145.
35. Hofley P, Roarty J, McGinnity G, Griffiths AM, Marcon M, Kraft S, *et al.* Asymptomatic uveitis in children with chronic inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:397-400.
36. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:239-245.
37. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:677-683.
38. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272-2280.
39. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139:779-787.
40. Benor S, Russell GH, Silver M, Israel EJ, Yuan Q, Winter HS. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics.* 2010;125:1230-1236.
41. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, *et al.* Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:360-367.
42. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, 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 North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-674.
43. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Colitis Foundation of America. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatolo-

- gy, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:653-674.
44. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory Bowel Disease in CGD Reproduces the Clinicopathological Features of Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:117-24.
 45. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, *et al.* Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor. *N Engl J Med.* 2009;361:2033-2045.
 46. Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, Verdier J, Neven B, Patey N, *et al.* Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology.* 2010;139:770-778.
 47. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;17:251-259.
 48. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology.* 2009;136:1952-1965.
 49. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:293-307.
 50. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut.* 1996;38:543-548.
 51. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-869.
 52. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249-266.
 53. 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;133:423-432.
 54. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119:895-902.
 55. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, Piccoli DA, Verma R, Maller ES, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:294-298.
 56. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:353-356.
 57. Turner D, Grossman AB, Rosh J, *et al.* Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2804-2812.
 58. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006884.
 59. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, Broide E, Levine A, Fradkin A, *et al.* Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:526-530.
 60. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007560.
 61. Stephens MC, Baldassano RN, York A, Widemann B, Pitney AC, Jayaprakash N, *et al.* The bioavailability of oral methotrexate in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:445-449.
 62. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, *et al.* Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995;109:129-135.

63. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:1029-1035.
64. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-1405.
65. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:402-413.
66. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:862-869.
67. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, *et al.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132:863-873.
68. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-2476.
69. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-1260.
70. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:220-222.
71. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, *et al.* A Systematic Review of Factors that Contribute to Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;9:36-41.
72. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-1395.
73. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
74. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2001;121:268-274.
75. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:24-32.
76. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, *et al.* Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1912-1925.
77. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, *et al.* A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology.* 1982;83:550-562.
78. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, *et al.* Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:17-24.
79. Pham CQ, Efros CB, Berardi RR, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ, *et al.* Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother.* 2006;40:96-101.
80. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000297.
81. Watson S, Pensabene L, Mitchell P, Bousvaros A. Outcomes and adverse events in children and young adults undergoing tacrolimus therapy for steroid-refractory colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;17:1241-1246.

82. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* .1997;92:1424-1428.
83. Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007351.
84. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007350.
85. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, *et al*. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-1209.
86. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, *et al*. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1539-1546.
87. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437-443.
88. Sood A, Midha V, Makharia GK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1202-9, 1209.e1.
89. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001176.
90. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, *et al*. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2218-2227.
91. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF,Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2034-2041.
92. Summers RW, Elliott DE, Urban JF,Jr, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:825-832.
93. Denson LA, Kim MO, Bezold R, Carey R, Osuntokun B, Nylund C, *et al*. A Randomized Controlled Trial of Growth Hormone in Active Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:130-139.
94. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ, Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2193-2201.
95. Valentine JF, Fedorak RN, Feagan B, , Fredlund P, Schmitt R, Ni P, Humphries TJ. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut*. 2009;58:1354-1362.
96. Kelsen JR, Rosh J, Heyman M, Smathers S, McGowan KL, Zaoutis T, *et al*. Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1203-1208.
97. Han X, Uchida K, Jurickova I. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1261-71, e1-3.
98. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573-621.
99. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, *et al*. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:1069-1077.
100. Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, *et al*. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;131:366-378.
101. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, *et al*. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007;56:1394-403.

Preguntas, respuestas y comentarios

Participante no identificado:

Francisco, ¿hay algo nuevo en lo que respecta a tratar el problema de osteopenia en estos niños o de prevención desde el punto de vista nutricional o algo en tu línea de investigación?

Dr. Francisco Sylvester:

La pregunta es sobre osteopenia en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, la pérdida de masa ósea es un problema prevalente en estos niños. ocurre en aproximadamente 40 a 50% de pacientes al momento del diagnóstico y déficit graves ocurren en más o menos 10 a 15% de pacientes. Esto es medido por densitometría ósea, realmente los datos que tenemos actualmente sobre factores de riesgo indican que inflamación grave medida, por ejemplo, por nivel de interleucina 6, desnutrición y pérdida de masa muscular, son los factores más importantes que son pronósticos de la gravedad de pérdida ósea. Entonces lo que tiene más sentido realmente es atacar la inflamación en forma bastante agresiva en pacientes que tienen déficit importantes de hueso y tratar de evitar esteroides, aumentar la actividad física, sobre todo vigorosa que involucra soportar el peso de uno, entonces, por ejemplo, saltar, correr, jugar fútbol, volibol, basquetbol, pero no nadar o montar bicicleta y digamos estar seguros que tienen calcio y vitamina D en forma adecuada. Existen terapias que pueden ser usadas para mejorar la densidad ósea, son los bifosfonatos. Los bifosfonatos son dirigidos a disminuir o atenuar la actividad de los osteoclastos que son las células que disuelven el hueso. Sin embargo, se ha demostrado que en niños en los osteoclastos la actividad está disminuida al momento del diagnóstico y los déficit óseos son por falta de formación ósea, entonces, lo que realmente tiene más sentido en forma patofisiológica es disminuir la inflamación, mejorar la nutrición y aumentar la actividad física que soporte el peso.

Dra. Flora Zárate (México):

Mi pregunta es acerca de la experiencia que ustedes tienen en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis, o sea, las dos cosas al mismo tiempo.

Dr. Francisco Sylvester:

Hemos tenido pacientes con vasculitis que la presentan cuando la enfermedad inflamatoria intestinal está activa; entonces, tratando la enfermedad inflamatoria intestinal la vasculitis mejora. Hemos tenido probablemente dos o tres casos, no es una cosa común, pero está asociada a actividad de la inflamación y por lo tanto, un tratamiento de antiinflamatorio efectivo va a mejorar la vasculitis.

Dr. Gerardo Zaragoza (México):

Nosotros en nuestra experiencia en el Hospital 20 de Noviembre, lo que hemos visto es que con el tratamiento convencional muchas veces no logramos tener cicatrización de la mucosa, tenemos al paciente clínicamente asintomático, pero desgraciadamente hace uno las endoscopias y en ellas no se ve nada bien. De hecho hasta pareciera que no les estamos haciendo nada, a diferencia de lo que está ocurriendo con los biológicos. Tuve la oportunidad de tratar a un paciente con enfermedad de Crohn con afección del antro gástrico que me estaba ocasionando una estenosis muy seria y en donde lo único que podía pasar era la pinza de la toma de biopsia del endoscopio. Le hago inducción a la remisión y después de tres dosis de infliximab, ya permite que pase el endoscopio al duodeno y la mucosa francamente recuperó mucho, entonces, ¿qué experiencia tienen ustedes?, ¿realmente va a ser más aconsejable iniciar la terapia con *top down* o seguimos manejando las terapias con esteroides? y la otra pregunta es si ustedes tienen experiencia con pacientes que se hayan embarazado, porque a mí ya me tocó la desgracia de que una niña se me embarazó y honestamente cuando se embarazó suspendimos tratamiento, ella lo tenía con tratamiento convencional, lo suspendimos, la mantuvimos en reposo, tuvo una recaída y nos vimos en la necesidad de iniciar mesalamina, no iniciamos esteroides pero estuvimos a nada de hacer un biológico, ¿qué experiencia tienen ustedes con las adolescentes que están teniendo embarazos?

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, déjeme contestarle su segunda pregunta primero. Uno de los criterios que tenemos de transición aguda en Gastroenterología de adultos es embarazo. Nosotros no tenemos experiencia realmente, pero puedo citar lo que está en la literatura y es que la mejor madre es una madre sana. Entonces, realmente existen drogas que no debemos usar en mujeres embarazadas, el metotrexato es el ejemplo básico, infliximab cruza la placenta y hay concentraciones medibles en las criaturas que nacen; esto ha pasado accidentalmente, que las madres han recibido infliximab durante el embarazo, pero la criatura no tuvo ningún efecto secundario aparente. Mi recomendación realmente sería tratar a la mamá en forma efectiva, estando consciente de la droga que no hay que usar durante el embarazo, pero ser francamente agresivo, digamos, esteroides y tiopurinas, se pueden usar durante el embarazo.

En lo que respecta a la primera pregunta sobre la cicatrización de la mucosa; ese es un debate que existe actualmente y realmente nadie sabe si debemos usar como punto clínico primario de respuesta la cicatrización de la mucosa o simplemente los síntomas. Como usted indicó, los biológicos tienen más oportunidad de mejorar la apariencia de la mucosa que otras terapias, entonces, en este momento existe un debate que no se ha resuelto. Desde el pun-

to de vista clínico nosotros usamos el crecimiento y el desarrollo a través de la pubertad como los indicadores primarios del éxito de terapia. En pacientes en los cuales eso no ocurre hacemos una endoscopia y vemos si podemos mejorar la respuesta de otra forma, pero seguimos basándonos en síntomas. Su experiencia con la estenosis es interesante porque sugiere que es una estenosis fundamentalmente inflamatoria y eso es lo bueno de tener pacientes pediátricos; en pacientes adultos, eso probablemente no hubiera respondido y hubiera necesitado una dilatación.

Dr. Fagundes Neto:

Con la importancia práctica definir la enfermedad inflamatoria intestinal indiferenciada en un determinado momento si el tratamiento será el mismo por lo menos en el momento inicial.

Dr. Francisco Sylvester:

Es una pregunta muy pertinente porque realmente el tratamiento no es tan diferente. Sin embargo, existe un par de presiones en el médico que son importantes: la primera es la presión de los padres que tienen acceso a internet y empiezan a buscar en Google, enfermedad Crohn y colitis ulcerosa y vienen a consulta y te dicen: doctores, he visto que colitis ulcerosa se puede curar con cirugía, pero la enfermedad de Crohn, eso sí es terrible. La otra presión es en el caso de cirugía, pacientes que necesitan cirugía y uno tiene que tomar la decisión de reconectar la ileostomía al remanente anal o construir una bolsa de tipo J para retener las heces. Entonces, esos son realmente los dos motivos para tener un diagnóstico más preciso, porque el diagnóstico de enfermedad inflamatoria indeterminada realmente debiera ser un diagnóstico raro, la mayor parte de veces nosotros podemos hacer la diferenciación pero ciertamente no es perfecto. Hemos tenido pacientes que tenían todos los rasgos de colitis ulcerosa, tenían inflamación continua, no tenían compromiso del íleon distal, no tenían compromiso del estómago e intestino delgado, no respondieron a nada y terminaron con una colectomía y la colectomía demostró que no existía inflamación transmural; sin embargo, después de dos o tres años, algunos de esos pacientes terminan teniendo enfermedad de Crohn. La mayor parte de estos pacientes son jóvenes, son niños menores de 8 años de edad, en donde existe ese dilema que es difícil.

Dr. Fagundes Neto:

La otra pregunta es, nosotros vemos algunos niños con diarrea con sangre después del primer año de vida. La primera hipótesis diagnóstica es alergia alimentaria, pero al mismo tiempo tenemos la preocupación que ya sea la primera manifestación de colitis ulcerosa, porque es muy tarde para hacer alergia alimentaria y por otro lado, es muy temprano para ser colitis ulcerosa, me gustaría saber tu experiencia al respecto.

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, nosotros no tenemos una experiencia extensa en esa circunstancia específica, creo que tenemos tres o cuatro pacientes quizás con presentación muy temprana. Nuestra hipótesis también fue que esos pacientes tenían una alergia un poco tardía, pero no respondieron ni siquiera a dietas elementales; entonces, a estos pacientes se les trató como enfermedad inflamatoria intestinal con éxito, o sea, prednisona lo cura todo. Eso no indica que sea el diagnóstico correcto, simplemente que estamos tratando la inflamación, pero no puedo responderle con una experiencia vasta porque no la tenemos.

Dr. Fernando Álvarez:

Dr. Sylvester, nos sigue quedando un grupo de pacientes que no obstante todos los tratamientos que tenemos disponibles siguen haciendo y acumulando complicaciones. Recientemente hay un grupo que aparentemente de manera exitosa, utilizó el trasplante de médula ósea, autólogo, ¿puede usted comentar al respecto?

Dr. Francisco Sylvester:

Conozco la literatura, yo diría que es un tratamiento radical en pacientes que son completamente resistentes a otras terapias. Hay que recordar que la inducción para el trasplante de médula ósea es quimioterapia y radiación, es un esquema bastante agresivo y se van a eliminar muchas células efectoras que son la causa de enfermedad inflamatoria intestinal; para mí la clave de esas observaciones va a ser el seguimiento a largo plazo.

Dr. Fernando Álvarez:

Podría simplemente decirle, fue una sorpresa, nosotros empezamos este tipo de programa y todavía no trasplantamos un paciente, pero estuvimos en Chicago y la gente de Chicago vino a Montreal y la ventaja del tratamiento de la médula ósea del paciente es que no es ablativo, si usted lo deja después que lo trató, antes del trasplante autólogo, deja al paciente sin trasplante 15 a 20 días, empieza a mostrar signos de recuperación de su propia médula ósea y esto disminuye muchísimo el riesgo de un trasplante de la médula ósea tal cual lo conocemos en un paciente con cáncer.

Dr. José Gregorio Hernández (Mérida):

Doctor, yo le agradezco mucho el planteamiento del problema y las bases teóricas que ha compartido con nosotros. Le hago las siguientes preguntas: ¿ustedes han encontrado recuperación antes del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal o durante el diagnóstico de esta enfermedad, han encontrado recuperación de *Bacteroides fragilis*? Segundo, ¿tienen la experiencia de haber evaluado la citología fecal en estos individuos que padecen la enfermedad?

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, el *Bacteroides fragilis* es un comensal intestinal normal y no es un agente que nosotros busquemos rutinariamente en estos pacientes. Existe literatura que indica que hay cambios que se pueden medir en el microbioma intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y existen ciertos grupos de microorganismos que se vuelven menos abundantes, la flora intestinal en general es muy compleja pero los géneros dominantes son los *bacteroidetes* y *firmicutes*; estos últimos están aparentemente disminuidos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no se sabe si esto es causa o consecuencia del proceso inflamatorio.

Dr. José Gregorio Hernández (Mérida):

Hay unos trabajos en los cuales se ha reportado alguna asociación con este representante del grupo de bacteroides, inclusive lo han asociado también con casos de diarrea.

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, la literatura que yo conozco es una literatura que está emergiendo, existe un programa de estudios de microbioma intestinal, que está liberado por el Dr. Gordon en la Universidad de Washington en San Luis y digamos vamos a tener mucha más información sobre este tema. Dr. Larrosa, ya sabe, me puede invitar el próximo año para una actualización. La citología fecal puede ser útil para demostrar que existe inflamación si es que hay neutrófilos, pero no es muy específica.

Dr. Jesús Nares (México):

En el seguimiento de los pacientes con colitis ulcerativa, hemos encontrado que no existe una correlación adecuada clínico-endoscópica, pero sí existe una correlación endoscópica-histológica. ¿Cada cuándo usted, en su experiencia doctor, nos sugiere realizar la colonoscopia para el seguimiento de estos pacientes? y la segunda, ¿cuál sería el criterio quirúrgico para realizar la colectomía en estos pacientes, cuánto tiempo le da usted de biológico para decir le estoy dando el infliximab y en este momento yo considero que hay fracaso terapéutico y es el momento de considerar el manejo quirúrgico?

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, le contestaré la segunda pregunta primero, como parece que es mi hábito. Existe, felizmente, un índice que en inglés se dice el PUCAI, que es el *pediatric ulcerative colitis activity index* diseñado por el Dr. Dan Turner y es un índice bastante simple que está disponible en la literatura, que básicamente captura los síntomas de la colitis ulcerosa sin necesidad de mirar exámenes de laboratorio. Entonces, es frecuencia de evacuaciones, si estas son nocturnas, la cantidad de sangre presente y la actividad del paciente, entre otros. Esto genera una calificación que ayuda a estratificar la actividad como inactiva, leve, moderada o severa. Los datos del Dr. Turner indican que si el día

tres de hospitalización con pacientes tratados con corticoides endovenosos el paciente no muestra una reducción significativa del *score*, es probable que ese paciente necesite terapia de segunda línea, o sea, infliximab o cirugía. Si es que al día cinco de hospitalización ese paciente tiene un *score* elevado que es más de 65 en la escala del PUCAI, entonces, ese paciente necesita terapia de segunda línea y la elección de terapia depende del diálogo entre la familia y el médico. Hay pacientes que prefieren infliximab y otros pacientes que prefieren la cirugía después de balancear riesgos y beneficios de cada elección. Mi experiencia con pacientes con infliximab tratados en ese contexto es que uno sabe que el paciente va a responder o no a infliximab relativamente rápido, dentro de una semana en general, si ese paciente no está respondiendo convincentemente a infliximab es un paciente que lo más probable es que requiera cirugía. Ahora, es importante considerar dos aspectos, uno es descartar infección por *Clostridium difficile* que puede requerir hasta tres muestras de heces para el ensayo de toxina para estar seguros de que ese paciente tiene o no la infección y el dos es realizar una sigmoidoscopia para buscar citomegalovirus; eso puede ayudar, hay pacientes que tienen esas infecciones sobrepuestas, que cuando se tratan el paciente mejora, entonces, es importante hacer esa distinción.

Ahora con respecto a la primera pregunta que era la frecuencia de exámenes, creo que en general los pediatras examinamos a nuestros pacientes en forma infrecuente y no tenemos un calendario de exámenes programado. Cuando vamos a considerar terapia o cambios en terapia es cuando hacemos los exámenes, o por ejemplo, cuando la enfermedad se agrava está basada en los casos individuales.

Dra. Marbelia Martínez (Venezuela):

Doctor, ¿cuántas dosis de infliximab se utilizan para la remisión?, ¿cuáles son los efectos secundarios que podemos esperar con estos biológicos? Por último, ¿ha tenido experiencia con el uso de probióticos en estos pacientes? Me permiten una última, en Venezuela gracias a Dios no tenemos casi enfermedad inflamatoria intestinal, yo en mi experiencia aparte de las colitis inespecíficas que no sabe para dónde van a ir, pero realmente diagnosticados son cinco pacientes nada más. A mí me han llamado la atención estos cinco pacientes menores de 10 años ¿hay alguna base emocional o psicológica?

Dr. Francisco Sylvester:

Bueno, déjeme ver si me acuerdo de todas las preguntas. Existen esquemas de infliximab que están bien establecidos tanto en adultos como en niños, la dosis es de 5 mg/kg, existe un esquema de inducción que es 0 dosis 6 semanas, y después cada 8 semanas, ahora la longitud del tratamiento o cuánto tiempo se sigue usando el infliximab, eso ha variado tremendamente, desde que se comenzó a usar la droga; inicialmente, como usted conoce, se

aprobó como droga de rescate con una sola infusión y después con estudios posteriores ACT1, ACT2, digamos, se estableció el sistema de inducción, posteriormente se mostró que el tratamiento de mantenimiento funciona mucho mejor que el tratamiento sobre demanda, así que si usted tiene un paciente que está respondiendo a infliximab en forma sostenida, en realidad es una decisión muy difícil retirarlos de la droga. Existen consideraciones económicas y de otro tipo que pueden afectar la decisión, pero en general nosotros no retiramos infliximab a menos que haya efectos secundarios importantes; acerca de eso existe una larga lista de efectos colaterales que puede causar infliximab, lo que yo les explico a las familias es que el infliximab es un inmunosupresor y que el sistema inmunológico tiene dos funciones básicas, una es vigilar infección y la otra es vigilar cáncer, de manera que la supresión del sistema inmunológico, puede aumentar riesgos de infección y puede aumentar el riesgo de cáncer. Existen muchos otros efectos colaterales, una de las cosas que estamos viendo con relativa frecuencia es psoriasis, o sea, que es una erupción de la piel, generalmente detrás de los oídos y en cuero cabelludo que afecta una cantidad significativa de estos pacientes, la mayor parte de las veces no hay necesidad de retirar la droga pero a veces sí. Yo tenía una paciente a la que le retiré el infliximab porque tenía una psoriasis importante, puede haber problemas con el hígado, problemas del sistema nervioso, el corazón, la médula ósea, etcétera, digamos, en capítulo que espero tenga oportunidad de leerlo hay un *link* sobre la información de prescripción de infliximab y están todos los datos acerca de efectos colaterales potenciales.

Los probióticos a pesar de que la flora intestinal, sobre todo la colónica, probablemente tienen un papel muy importante en la enfermedad inflamatoria intestinal, el efecto de los probióticos ha sido en general decepcionante. Hay un probiótico que es el DCL 3, la información que está disponible a través de internet señala que ha sido estudiado en niños y ha mostrado eficacia en el tratamiento de la inflamación que ocurre en el intestino delgado después de la cirugía para la colectomía subtotal y también en colitis ulcerosa leve a moderada; sin embargo, hay que tener cuidado porque esos estudios apoyados financieramente por el productor de *Saccharomyces boulardii* como dijo el Dr. Lifschitz, han tenido un efecto en enfermedad de Crohn. Existe también un modelo de dar huevos de *Trichuris suis* que es un nemátodo porcino a pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con resultados positivos en estudios preliminares y por último existen también probióticos de diseño como el *Lactococcus lactis* que se han, digamos, modificado para que produzcan interleucina-10.

Dr. Quirós Tejeira:

El valor de la serología en cuanto a tratar de diferenciar enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerativa. Ha habido recientemente publi-

caciones que han sido contradictorias en la aplicación de este tipo de estudios.

Dr. Francisco Sylvester:

La serología lo que mide son anticuerpos contra patrones moleculares comunes en bacterias que podrían estar involucradas en la enfermedad inflamatoria intestinal. Desde mi punto de vista la serología tiene un papel limitado, sobre todo en niños. Los estudios de validación han sido realizados principalmente en adultos y demuestran un papel limitado en la diferenciación de las dos enfermedades. Hemos operado por enfermedad inflamatoria intestinal y les hacemos serología, y dice que no tiene enfermedad inflamatoria intestinal. En mi práctica no los realizo de rutina; donde podrían tener valor es en estudios de predisposición a enfermedad severa. La Dra. Dubninsky ha demostrado que cuanto más reactividad inmunológica tenga el paciente es más probable que tenga un curso clínico más grave. Dentro de los anticuerpos que existen, si hay solamente positividad a un anticuerpo el curso clínico es más benigno que si la persona tiene serología positiva a más antígenos. Eso quizá sea una reactividad inmunológica de la persona, pero en cuestión de diagnóstico y diferenciación me parece que tiene un papel limitado y mucho más limitado para diferenciar el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal, en ese contexto me parece que estas pruebas no se deben usar.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

*Alfredo Larrosa-Haro
Samuel Nurko
Alejandro Flores*

RESUMEN

El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico es el paso del contenido gástrico al esófago, ocurre en 2/3 lactantes sanos y se resuelve entre los 9 a 12 meses de edad. Cuando origina síntomas o complicaciones se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y se acompaña de desmedro, anemia, apnea, estridor u otros síntomas respiratorios crónicos, asma, neumonía recurrente o problemas del sueño. El diagnóstico de ERGE incluye: serie esofagogastroduodenal, endoscopia alta y medición del pH esofágico. En casos especiales requieren estudios de motilidad esofágica y medicina nuclear. Los niños con ERGE pueden presentar desnutrición secundaria y retraso en el crecimiento, en particular los lactantes y quienes cursan con enfermedades crónicas asociadas. El reflujo fisiológico se maneja con posición en decúbito dorsal con la cabecera levantada 30 a 35°, la fórmula fraccionada en intervalos de tres horas y fórmulas antirreflujo con viscosidad aumentada. Los pacientes con desnutrición se benefician con ciclos cortos de alimentación enteral. No se recomienda el uso sistemático de procinéticos. Los inhibidores de bomba de protones y antagonistas de receptores H₂ de histamina son eficaces para el manejo de la ERGE; suprimen la producción de ácido evitando su capacidad de producir lesión ácido-péptica al esófago o al epitelio respiratorio. La cirugía está indicada en ERGE crónica recurrente, en mayores de cinco años de edad, con esofagitis erosiva dependiente de inhibidores de bomba de protones, patología respiratoria crónica y en pacientes seleccionados de grupos de riesgo.

ABSTRACT

Physiological gastro esophageal reflux (GER) is the passage of gastric contents into the esophagus and occurs up two thirds of normal infants; and, it resolves spontaneously around 9 to 12 months of age. When GER causes symptoms or complications is considered gastroesophageal reflux disease (GERD) and it is associated to growth impairment, anemia, apnea, wheezing or other chronic respiratory symptoms, asthma, recurrent pneumonia or sleeping problems. Diagnosis of GERD implies studies as upper gastrointestinal series, upper endoscopy and 24-hour esophageal pH monitoring; special cases may require

motility and nuclear medicine studies. Children with GERD may present malnutrition and growth impairment, particularly infants and patients with other chronic pathologies. GER may be successfully treated with prone elevated position (30° to 45°), shortening the feeding intervals to 3-hour and anti-GER high-viscosity formulas. Patients with malnutrition respond well to short enteral nutrition trials. The regular use of prokinetic drugs is not recommended. The efficacy of proton pump inhibitors and H2 histamine receptor antagonists in the treatment of GERD has been demonstrated in children by diminishing de acid secretion of parietal cells, lowering the gastric contents and decreasing its ability to cause peptic-acid damage to the esophagus or to the respiratory tract. Surgical treatment is indicated in chronic recurrent GERD, usually in children 5-years or older with dependent proton pump inhibitor erosive esophagitis, chronic respiratory disease and in risk-selected cases.

Introducción

El *reflujo gastroesofágico* (RGE) es el paso del contenido gástrico al esófago y puede estar o no acompañado de regurgitación o vómito; el RGE es un proceso fisiológico que ocurre en todas las edades pediátricas, en el periodo posprandial y por lapsos menores de tres minutos.^{1,2} Cuando el RGE origina síntomas o complicaciones se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE).¹⁻³

Epidemiología

El RGE fisiológico ocurre hasta en dos terceras partes de los lactantes sanos durante el primer año de vida y suele resolverse hacia los 9 a 12 meses de edad (Figura 10-1). Una proporción menor de 5% de los pacientes con RGE fisiológico presenta síntomas que pueden persistir hasta los cuatro años de edad.⁴ La prevalencia de la ERGE no está bien definida en la población general pero es un motivo frecuente de atención médica por el médico general, el pediatra y el gastroenterólogo pediatra.

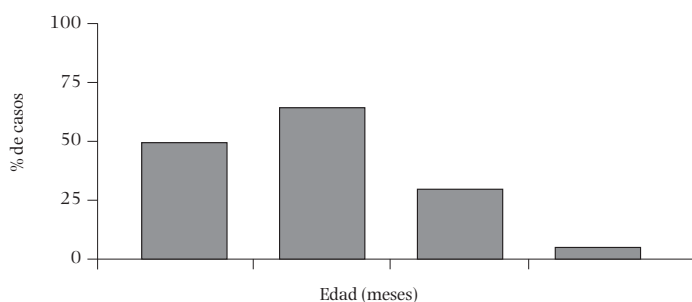


FIGURA 10-1. Proporción estimada de lactantes sanos de 1 a 12 meses de edad con reflujo gastroesofágico fisiológico manifestado por regurgitaciones o vómitos. Distribución por intervalos de clase de 3 meses.^{2,3}

Fisiopatología

Los episodios de RGE se suelen presentar durante relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI) cuando estas ocurren en forma simultánea a una contracción gástrica o a algún evento que incremente la presión intrabdominal; la presión del EEI se encuentra crónicamente disminuida en una pequeña proporción de sujetos con ERGE.⁵⁻⁶ Otras alteraciones funcionales asociadas a la ERGE son aclaramiento esofágico insuficiente (habilidad motora del esófago que permite restaurar un pH cercano a 7 después de un evento de RGE), retraso en el vaciamiento gástrico y alteraciones en el control nervioso de los reflejos protectores de la vía aérea y digestiva. Existen evidencias de agregación familiar, en particular en esofagitis erosiva y esófago de Barrett que sugieren a la herencia como un factor asociado.^{2,7} Los grupos de niños con riesgo aumentado para ERGE incluyen daño neurológico,^{2,8} obesidad,⁹ algunas genopatías,¹⁰ atresia esofágica,¹¹ enfermedad pulmonar crónica¹² y prematurez.¹³

Diagnóstico

Diagnóstico de ERGE

En la evaluación del paciente pediátrico en quien se sospecha ERGE es necesario considerar que las manifestaciones clínicas varían con la edad y que en niños menores de 6 a 8 años el interrogatorio suele ser indirecto, por lo que puede tener sesgos de interpretación de los padres.³

El diagnóstico de RGE fisiológico es clínico y no requiere de estudios de laboratorio y gabinete. Este diagnóstico se establece en niños que aunque presentan regurgitación y/o vómito tienen un crecimiento normal, manifiestan otro tipo de datos clínicos.²

En lactantes con regurgitaciones o vómitos en quienes se identifican signos de alarma, se sugiere que el abordaje inicial se enfoque a descartar entidades asociadas al síndrome emético y no al estudio de ERGE. Algunas condiciones patológicas pueden tener una gran trascendencia clínica y orientar el diagnóstico y el tratamiento en otro sentido. Dada la gran cantidad de patologías en lactantes que pueden cursar con regurgitación o vómito como manifestación clínica asociada, el protocolo de diagnóstico diferencial debe ser realizado por el pediatra o por el gastroenterólogo pediatra con un abordaje clínico acucioso. Algunas de las entidades nosológicas relativamente frecuentes que debieran descartarse en lactantes con síndrome emético y signos de alarma se presentan en el Cuadro 10-1.¹⁴ Cuando el clínico está razonablemente convencido de que no existe una enfermedad subyacente que se asocie a los signos de alarma, se puede proceder al estudio de la ERGE de acuerdo con la edad y la condición del paciente.

Aunque en lactantes la regurgitación o el vómito constituyen los síntomas característicos de RGE, por su baja sensibilidad y especificidad su presencia no es necesaria ni suficiente para apoyar el diagnóstico de ERGE; la presencia de regurgitación o vómito sin otros signos de alarma en preescolares, escolares y adolescentes tampoco es suficiente para establecer el diagnóstico de ERGE.³

El diagnóstico de ERGE en lactantes se debe sospechar en presencia de signos de alarma como retraso en el crecimiento o manifestaciones respiratorias crónicas; el llanto excesivo, la irritabilidad y los episodios de apnea son manifestaciones poco frecuentes de ERGE. Las manifestaciones clínicas de la alergia a las proteínas de leche de

CUADRO 10-1. Algunas entidades nosológicas frecuentes y sus pruebas de filtro recomendadas en el diagnóstico diferencial del lactante con síndrome emético¹⁴

Entidad nosológica	Prueba de filtro
Hiperplasia suprarrenal congénita	Electrolitos séricos
Acidosis tubular renal	Gasometría venosa
Infección urinaria	Examen de orina y urocultivo
Insuficiencia renal	Creatinina sérica
Hepatitis	AST, ALT, GGT 1
Síndrome hiperamonémico	Amonio sérico
Enfermedades del metabolismo	Tamiz metabólico neonatal ampliado
Alergia a proteínas de leche de vaca	Prueba de supresión/exposición ²
Enfermedad crónica	Anemia

¹ AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa. GGT: Gama glutamil transpeptidasa. 2: Prueba de exposición y supresión a proteínas de leche de vaca con evaluación de signos y síntomas en ambas fases.

vaca pueden ser indistinguibles de las de ERGE, por lo que un ensayo de supresión de dicho nutrimento por dos semanas apoyado con una fórmula con proteínas extensamente hidrolizadas o a base de aminoácidos puede ser útil para establecer el diagnóstico diferencial. En niños mayores de 6 años de edad el diagnóstico se sospecha por datos clínicos de enfermedad péptica del esófago (ardor o sensación de “quemadura” retroes-ternal, dolor epigástrico, disfagia y sangrado del tubo digestivo alto en forma de hema-temesis o melena). Es importante considerar a los grupos de riesgo en quienes existe una mayor probabilidad de ERGE y de complicaciones asociadas, particularmente pa-tología del sistema nervioso central, obesidad, atresia esofágica y fibrosis quística.^{2,3}

El diagnóstico de ERGE se ratifica con estudios de gabinete. Debido a la complejidad del espectro clínico de la ERGE, los estudios de gabinete disponibles son diversos y se aplican a preguntas específicas que se realiza el clínico en situaciones concretas y en los diferentes grupos etarios pediátricos. Este protocolo habitualmente es de la compe-tencia del gastroenterólogo pediatra. Un resumen de los principales estudios de gabi-ne-te vigentes para valorar a los pacientes pediátricos con sospecha de ERGE se presenta en el Cuadro 10-2. Es el clínico quien en última instancia debe evaluar los hallazgos de estos estudios para decidir si se puede establecer el diagnóstico de ERGE y en conse-cuencia indicar algún régimen terapéutico.

Estado nutricional

La estimación cuantitativa y cualitativa de la dieta con encuestas por recordatorio de 24 horas de dos o tres días y de hábitos de alimentación incluyendo la frecuencia de consumo de alimentos puede ser particularmente importante en grupos de riesgo como enfermedades neurológicas, fibrosis quística y obesidad. La utilización de indi-cadores antropométricos obtenidos a partir de las mediciones de peso y longitud o talla (puntuación z de la talla para la edad, del peso para la talla y del percentil del índice

CUADRO 10-2. Valor diagnóstico e indicaciones de los estudios de gabinete utilizados con mayor frecuencia en la valoración de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Estudio	Valor diagnóstico	Desventajas
Serie esofagogastroduodenal	Identifica alteraciones anatómicas como estenosis esofágica, hernia hiatal, obstrucción pilórica, obstrucción duodenal y malrotación intestinal	No es útil para el diagnóstico de RGE o ERGE
Medición longitudinal del pH esofágico	Identifica un patrón de acidificación esofágica anormal Permite evaluar la terapia antisecretoria Identifica la asociación temporal de síntomas específicos con episodios de RGE Identifica las esofagitis no asociadas a ERGE	No es útil para establecer concordancia con la gravedad de los síntomas o la presencia de complicaciones
Endoscopia	Identifica la mayor parte de los casos de esofagitis erosiva de origen péptico Permite establecer la sospecha de otras entidades nosológicas y ubicar el mejor lugar para tomar una biopsia	Requiere de biopsia esofágica para completar el diagnóstico diferencial entre las lesiones erosivas del esófago
Biopsia esofágica, gástrica y duodenal	Permite ratificar diagnósticos específicos como esofagitis eosinofílica, esófago de Barrett e infección por <i>Helicobacter pylori</i> asociado a úlcera péptica. Permite sospechar alergia alimentaria	No existen datos histopatológicos patognomónicos de esofagitis péptica
Manometría esofágica	Permite diagnosticar trastornos motores del esófago como acalasia o espasmo difuso	No es específica ni sensible para diagnosticar RGE o ERGE
Impedancia intraluminal múltiple	Identifica al RGE no ácido o levemente ácido Es superior a la medición del pH esofágico en la evaluación temporal de síntomas con episodios de RGE	Se encuentra en fase de investigación clínica
Gammagrama esofagogástrico y pulmonar con Tc99 oral	Puede identificar retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico y la aspiración del radioisótopo a las vías respiratorias	No está establecida su sensibilidad y especificidad y no se recomienda como estudio de rutina

de masa corporal) puede permitir la evaluación del crecimiento y del estado nutricional actual e identificar desviaciones del parámetro de normalidad.¹⁵

En los pacientes con ERGE puede ocurrir desnutrición y retraso en el crecimiento, particularmente si su edad es menor de 24 meses de edad y si la ERGE se encuentra asociada con patología crónica grave. Los mecanismos de desnutrición secundaria pueden incluir ingestión insuficiente de nutrientes y pérdida de los mismos por vómito; cuando la ERGE se asocia a enfermedad crónica se pueden sumar mecanismos como el incremento en el consumo de energía que ocurre en la enfermedad pulmonar y en enfermedades del sistema nervioso central como la parálisis cerebral infantil. En una serie de 83 pacientes menores de 24 meses estudiados por síndrome emético en servicios de Gastroenterología pediátrica de dos hospitales y una clínica de consulta

externa de la Ciudad de Guadalajara¹⁶⁻¹⁸ se encontró que en 33 lactantes con RGE fisiológico (diagnóstico clínico) el peso para la talla fue normal, mientras que en 16 de 50 (32%) se identificó desnutrición aguda, la que tuvo mayor frecuencia y magnitud en los casos con ERGE asociados a enfermedad neurológica o pulmonar (Cuadro 10-3 y Figura 10-2). En esta misma serie de pacientes el crecimiento valorado por el indicador longitud para la edad mostró valores de z dentro de los límites de normalidad (-2 a +2 desviaciones estándar) en los niños con RGE fisiológico y con ERGE primario; sin embargo, los casos asociados a enfermedad pulmonar y neurológica crónica tuvieron afectación importante del crecimiento (-2.8 ± 1.1 DE) y se catalogaron como desnutrición crónica moderada.¹⁸

Tratamiento

Reflujo gastroesofágico fisiológico

Esta condición está presente en la mayor parte de los lactantes sanos y se puede considerar como una etapa normal del desarrollo. El manejo deberá ser dirigido a dar información a los padres en el sentido de que los síntomas de su hijo o hija son benignos y transitorios y que en la mayor parte de los casos desaparecerán hacia los 9 a 12 meses de edad. Estos pacientes pueden beneficiarse de la posición corporal, el fraccionamiento de la fórmula y del empleo de fórmulas antirreflujo.²

Posición

El decúbito ventral en lactantes disminuye el reflujo ácido evaluado con la medición del pH esofágico al ser comparado con el efecto de la posición dorsal.^{19,20} Sin embargo, aunque se especula sobre su fisiopatología, el decúbito ventral y lateral incrementan significativamente el riesgo de muerte súbita, por lo que su uso durante el sueño está contraindicado. El efecto del decúbito dorsal con la cabecera levantada 30 a 45° tiene una eficacia menor en el tratamiento de la ERGE pero no se ha identificado como un factor de riesgo

CUADRO 10-3. Frecuencia de desnutrición (valor de z del peso para la talla < -2 DE) en 33 niños con reflujo gastroesofágico fisiológico, 34 con enfermedad por reflujo gastroesofágico primario y 16 con enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada a patología neurológica o pulmonar¹⁶⁻¹⁸

Diagnóstico	Puntuación z del peso para la talla			
	-2 a +2 DE		<-2 DE	
	n	(%)	n	(%)
RGE fisiológico	33	(100)	-	-
ERGE primario	29	(85.3)	5	(14.7)
ERGE no asociado a patología pulmonar o del SNC	5	(31.2)	11	(68.8)

DE: Desviación estándar. RGE: Reflujo gastroesofágico. ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
SNC: Sistema nervioso central.

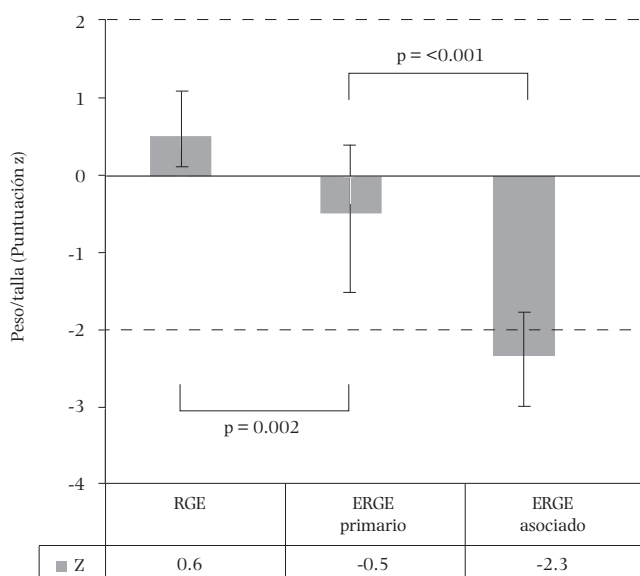


FIGURA 10-2. Puntuación z del peso para la talla en 33 niños con reflujo gastroesofágico fisiológico, 34 con enfermedad por reflujo gastroesofágico primario y 16 con enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada a patología neurológica o pulmonar.¹⁶⁻¹⁸ El área de normalidad se limita con las líneas punteadas.

de muerte súbita.^{2,19} La posición de los niños menores de 18 meses en sillas portátiles en automóviles favorece la ocurrencia de RGE.²⁰ La elevación de la cabecera en niños mayores de un año o en adolescentes no ha sido evaluada en forma completa, pero es probable que sea útil para disminuir el índice de RGE y mejorar los síntomas.²

Tratamiento nutricional

- Fraccionamiento de la fórmula. Aunque la información relacionada con esta medida –que implica fraccionar la cantidad total de fórmula que espontáneamente ingiere un lactante en 24 horas en un mayor número de tomas de menor volumen– es escasa, parece ser una medida útil en el manejo sintomático del RGE.²²
- Fórmulas con viscosidad aumentada. El “espesamiento” de las fórmulas con cereal, habitualmente de arroz, se ha empleado en el tratamiento de los síntomas del RGE y de la ERGE desde hace más de medio siglo. Aunque se ha propuesto que el aumento en la “densidad” o el “mayor peso” de las fórmulas constituyen su efecto antirreflujo, en realidad el efecto clínico que se consigue con la adición de almidón de cereal es un aumento en la *viscosidad*, que es la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales y que se mide por el coeficiente de viscosidad.^{23,24}

Al estar en contacto con el pH ácido del estómago la viscosidad se incrementa en forma directamente proporcional al pH. En las fórmulas disponibles actualmente se ha suprimido aproximadamente la mitad de lactosa, con adición de almidón pregelatinizado de arroz o de maíz, lo que mantiene una densidad energética similar a la de una fórmula láctea para lactantes sanos. El efecto de su empleo es la disminución del índice de RGE medido por una escala clínica, disminución en la frecuencia de trastornos del sueño y de eventos de tos y atragantamiento. Estas fórmulas están indicadas en el manejo sintomático de lactantes con RGE fisiológico pero también pueden ser empleadas en las otras variedades de ERGE en lactantes.^{2,24}

- c) Tratamiento nutricio. En los niños con ERGE no asociado a patología crónica la alternativa inicial para mejorar el estado nutricio es implementar un tratamiento médico adecuado no farmacológico, farmacológico y quirúrgico cuando exista indicación, como la presencia de hernia hiatal.² Si esta intervención no es suficiente se puede incrementar la densidad calórica de la fórmula a través de la adición de cereal o de polímeros de glucosa hasta alcanzar ~ 0.8 kcal/mL. En algunos casos con ERGE primaria es necesario el empleo de ciclos cortos de alimentación enteral por sonda nasogástrica o nasoduodenal para restablecer el estado nutricio normal.²⁵⁻²⁷

En los niños con ERGE asociado a enfermedades crónicas es frecuente que se requiera de alimentación enteral a través de gastrostomía o yeyunostomía por periodos prolongados para conseguir un mayor aporte de energía, macro y micronutrientes que permita dentro de lo posible recuperar la velocidad de crecimiento.²⁵

Procinéticos

En las últimas dos décadas se han empleado en niños y adultos con RGE y ERGE diversos fármacos que modifican funciones motoras del tubo digestivo alto al actuar en efectores presinápticos. Sus efectos incluyen incremento de la presión del esfínter esofágico inferior, acortamiento del tiempo de vaciamiento gástrico y aumento de la peristalsis. Los más usados han sido cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol y eritromicina. Por las evidencias discutibles sobre su eficacia, su toxicidad potencial, efectos secundarios y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, grupos de expertos tanto en el terreno pediátrico como de adultos han considerado en consensos recientes que sus desventajas rebasan sus ventajas, por lo que no se recomienda su empleo sistemático en el manejo de ERGE.²⁸⁻³⁷

Antagonistas de receptores H2 de histamina

Este grupo de fármacos disminuye la secreción de ácido clorhídrico por el estómago, mejora los síntomas de ERGE, tiene un efecto inmediato (30 minutos) por lo que se pueden usar “en demanda” y son útiles para resolver la esofagitis erosiva. Sus desventajas son que su empleo favorece el rápido desarrollo de taquifilaxia (disminución de la respuesta a un fármaco que obliga a consumir dosis cada vez mayores para conseguir los mismos efectos), que su eficacia es menor que la de los inhibidores de bomba de protones (IBP) para resolver la esofagitis erosiva y que puede inducir ginecomastia, incremento de transferasas, cefalea, somnolencia, irritabilidad y movimientos anormales del cuello.²

Inhibidores de bomba de protones

Los IBP son superiores a los antagonistas de receptores H₂ de histamina en su mayor eficacia para resolver la esofagitis erosiva, en su capacidad de disminuir el pH por debajo de 4, en la disminución en la secreción de jugo gástrico y en el sentido de que no inducen taquifilaxia.^{2,38} Algunas consideraciones para el empleo de IBS son: a) para obtener un efecto óptimo deben ingerirse antes del desayuno; b) la inhibición en la secreción de ácido se alcanza hacia el cuarto día de iniciado el tratamiento; c) la integridad de la capa entérica es indispensable por lo que las presentaciones farmacéuticas líquidas no son recomendables; d) las dosis requeridas para niños de 1 a 10 años de edad son considerablemente mayores que las de adolescentes o adultos y d) el empleo de IBP no se ha aprobado en niños menores de 12 meses.^{39,40} Los IBP aceptados en niños en Estados Unidos de Norteamérica son omeprazol, esomeprazol y lanzoprazol y en la Unión Europea los dos primeros.² Las dosis recomendadas varían de 1.5 a 3.5 para omeprazol, 1 mg/kg para esomeprazol y 1 a 3mg/kg para lanzoprazol.^{2,39,40}

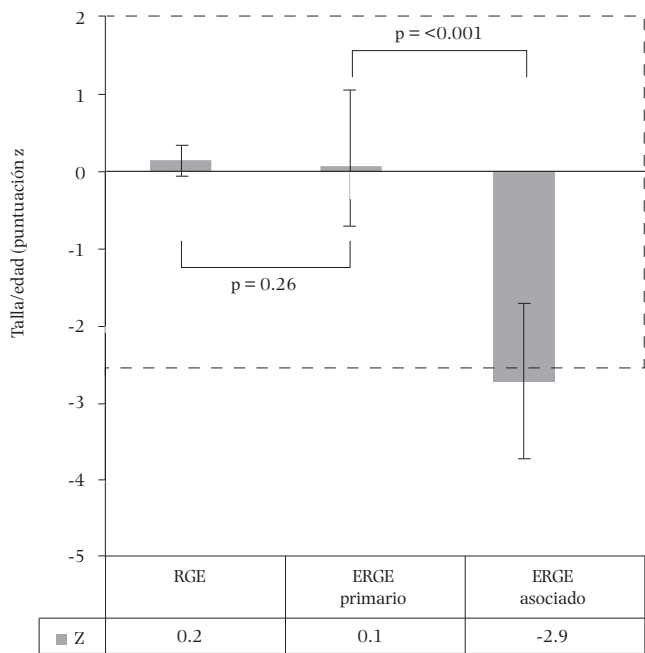


FIGURA 10-3. Puntuación z de la longitud para la edad en 33 niños con reflujo gastroesofágico fisiológico, 34 con enfermedad por reflujo gastroesofágico primario y 16 con enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada a patología neurológica o pulmonar (citas). El área de normalidad se limita con las líneas punteadas.

Aunque los IBP se consideran actualmente como la herramienta farmacológica con mayor eficacia para el tratamiento de la ERGE es importante considerar sus efectos adversos –compartidos con los antagonistas de receptores H2 de histamina– que incluyen hipoclorhidria e incremento en el riesgo de neumonía comunitaria, gastroenteritis infecciosa, hiperplasia de células parietales, pólipos gástricos del fondo y enterocolitis necrosante en prematuros.⁴¹⁻⁴⁸

Ante la sospecha endoscópica de *esófago de Barrett* en un esófago seriamente inflamado se recomienda un ciclo de dosis altas de IBP por 12 semanas y repetir la endoscopia y biopsias múltiples para ratificar el diagnóstico. En ausencia de displasia, el seguimiento recomendado con endoscopia y biopsias es cada tres a cinco años y el tratamiento médico es IBP a largo plazo o cirugía antirreflujo de acuerdo con los criterios referidos anteriormente.⁴⁹ En presencia de displasia el tratamiento puede ser por ablación endoscópica o por resección del segmento esofágico afectado.

Tratamiento quirúrgico

La indicación aceptada para tratamiento quirúrgico antirreflujo es la de casos seleccionados de niños con ERGE crónica recurrente, lo que habitualmente solo se puede establecer después de los 4 a 5 años de edad.^{2,39-42} En este grupo se incluyen casos con esofagitis erosiva dependiente de IBP, patología respiratoria como asma o broncoaspiración recurrente y mala adherencia al tratamiento médico, en particular si el candidato se ubica dentro de los grupos de riesgo referidos anteriormente. La fundoplastia disminuye el RGE al incrementar la presión basal del esfínter esofágico inferior, disminuye el número de relajaciones transitorias de dicho esfínter, incrementa la longitud del esófago intrabdominal, acentúa el ángulo de His y reduce la hernia hiatal en caso de que esté presente.⁵⁰ La fundoplastia elimina el reflujo (incluyendo el fisiológico) pero no modifica otras alteraciones como el aclaramiento esofágico o el vaciamiento gástrico.⁵¹⁻⁵³ El éxito del tratamiento quirúrgico con fundoplastia u otras técnicas como la cirugía endoscópica en buena medida depende de un diagnóstico correcto.

Puntos relevantes

- El RGE es el paso del contenido gástrico al esófago y puede estar o no acompañado de regurgitación o vómito; el RGE es un proceso fisiológico que ocurre en todas las edades pediátricas, en el periodo posprandial y por lapsos menores de tres minutos.^{1,2} Cuando el RGE origina síntomas o complicaciones se denomina ERGE.
- El diagnóstico del RGE es clínico. En el diagnóstico de ERGE se requieren estudios específicos como la serie gastroduodenal, la pHmetría esofágica, la endoscopia y la biopsia del esófago.
- En el lactante con vómito, desnutrición y retraso en el crecimiento es necesario descartar patología orgánica.
- Los pacientes pediátricos con ERGE pueden presentar desnutrición y retraso en el crecimiento, particularmente los lactantes y los casos asociados con otra patología crónica.
- En el manejo del paciente con RGE se recomiendan medidas no farmacológicas como el decúbito dorsal con la cabecera levantada, el fraccionamiento de la fórmula y las fórmulas antirreflujo. Las desventajas de los procinéticos superan sus benefi-

cios, por lo que no se recomienda su uso. Los inhibidores de la bomba de protones son un tratamiento eficaz en el tratamiento de la ERGE.

REFERENCIAS

1. 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;99:1037-1043.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassal E, Liptak G, Mazur L, *et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498-547.
3. Sherman PM, Hassal E, Fagundes-Neto U, Gold B, Kato S, Koletzko S, *et al.* A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1278-1295.
4. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:569-572.
5. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 (Suppl 1):S21-23.
6. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:119-136.
7. Hu FZ, Preston R, Post JC, White CJ, Kikuchi LW, Wang X. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA.* 2000;284:325-334.
8. Pensabene L, Miele E, Giudice ED, Strisciunglio C, Staiano A. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children with sequelae of birth asphyxia. *Brain Dev.* 2008;30:563-571.
9. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut.* 2008;57:281-284.
10. Luzzani S, Macchini F, Valade A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A.* 2003;119:283-287.
11. Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg.* 1993;28: 53-55.
12. Malfroot A, Dab I. Pathophysiology and mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1995;11:55-56.
13. Malcolm WF, Cantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2008;121:22-27.
14. Larrosa-Haro A. Reflujo gastroesofágico en niños. *Gac Med Mex.* 2011 (en prensa).
15. Macías-Rosales R, Vázquez-Garibay EM, Larrosa-Haro A, Rojo-Chávez M, Bernal-Virgen A, Romo-Rubio H. Secondary malnutrition and overweight in a pediatric referral hospital: Associated factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:226-232.
16. Álvarez-López MC, Larrosa-Haro A, Vázquez-Garibay EM, Cepeda-Vélez A. Frecuencia de alergia/hipersensibilidad a proteínas de leche de vaca en niños menores de 36 meses de edad con síntomas de enfermedad por reflujo Gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74(Supl 2):156.
17. Cepeda-Vélez AG, Larrosa-Haro A, Flores-Márquez MR. Asociación de hiperplasia linfonodular del duodeno con alergia a proteínas de leche de vaca en niños con diarrea persistente o síndrome emético. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73 (Supl 2):154.

18. Larrosa-Haro A, Macías-Rosales R, Hurtado-López E, Cámara-López ME, Rodríguez-Anguiano K, *et al.* Secondary malnutrition in a GI and Nutrition department of a pediatric referral hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:E61.
19. Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 1982;69:768-772.
20. Orenstein SR. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr.* 1990;117:184-187.
21. Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med.* 1983;309:760-763.
22. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:554-556.
23. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr.* 1994;153:419-423.
24. Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42:483-495.
25. Wesley JR, Coran AG, Sarahan TM, Klein MD, White SJ. The need for evaluation of gastroesophageal reflux in brain-damaged children referred for gastrostomy. *J Pediatr Surg.* 1981;16:866-871.
26. Kazi, N, Obarhan S. Enteral Feeding Associated Gastroesophageal Reflux and Aspiration Pneumonia: A Review. *Nutrition Reviews.* 1996;54:324-328.
27. Byrne WJ, Euler AR, Ashcraft E, Nash DG, Seibert JJ, Golladay ES. Gastroesophageal reflux in the severely retarded who vomit: criteria for and results of surgical intervention in twenty-two patients. *Surgery.* 1982;91:95-98.
28. Euler AR. Use of bethanechol for the treatment of gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 1980;96:321-324.
29. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:196-202.
30. Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the Bradford hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30:333-346.
31. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr.* 1989;115:141-145.
33. Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr.* 1988;112:483-487.
34. Shafrir Y, Levy Y, Beharab A, Nitzam M, Steinherz R. Acute dystonic reaction to bethanechol—a direct acetylcholine receptor agonist. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28:646-648.
35. Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:79-81.
36. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr.* 1992;121:983-985.
37. Pritchard DS, 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;59:725-729.
38. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, *et al.* Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3101-106.
39. Hassall E. Talk is cheap, often effective: symptoms in infants often respond to non-pharmacologic measures. *J Pediatr.* 2008;152:301-303.

40. Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2006;28:419-427.
41. Hassall E, Dimmick JE, Israel DM. Parietal cell hyperplasia in children receiving omeprazole. *Gastroenterology*. 1995;108:A110.
42. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:658-662.
43. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, *et al*. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006;117:e817-820.
44. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, *et al*. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:e137-42.
45. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, *et al*. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1119-1124.
46. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-2995.
47. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955-1960.
48. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1418-1423.
49. Hassall E. Esophageal metaplasia: definition and prevalence in childhood. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:676-677.
50. Berquist WE, Fonkalsrud EW, Ament ME. Effectiveness of Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in children as measured by 24-hour intraesophageal pH monitoring. *J Pediatr Surg*. 1981;16:872-875.
51. Di Lorenzo C, Flores A, Hyman PE. Intestinal motility in symptomatic children with fundoplication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:169-173.
52. Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:117-124.
53. Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes for concern, newer options. *Arch Dis Child*. 2005;90:1047-1052.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Francisco Sylvester:

Cuando yo estaba en la escuela de Medicina se decía: si sabes tuberculosis, sabes medicina. En la generación anterior a la nuestra, era: si sabes sífilis, sabes medicina. Ahora es: si sabes reflujo, sabes medicina. Mi pregunta es la siguiente: supongamos que yo soy un padre de familia, mi hijo está ronco, sufre de ronquera, voy al otorrinolaringólogo y el otorrinolaringólogo le hace una laringoscopia y dice: ¡ah!, las cuerdas vocales están irritadas, es reflujo, lo voy a mandar al gastroenterólogo; ¿cómo manejan ustedes esta situación?

Dr. Alejandro Flores:

Es un punto importante porque esa es una de las razones más comunes ahora. Los pacientes complicados son los que tienen indicación para pH impedancia, son pacientes que han sido tratados con megadosis de IBP. Yo agregaría, creo que entre más sabe uno de algo, menos sabe uno, ¿no? Hablamos mucho de reflujo y creo que cada día hay menos que hacer, este grupo de pacientes es muy complicado, por tres razones: uno, escogiste un síntoma, me imagino a propósito, donde no puedes correlacionar la ronquera con un episodio de reflujo, si el chiste es *croup* o algo más fácil, pero ronquera es uno de esos donde no hay nada que correlacionar. Yo lo primero que hago es que hablo con los papás y les explico la literatura, quizá los confundimos. Para la audiencia: hay estudios prospectivos que han mostrado que si ustedes ven las cuerdas vocales y se las enseñan a cinco otorrinolaringólogos distintos, cada quien dice algo distinto. Nosotros, de hecho, estamos completando un estudio igual donde no hay ninguna relación entre la evidencia de que está roja o no, eso es lo primero que les digo a los papás. Lo segundo, la indicación de impedancia aquí es un poco controversial porque no tenemos valores de referencia. La nueva literatura de adultos en asma, en ronquera, en sinusitis es claramente contra el uso de PPI; hay un metaanálisis reciente en el *New England Journal of Medicine* en el que se demuestra que no hay relación entre asma y reflujo. Si me preguntas ¿qué haría con esta paciente?, sí le haría una endoscopia, probablemente le haría la pH-metría, después de darle un tratamiento con inhibidores de la bomba, si se le quita diría, gracias a Dios, tienes reflujo, pero no se le va a quitar porque llegó a mí, obviamente; entonces en esos pacientes estamos buscando nuevos marcadores y esa es toda la investigación que estamos haciendo en mi hospital, tratando de ver que al hacerles la endoscopia se les hace una broncoscopia con la misma anestesia, estamos viendo si hay marcadores broncoscópicos que te permiten mostrar, estamos midiendo pepsina, bilis, bacterias, neutrófilos, entonces, creo que eso es lo que nos va a ayudar en el futuro, en este momento lo que yo

hago: lo dejo con tratamiento de inhibidores de la bomba, les hago una impedancia, si todo es normal, es difícil convencerlos de no quitarles el PPI, entonces los dejo con PPI tres o cuatro meses, si no se les quita ¿sabes qué?... Usamos eritromicina, esa es una cosa que no mencionó Alex, la eritromicina como proquinética no es excelente, pero en los estudios de la Dra. Rosen que estamos por publicar, una de las cosas que mostró menos pepsina en el pulmón, fue el uso de eritromicina, que fue un poco interesante, eso hay que validarlo más, pero claramente el tratar reflujo no ácido va a tener algo, no les hago funduplicatura.

Dr. Ricardo Vena (Argentina):

Dr. Nurko, en la serie de estudios que usted presentó de pacientes con valores normales de reflujo por impedancia, ¿esos valores se referían a que llegó la columna hasta el electrodo proximal?

Dr. Samuel Nurko:

Sí, lo que llamamos columna alta es hasta el electrodo proximal.

Dr. Ricardo Vena (Argentina):

Y esos 60 episodios, no me acuerdo el número exacto ¿son los que se pueden aceptar como normal en el electrodo proximal?

Dr. Samuel Nurko:

No, depende de la edad cuántos llegan hasta arriba, los 60 episodios eran episodios de reflujo no ácido en general, que la definición es dos electrodos. De hecho, en adultos es 30% llegan hasta arriba en bebés 70% y en medios probablemente 30 a 40%, pero no se olvide, esos estudios normales son de niños que nos mandaron para estudiar por tos o que yo decidí que no tenían reflujo. A menos que quieran ofrecer como voluntarios a sus hijos, con mucho gusto, mañana les hacemos impedancia, quien quiera...

Dr. Roberto Cervantes (México):

Dr. Alex Flores, en nuestra institución ya raramente hacemos cirugía antirreflujo, salvo las indicaciones absolutas. Sin embargo, seguimos viendo mucha cirugía antirreflujo por falla al tratamiento médico, nosotros siempre hemos dicho que la mayor parte no es falla al tratamiento, sino falla en el diagnóstico clínico, porque no se hace un diagnóstico diferencial adecuado, yo no sé si usted nos podría definir qué es falla al tratamiento médico.

Dr. Alejandro Flores:

Bueno, obviamente, de nuevo es una parte clínica, falla al tratamiento médico en un paciente que se ha documentado el reflujo ácido gastroesofágico, el paciente persiste con esofagitis o tiene efectos colaterales por los medicamentos o es sintomático del reflujo. Esos pacientes son a los que se les indica la funduplicatura. Recuerden que

hay otro mito que existe en la literatura: si un paciente tiene esófago de Barrett, la funduplicatura lo va a curar; eso es un mito que nunca ha sido documentado, a un paciente con Barrett, la funduplicatura no lo va a curar. Si el paciente tiene documentación de reflujo en un estudio eficaz, en paciente con bloqueadores de ácido tiene ácido persistente en el esófago, en mi institución en esos pacientes se considera la funduplicatura. ¿Cuántas funduplicaturas hacemos en pacientes que tienen reflujo? Nosotros miramos aproximadamente unas 8 000 consultas al año en mi hospital, de las cuales alrededor de 1 500 son por reflujo y se hacen una o dos cirugías al año, es decir, que es mínimo lo que hacemos. Lo peor que le puede pasar a uno es hacer una funduplicatura y tener problemas; los famosos arqueos en pacientes que tienen funduplicatura es el peor de los efectos colaterales; a los pacientes con parálisis cerebral que tienen convulsiones hay que tratar de no operarlos porque la cirugía suele fallar. Lo que quiero decir es que soy muy cuidadoso cuando indico una funduplicatura.

Dr. Samuel Nurko:

Yo nada más quería agregar, hay niños donde no estamos seguros y hacemos alimentación yeyunal. Obviamente si tienen una gastrostomía es muy fácil, pero si no hemos vuelto en este caso a la ronquera; pero hay niños que tienen lesiones pulmonares persistentes y que tienen cambios en la tomografía que claramente indica que el niño está aspirando y no lo podemos demostrar, hemos tenido niños a quienes les ponemos una sonda nasoyeyunal por dos o tres semanas y vemos si las cosas cambian, no quiere decir que no hay reflujo, pero hay mucho menos.

Dra. Marbella Martínez (Venezuela):

El uso de la domperidona, ¿por qué se usa cisaprida en México y en Estados Unidos no?

Dr. Samuel Nurko:

Bueno, la cisaprida ya no se utiliza en forma sistemática en los Estados Unidos. No hay ningún estudio en la literatura que muestre que la cisaprida es efectiva en el reflujo, hay cambios pH-métricos, pero no clínicos. Sin embargo, sí la utilizamos en casos especiales. En el uso Alex tiene más experiencia, yo uso cisaprida primero y luego domperidona.

Dr. Alejandro Flores:

Hay estudios realizados en Italia, y en México por el Dr. Ramírez Mayans, el estudio nuestro con Livy en Nueva York y los estudios del Floating Hospital del Dr. Grant. En dos estudios no se demostró prolongación del intervalo QT, pero el estudio del Dr. Mobasa en el Children's Hospital sí lo demostró. La domperidona es un antagonista del receptor D2 de la dopamina, no cruza la barrera cerebral y produce vaciamiento gástrico acelerado, tal vez aumenta la presión del esfín-

ter y lo usamos en pacientes en quienes el vómito puede ser prominente, pero recuérdese que la domperidona también le puede producir *torsade de pointes*, yo tengo un paciente que desarrolló eso, lo que quiero decir es que no es un medicamento muy seguro. La usamos bajo las circunstancias que el Dr. Samuel Nurko mencionó.

Participante no identificado:

En los pacientes neurológicos ¿utiliza usted la operación de Bianchi, la aconseja más que la funduplicatura para tratar el reflujo?

Dr. Alejandro Flores:

La respuesta es no, ese es el último recurso que tenemos. En 30 años he indicado el procedimiento en dos pacientes que tuvieron necrosis del fondo por una funduplicatura fallida. Esos pacientes tienen reflujo libre porque no tienen esfínter y obviamente van a terminar con cáncer por la exposición ácida. Esa es la indicación para mí de hacer esta operación, es enormemente difícil y el manejo para el paciente, así que nosotros la dejamos para lo último.

Dr. Samuel Nurko:

Yo estoy de acuerdo, creo que nuestra experiencia es que si estos niños no tragan es muy difícil que tengan problema pulmonar serio únicamente por saliva. Si se demuestra control del reflujo con el empleo de una sonda nasoyeyunal, en general les va bien con funduplicatura.

Dr. Alejandro Flores:

Antes de terminar quiero decirles que esto es un momento histórico, para dos personas que somos hispanos y que trabajamos en Boston y lo más histórico es que, él representa al Hospital de Niños en Boston, yo represento al Floating, y usualmente estamos en la parte competitiva, pero aquí entre hermanos, como estamos todos nosotros, es una cosa tan bonita, muchas gracias.

Trastornos genéticos y metabólicos del hígado

Rubén E Quirós-Tejeira

RESUMEN

Los trastornos genéticos y metabólicos que involucran al hígado están usualmente asociados a actividad enzimática anormal que afecta la movilización de sustratos. En este capítulo se revisan las alteraciones más comunes del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y aminoácidos. Las glucogenosis son desórdenes que llevan a acumulación anormal de glucógeno principalmente en el hígado y el músculo estriado. El manejo va a depender de la gravedad de las repercusiones de esta acumulación y un objetivo central es evitar la hipoglucemia. La galactosemia y la fructosemia ocurren por defectos enzimáticos en el metabolismo de estos monosacáridos. El tratamiento es suprimir el hidrato de carbono de la dieta. Dentro de los desórdenes de los aminoácidos, la tirosinemia es causada por defectos en la degradación de la tirosina. En la tirosinemia 1, la Nitisinona puede evitar la mayoría de las manifestaciones y complicaciones. El ciclo de la urea transforma el nitrógeno a urea para su excreción del organismo. Trastornos en este ciclo llevan a acumulación de sustratos, toxinas y amonio en los casos más comunes. Los objetivos del tratamiento incluyen la prevención del daño neurológico permanente, mantener buena hidratación y función renal, eliminar el amonio, contener el estado catabólico, promover el anabolismo, evitar fármacos que afectan el ciclo de la urea y vigilar el crecimiento y desarrollo. En última instancia, la meta principal en los trastornos genéticos y metabólicos que afectan al hígado es evitar la acumulación anormal de sustratos que pueden llevar a daños irreversibles e incluso la muerte.

ABSTRACT

Genetics and metabolic disorders that involve the liver are usually associated with enzymatic defects that affect the mobilization of substrates through the metabolic pathways. The focus of this review is common disorders of the metabolism of carbohydrates and amino acids. Among carbohydrate disorders, glycogen storage diseases lead to abnormal accumulation of glycogen mainly in the liver and striated muscles. The management will depend upon the impact and severity of this accumulation and avoiding hypoglycemia when is part of the disorder. Galactosemia and fructosemia happen secondary to enzymatic defects in the pathway of the metabolism of these monosaccharides. The treatment is to avoid these

carbohydrates in the diet. Among the amino acids disorders, tyrosinemia is caused by defects in the degradation of tyrosine. In tyrosinemia 1, Nitisinone can prevent most of the clinical picture and complications. The urea cycle transforms nitrogen into urea for its excretion. Defects in this cycle will lead to accumulation of substrates, toxins and ammonia in the most common defects. The main principles of treatment are 1. Prevent irreversible neurological damage 2. Keep good hydration, maintain good renal function and to eliminate ammonia. 3. Prevent catabolism and promote anabolism. 4. Avoid medications that interfere with the urea cycle. 5. Follow up growth and development. Finally, the main goal in genetics and metabolic disorders with hepatic involvement is to prevent the abnormal accumulation of substrates that could lead to irreversible damage or death.

Introducción

Los trastornos genéticos y metabólicos que involucran al hígado habitualmente están asociados con deficiencias o defectos enzimáticos específicos que van a afectar la movilización del sustrato, el proceso de interconversión o la utilización del mismo. Estas enfermedades son usualmente heredadas en forma autosómica recesiva y algunos pueden estar ligados al cromosoma X. Estas deficiencias o defectos enzimáticos van a involucrar al metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas o de los aminoácidos y de las grasas. Como estos metabolismos están interrelacionados para el mantenimiento de la homeostasis, las alteraciones en el metabolismo de un sustrato específico pueden llevar a trastornos primarios o secundarios en otros procesos metabólicos.

Debido a que estas entidades nosológicas de origen genético y metabólico son numerosas, en el presente capítulo se revisarán los trastornos más frecuentes y en particular aquellos en los que la intervención nutricional puede tener un impacto importante en su morbilidad y mortalidad, en particular trastornos relacionados al metabolismo de los hidratos de carbono y de los aminoácidos.

Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono

Glucogenosis

Introducción. El término glucogenosis engloba las alteraciones en metabolismo del glucógeno originadas por mutaciones de las enzimas responsables de su síntesis, degradación o regulación. El glucógeno es la forma en que se deposita la glucosa en el organismo. La función de este depósito es el tener glucosa disponible almacenada para ser empleada en los periodos en los que el organismo tenga necesidades calóricas. El glucógeno se forma durante los periodos de alta disponibilidad de glucosa, sobre todo durante el periodo posprandial. El proceso de formación del glucógeno es altamente complejo y depende de una serie de reacciones enzimáticas. Durante los periodos de necesidad calórica en los que se requiere disponer de la glucosa almacenada en el hígado se activa una serie de reacciones bioquímicas reguladas por enzimas, que son necesarias para movilizar a la circulación sistémica el glucógeno depositado en hígado y en el músculo estriado. En este capítulo se revisarán algunos desórdenes que involucran principalmente al hígado con énfasis en el diagnóstico y manejo, especialmente enfocados en el apoyo nutricional.

CUADRO 11-1. Tipos de glucogenosis y prueba diagnóstica

	Glucogenosis	Prueba diagnóstica
(GSD 0)	Glucógeno sintetasa hepática	Biopsia de hígado, enzima Análisis de ADN
(GSD Ia)	Glucosa 6-fosfatasa	Biopsia de hígado, enzima Análisis de ADN
(GSD Ib)	Transportador de la glucosa 6 fosfatasa	Biopsia de hígado, enzima Análisis de ADN
(GSD III)	Enzima desramificante del glucógeno	Biopsia de hígado, enzima Análisis de ADN Fibroblasto
(GSDIV)	Enzima ramificante del glucógeno	Biopsia de hígado, enzima Análisis de ADN
(GSD VI)	Fosforilasa hepática	Biopsia de hígado, fibroblasto o músculo Análisis de ADN
(GSD VIII/IX)	Fosforilasa b-cinasa	Biopsia de hígado o músculo Análisis de ADN

Diagnóstico. A los diferentes tipos de glucogenosis se les ha asignado un número y han sido categorizados cronológicamente con base en el momento en que se identificaron las enzimas defectuosas. Se han reconocido 12 tipos de glucogenosis. Las pruebas diagnósticas dependiendo del tipo de glucogenosis están resumidas en el Cuadro 11-1.

Diversos defectos genéticos se han identificado en algunos de los diferentes tipos de glucogenosis y la herencia parece ser autosómica recesiva en la mayoría de los casos. Algunas de las localizaciones cromosómicas de estas alteraciones son: GSD-0 12p12.2; GSD-Ia 17q21; GSD-Ib 11q23; GSD-III 1p21; GSD-IV 3p14; GSD-VI 14q21; GSD-VIII/IX 16q12; asociada al cromosoma X como en GSD-VIII/IX Xp22 afectando más al hígado y Xq13 afectando más al músculo.¹⁻⁸

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas dependen de la enzima involucrada y de su localización en el hígado y/o en el músculo estriado.⁹ Puede presentarse como hipoglucemia y cetosis en ayuno. Los casos que cursan con hipoglucemia suelen presentarse en lactantes cuando la frecuencia de tomas de leche materna empieza a disminuir, con lo que aumentan los periodos de ayuno. Es frecuente que ocurra ganancia inadecuada de peso. Dependiendo del tipo de glucogenosis se pueden presentar hepatomegalia y/o cardiomegalia.

Algunas manifestaciones asociadas como proteinuria, nefrocalcinosis, hiperuricemia e hipertrigliceridemia deben considerarse en el diagnóstico. La presencia de anemia y disfunción plaquetaria se puede presentar en la variedad Ib. En algunos casos ocurre disminución en la densidad mineral ósea que se puede sospechar en estudios radiológicos. Cuando hay afectación muscular se puede presentar dolor muscular,

CUADRO 11-2. Manifestaciones clínicas y tratamiento de las glucogenosis que involucran al hígado

	Glucogenosis	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
(GSD 0)	Glucógeno sintetasa hepática	Hipoglucemia con cetosis Sin hepatomegalia Acidosis láctica Estatura corta y osteopenia	Almidón de maíz Proteínas 30% de las calorías
(GSD Ia) (GSD Ib)	Glucosa 6-fosfatasa y Transportador de la glucosa 6 fosfatasa	Hipoglucemia con cetosis Hepatomegalia Hiperuricemia Hiperlipidemia/xantomas Calcificaciones renales	Almidón de maíz Estimuladores de la médula ósea Alopurinol Vigilancia por adenomas hepáticos/hepatoblastoma
(GSD III)	Enzima desramificante	Hipoglucemia con cetosis Hepatomegalia Creatina quinasa (CK) elevada Miopatía	Almidón de maíz Proteínas 30% de las calorías Vigilancia por adenomas hepáticos
(GSDIV)	Enzima ramificante	Hepatoesplenomegalia Enfermedad hepática progresiva	Trasplante de hígado Vigilancia por hepatocarcinoma
(GSD VI)	Fosforilasa hepática (GSD VI)	Hipoglucemia leve Hepatomegalia Hiperlipidemia	No hay tratamiento específico
(GSD VIII/IX)	Fosforilasa b-cinasa	Leve hepatomegalia Miopatía Hiperlipidemia Puede haber hipoglucemia con cetosis	No hay tratamiento específico Almidón de maíz (si hay hipoglucemia)

Almidón del maíz por la noche – 1-1.5 g/kg

calambres, intolerancia al ejercicio, fatiga, debilidad progresiva y mioglobinuria. En el Cuadro 11-2 se presentan algunas de las características que permiten diferenciar los procesos de glucogenosis que afectan al hígado.

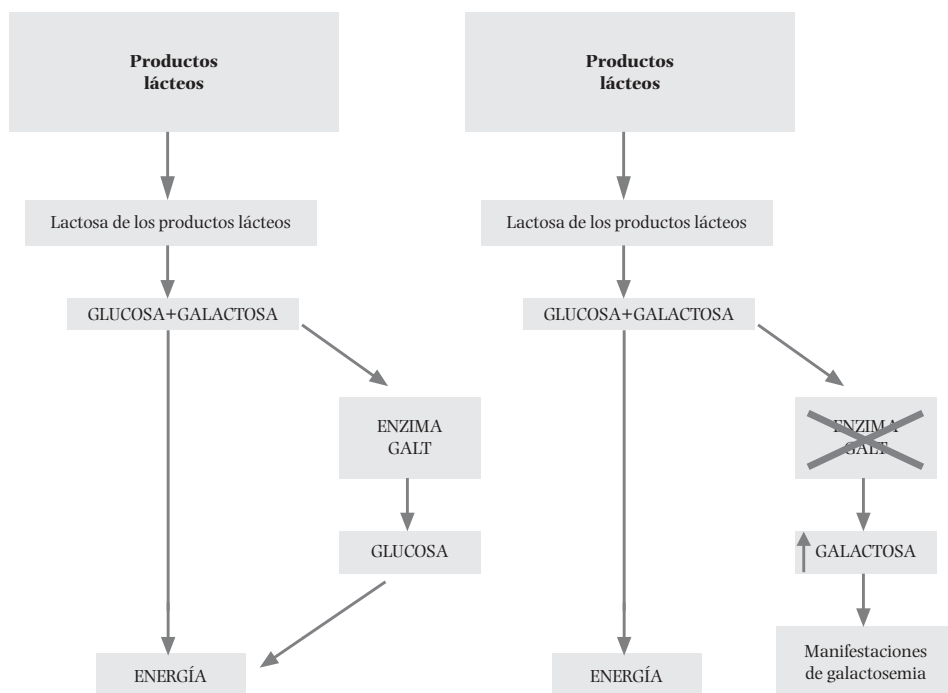
Tratamiento. El tratamiento se planea de acuerdo al tipo de defecto enzimático y a los síntomas.¹⁰ En general se debe evitar el ayuno. En el Cuadro 11-2 se presenta un resumen del tratamiento con base en el tipo de glucogenosis. Las comidas altas en proteínas (alrededor de 30% de las calorías) se recomiendan en el tipo 0 y III.¹¹ En los casos asociados con hipoglucemia, como ocurre en los tipos 0; Ia; Ib; III y VI, se utiliza el almidón del maíz durante la noche en cantidad de 1 a 1.5 g/kg/día. El almidón de maíz es un polímero de glucosa complejo que puede tomar hasta 6 horas en ser digerido, lo que impide la carga masiva de glucosa a la circulación con la consiguiente disminución en su almacenamiento y favorece un aporte constante de glucosa durante el periodo de su digestión-absorción. El trasplante de hígado frecuentemente se considera en el tipo IV; sin embargo, hay informes de trasplante exitoso en pacientes con las variedades Ia, Ib y III.¹²

Galactosemia

Introducción. La galactosa es un azúcar que se encuentra unido a glucosa para formar el disacárido lactosa, que es el hidrato de carbono principal de la leche humana y bovina, aunque algunas frutas y vegetales como tomates, manzanas y plátanos contienen cantidades pequeñas. La lactosa es hidrolizada a glucosa y galactosa por acción de la lactasa del borde en cepillo del enterocito. Posteriormente a su absorción, la galactosa se convierte en glucosa para ser utilizada como fuente energética o para ser almacenada. Hay tres defectos enzimáticos que pueden llevar a la acumulación de galactosa con repercusiones clínicas, condición que se conoce como galactosemia. La incidencia de la galactosemia es de 1:53 000 nacimientos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica.¹³

Diagnóstico. La deficiencia más frecuente es la de la galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (GALT) (Figura 11-1). Hay otras deficiencias enzimáticas menos comunes que son la deficiencia de galactocinasa (GALK) y la deficiencia de la uridina difosfato galactosa 4-epimerasa (GALE). En el presente capítulo se revisará la deficiencia más común como prototipo de esta entidad, la galactosemia por deficiencia de GALT. Esta es una enfermedad autosómica recesiva que ha sido vinculada al cromosoma 9q13.¹⁴ El diagnóstico se hace a través del análisis de la actividad de la GALT y/o la acumulación de la galactosa-1-fosfato en eritrocitos. Usualmente hay ausencia completa de la actividad de la enzima. Esta prueba es el “estándar de oro” para el diagnóstico de la galactosemia. Este análisis es parte del “examen metabólico del recién nacido” en la mayoría de los estados en los Estados Unidos de Norteamérica. La prueba cuantitativa de GALT debe ser usada para la confirmación de la deficiencia ya que puede reconocer variantes de deficiencias parciales de ella.¹⁵ En algunas instituciones se utiliza la prueba de inhibición bacteriana que detecta galactosa en la sangre; sin embargo, esta prueba puede dar falsos negativos si el bebé no comió bien, está recibiendo fórmula de proteína de soya o está siendo tratado con antibióticos.

Manifestaciones clínicas. La presentación clásica de la galactosemia es con ictericia, vómito, falla hepática y hepatomegalia en el recién nacido. Hay también retraso en el crecimiento, poco apetito, letargia, diarrea y sepsis habitualmente por *Escherichia*



Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT)

FIGURA 11-1. Deficiencia enzimática más común en galactosemia.

coli.¹⁶ Hallazgos menos comunes son ascitis, coagulopatía y convulsiones. Debido al depósito de galactitol en los cristalinios aparecen cataratas lenticulares tan temprano como dos semanas. En adolescentes y adultos pueden presentarse alteraciones en el desarrollo neuropsicológico y falla ovárica prematura a pesar del manejo dietético. Los pacientes con galactosemia pueden sufrir de enfermedad tubular renal que puede llevar a acidosis metabólica, glucosuria, galactosuria, aminoaciduria y albuminuria. La galactosuria origina la presencia de sustancias reductoras en la orina. En algunos casos puede presentarse anemia hemolítica.

Tratamiento. En el recién nacido apenas se sospecha el diagnóstico de galactosemia, el bebé debe ser alimentado con una fórmula sin lactosa. Habitualmente se utilizan fórmulas a base de proteína aislada de soya con polímeros de glucosa. Lo más importante es evitar la leche y productos lácteos.¹⁵ La suplementación con calcio es fundamental ya que los productos lácteos son la principal fuente de calcio en la dieta occidental. Puede ser necesario el tratamiento específico de las complicaciones hepáticas, renales y del sistema nervioso central. Los pacientes con galactosemia deben ser vigilados de por vida¹⁷ a través de la medición de galactosa-1-fosfato en los glóbulos rojos cada 3 meses en los primeros 3 años de vida, cada 6 meses hasta los 14 años y luego anualmente. Las frutas y vegetales con galactosa no tienen importancia desde el punto de vista clínico. A largo plazo es necesario monitorizar la visión, el desarrollo neuropsicológico y la función ovárica.^{15,17}

Fructosemia

Introducción. Esta es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la fructosa 1-fosfatasa aldolasa isoenzima b, la que cataliza la fructosa-1-fosfato para formar dihidroxiacetona fosfato y D-gliceraldehído. La hipoglucemia se asume que es causada por la acumulación de la fructosa 1-fosfato que inhibe la activación de la fosforilasa hepática y la gluconeogénesis a nivel de la fructosa 1,6 difosfatasa.¹⁸

Diagnóstico. El inicio del problema ocurre cuando la fructosa es introducida en la dieta como sacarosa, que es un disacárido compuesto de glucosa y fructosa. Esto ocurre cuando las frutas y algunos vegetales son introducidos a la dieta alrededor de los 4 a 6 meses de edad. Sin embargo, hay que recordar que podría empezar más temprano ya que la sacarosa se encuentra en algunos productos utilizados en los lactantes, en particular en medicamentos.

Por muchos años la biopsia hepática fue la única forma de confirmar el diagnóstico a través de la medición de la actividad de la fructosa 1-fosfatasa aldolasa isoenzima b en este tejido.¹⁸ Sin embargo, en la actualidad existen pruebas genéticas que confirman mutaciones en el cromosoma 9q, lo que podría ayudar en el diagnóstico en muchos pacientes.¹⁹

Manifestaciones clínicas. El lactante habitualmente debuta con hipoglucemia sin cetosis, vómito, hepatomegalia, ictericia, acidosis metabólica (láctica) y falla en el crecimiento.¹⁸ A nivel renal puede haber daño tubular con aminoaciduria y fructosuria.

Tratamiento. Al suprimir la fructosa en la dieta se previene la mayoría de las complicaciones y se controlan las manifestaciones de esta enfermedad. Sin embargo, es difícil eliminar la sacarosa o la fructosa de la dieta ya que estos hidratos de carbono están presentes o se añaden a una gran cantidad de alimentos. Hay que eliminar las frutas, algunos vegetales y algunos alimentos preparados; es recomendable revisar las etiquetas de composición y valor nutricional de alimentos industrializados cuando esta información esté disponible.

Alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos

Tirosinemia

Introducción. La tirosina es un aminoácido aromático importante para la síntesis de la hormona tiroidea, catecolaminas y melanina. Hay cinco reacciones enzimáticas entre tirosina y sus productos acetoacetato y fumarato. Deficiencias enzimáticas en estas vías van a llevar a una acumulación de tirosina en el plasma, lo que se conoce como tirosinemia. Hay tres tipos de tirosinemia que son heredados en forma autosómica recesiva: tirosinemia 1 o hepatorenal; tirosinemia 2 u oculocutánea y tirosinemia 3 o neurológica. En el presente capítulo se revisará a la tirosinemia hepatorenal como prototipo de defecto genético y metabólico que afecta al hígado dentro de este grupo de trastornos de los aminoácidos. La tirosinemia 1 o hepatorenal tiene una incidencia de 1:12 000 o 1:100 000 en los europeos del norte o sus descendientes.²⁰ La enzima deficiente en el tipo 1 es la fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH) (Figura 11-2).

Diagnóstico. La prueba diagnóstica patognomónica es la elevación de la succinilacetona en la orina. Esto se detecta a través de la medición de los ácidos orgánicos en la orina. También se puede confirmar a través de la medición de la actividad de la enzima FAH en los fibroblastos. También hay elevación de la tirosina y metionina cuando se miden los aminoácidos en el suero.²⁰ El gen responsable de la enzima FAH se ha establecido en el cromosoma 15q23-q25.²¹

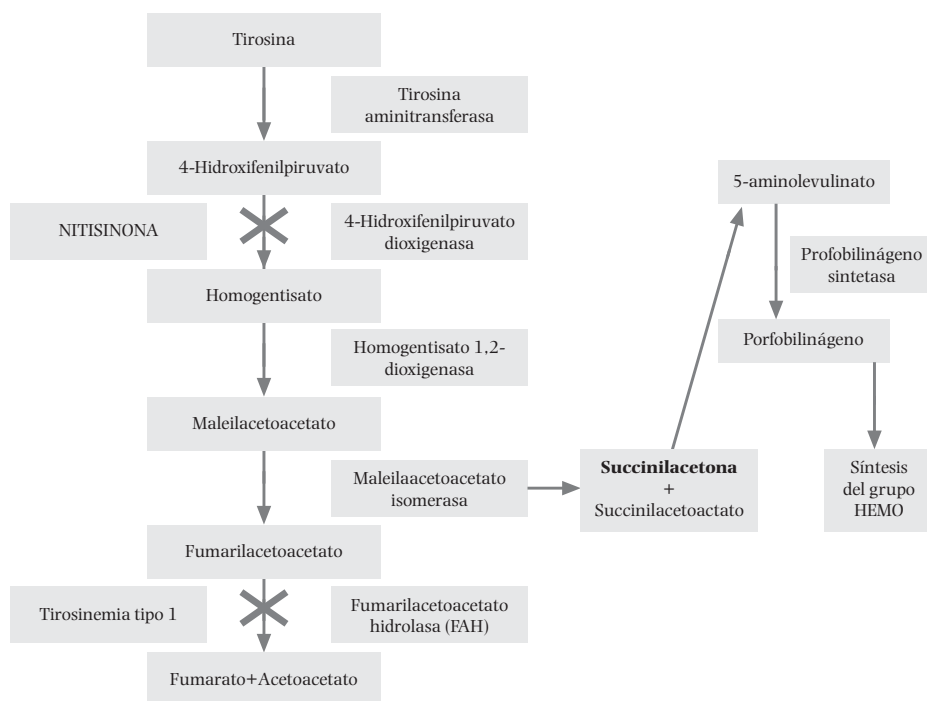


FIGURA 11-2. Degradación de la tirosina, tirosinemia 1 y mecanismo de acción de la nitisinona.

Manifestaciones clínicas. Los órganos principalmente afectados en la tirosinemia 1 son el hígado, los riñones y el corazón. En ocasiones el paciente se presenta en el periodo neonatal con falla aguda del hígado, hipoglucemia, coagulopatía e ictericia. Característicamente hay una desproporción del nivel de elevación de las transaminasas que es mínima en relación con grado grave de coagulopatía. La mayoría de los pacientes se presenta con falla del crecimiento y hepatomegalia. Hay una elevación marcada de la alfa-feto proteína. En alrededor de 37% de los niños mayores de dos años puede ocurrir hepatocarcinoma.²²

Los riñones presentan daño tubular con manifestaciones típicas del síndrome de Fanconi con acidosis tubular, aminoaciduria e hipofosfatemia y eventualmente desarrollo de raquitismo. Trastornos neurológicos graves pueden ser parte de las manifestaciones en los casos en que la enfermedad no está bien controlada con “crisis neurológicas” que cursan con neuropatía periférica, automutilaciones, íleo y debilidad muscular.²³ Alrededor de 30% de los niños presenta cardiomiopatía con hipertrofia septal interventricular que por lo general es benigna y reversible con tratamiento.²⁴

Tratamiento. El manejo nutricional del niño con tirosinemia es parte central del tratamiento. La recomendación es la dieta baja en tirosina, metionina y fenilalanina, lo que va a contribuir a disminuir la concentración de la tirosina. El tratamiento principal va a ser la nitisinona,²⁵ que inhibe a la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) y limita la formación de fumarato acetoacetato (FAA) y succinilacetona (SA), responsables de la mayoría de las manifestaciones de este padecimiento. La dosis recomendada

es 1 mg/kg/día dividido en dos dosis, vía oral. Se requiere monitoreo de los aminoácidos en suero, SA en sangre y orina, función hepática, biometría hemática completa (BHC) y alfa-feto proteína. Se pueden presentar neutropenia y trombocitopenia, que se deben tratar de acuerdo con la gravedad. Es importante mantener el nivel de tirosina < 500 micromol/L para controlar las manifestaciones clínicas y las complicaciones. El manejo dietético es crucial una vez se ha empezado el tratamiento con nitisinona. El monitoreo se recomienda cada mes durante el primer año de vida y después cada tres a cuatro meses. Aproximadamente 90% de los niños mejora con el tratamiento con nitisinona y se puede lograr disminución en la incidencia de hepatocarcinoma. La dosis de nitisinona puede aumentarse hasta 2 mg/kg/día con incrementos de 0.5 mg/kg/día de acuerdo con resultados de laboratorio, con la salvedad que la SA puede tomar más de un mes en disminuir o desaparecer de la orina.²⁵

El trasplante de hígado debe considerarse en los pacientes con falla hepática persistente, mala respuesta a nitisinona, evidencia de hepatocarcinoma (HCC) o con evidencia de cirrosis, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar HCC.^{25,26} Aunque la cardiomiopatía y la acidosis tubular pueden resolverse con el trasplante hepático,²⁶ la función tubular renal permanece afectada en muchos pacientes después del trasplante.²⁷

Alteraciones del ciclo de la urea

Introducción

El ciclo de la urea transforma nitrógeno a urea para su excreción del cuerpo. La mayoría del nitrógeno procede del músculo o de la dieta. Las alteraciones del ciclo de la urea ocurren cuando existe deficiencia en alguna de las enzimas del ciclo. Hay seis deficiencias enzimáticas que llevan a defectos en el ciclo de la urea (Cuadro 11-3). Las enzimas OTC, CPSI y NAGS están en la mitocondria. La forma de herencia es autosómica recesiva con excepción de la deficiencia de la OTC que es asociada con el cromosoma X.²⁸

Diagnóstico

En la Figura 11-3 se resume el proceso diagnóstico de los trastornos del ciclo de la urea. Los estudios de laboratorio iniciales deben incluir: pH arterial, CO₂, NH₄, ácido láctico, glucosa, electrolitos, aminoácidos en el suero, ácidos orgánicos y ácido orático en la orina. El diagnóstico se puede corroborar a través de análisis enzimático: biopsia de hígado en las deficiencias de CPSI, OTC y NAGS; biopsia de piel/fibroblastos en las deficiencias de ASS y ASL y en eritrocitos en la deficiencia de arginasa.

Las deficiencias completas suelen presentarse en el neonato durante las primeras 24 a 48 horas de vida, mientras que las deficiencias parciales se pueden presentar más tardíamente e incluso el amonio puede estar normal en los periodos de compensación. La gravedad de las manifestaciones en las mujeres con deficiencia de la OTC va a depender del patrón de inactivación del cromosoma X y alrededor de 10% de ellas desarrolla la enfermedad. Se han descrito por lo menos 150 mutaciones en el cromosoma X en relación con la deficiencia de la OTC, que es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea.²⁹ Esto permite la posibilidad de hacer pruebas de ADN prenatales aunque pueden ocurrir resultados falsos negativos en las microdeleciones. El diagnóstico diferencial de los trastornos del ciclo de la urea se resume en el Cuadro 11-4. Es importante tener en cuenta estos procesos ya que la hiperamonemia es común a otros trastornos metabólicos.

CUADRO 11-3. Enzimas involucradas en las alteraciones del ciclo de la urea

(OTC)	Deficiencia de ornitina-transcarbamilasa
(CPSI)	Deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa I
(NAGS)	Deficiencia de N-acetil-glutamato sintetasa
(ASL o	Aciduria argininosuccínica o deficiencia de la argininosuccinato
ASA)	liasa
(ASS)	Citrulinemia o deficiencia de la argininosuccinato sintetasa
(AD)	Deficiencia de arginasa

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van a depender de si la deficiencia de la enzima es completa o parcial.²⁸ Las deficiencias completas usualmente se presentan en las primeras 24 a 48 horas de vida. Estos pacientes van a presentarse con hiperamonemia (la concentración de amonio está típicamente >1000 micromol/L), letargia o coma, somnolencia, disminución del apetito, vómito, hiperventilación y/o convulsiones. En ocasiones, los trastornos del ciclo de la urea se pueden complicar con insuficiencia hepática crónica, elevación de las enzimas hepáticas, coagulopatía y glucogenosis hepática.³⁰

Las deficiencias parciales pueden ser de presentación más insidiosa e incluso con periodos asintomáticos y con bioquímica normal incluyendo el amonio. Las crisis son precipitadas por aumento de la ingestión de proteínas o un estado catabólico (por ejemplo, enfermedad viral y embarazo, entre otras). Puede haber vómito crónico, retraso del desarrollo, convulsiones, problemas psiquiátricos, desórdenes mentales, dolores de cabeza, letargia y/o ataxia.³⁰

Tratamiento

Se debe iniciar en cuanto se tenga el diagnóstico para prevenir daño neurológico permanente. El manejo inicial va dirigido a la rehidratación y mantenimiento de

CUADRO 11-4. Diagnóstico diferencial de los trastornos del ciclo de la urea

Acidemias orgánicas
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Defectos del metabolismo del ácido pirúvico
Síndrome de hiperornitinemia, hiperamonemia y homocitrulinemia
Hiperamonemia transitoria del recién nacido
Deshidratación grave
Insuficiencia hepática aguda

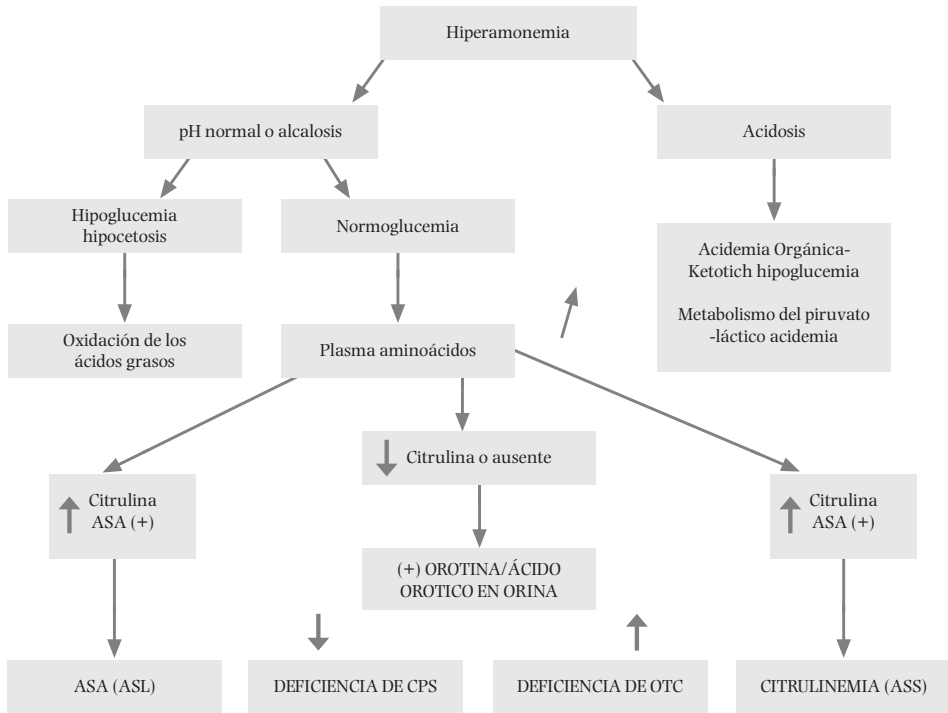


FIGURA 11-3. Diagnóstico de los trastornos del ciclo de la urea. La presencia de hiperamonemia en combinación con nivel normal de glucosa, “anión gap” normal y alcalosis respiratoria establecen una alta probabilidad de alteración del ciclo de la urea.

una buena función renal.³¹ Se recomienda el uso de dextrosa al 10% sin añadir solución salina normal ya que los medicamentos que remueven el amonio tienen sodio. El amonio se puede eliminar a través de medicamentos o mediante hemodiálisis (hemodiálisis arteriovenosa continua, CAVDH, o hemodiálisis veno-venosa continua, CVVHD. La velocidad de flujo > 40 a 60mL/min es la ideal para eliminar el amonio con mayor eficiencia y menos complicaciones.³² El manejo dietético es importante. La restricción total de proteínas es necesaria durante los periodos de descompensación pero manteniendo un estado anabólico. Se recomienda evitar fármacos que afecten el ciclo de la urea (como esteroides, ácido valproico, medicamentos hepatotóxicos). La monitorización continua con electrolitos séricos, amonio y aminoácidos en el suero y la evaluación longitudinal del crecimiento y desarrollo son de ayuda para el manejo de estos pacientes. En ocasiones es aconsejable el uso de gastrostomía para mejorar el control de la ingesta de proteínas, calorías, líquidos y medicamentos.

La intervención farmacológica para eliminar el amonio se realiza con fenilacetato sódico y benzoato sódico IV (< 20 kg, 500 mg/kg y > 20 kg, 11 g/m², 50% de cada uno).³³ Estos medicamentos crean una vía alternativa para la excreción de

los precursores del nitrógeno. Una vez estabilizado el paciente se utiliza fenilbutirato sódico oral para el manejo crónico (< 20 kg 400 a 600 mg/kg y > 20 kg de 9 a 13g/m²).

La arginina se utiliza para restaurar la depleción del aminoácido ya que la deficiencia promueve el catabolismo.³⁴ No se utiliza en la argininemia y la dosis recomendada es en < 20 kg 600 mg/kg y en > 20 kg, 12 g/m² inicial. La dosis de mantenimiento es 200 mg/kg y 4 g/m², respectivamente. Una vez estabilizado el paciente se utilizan 500 mg/kg PO para mantenimiento y prevención.

La citrulina se utiliza en la deficiencia de OTC y CPSI.³¹ No se recomienda su uso en ASS y ASL ya que en ambas la citrulina está elevada. Se puede utilizar durante la descompensación y también como de mantenimiento. La dosis es de 150 mg/kg/día.

El ácido carglúmico se utiliza en la variedad NAGS. La dosis inicial es de 100 a 250 mg/kg y la de mantenimiento usualmente es menos de 100 mg/kg.³⁵

El trasplante hepático se ha utilizado en pacientes con deficiencias de la OTC, CPSI y ASL.³⁶ Morioka D, *et al.* Informaron de 22 pacientes con deficiencia de OTC, 20 con deficiencia de ASS, cuatro sujetos con deficiencia de ASL y uno con AD. La supervivencia a 5 y 10 años fue de 91% y en ellos no se requirieron restricciones de la dieta ni medicamentos para la vía alternativa del metabolismo de la urea. Se informó de 26 donadores vivos, 16 de los cuales eran heterocigotos para trastornos del ciclo de la urea, ninguno con hiperamonemia antes o después de la cirugía.

Puntos relevantes

Glucogenosis

- Las glucogenosis son alteraciones del metabolismo del glucógeno causado por mutaciones de las enzimas responsables de la síntesis, degradación o regulación del glucógeno.
- El diagnóstico se realiza a través de la medición de la actividad de la enzima en el tejido afectado. También existen pruebas genéticas que pueden detectar mutaciones en los genes responsables que han sido secuenciados.
- Debe sospecharse en pacientes con hipoglucemia y cetosis en ayuno, con o sin hepatomegalia. No siempre involucra a músculo estriado o el corazón.
- El tratamiento dependerá del defecto enzimático y los síntomas. En general se debe evitar el ayuno y tratar la hipoglucemia.

Galactosemia

- Deficiencias de tres diferentes enzimas se asocian a galactosemia. La deficiencia más común es la de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT).
- La prueba cuantitativa de GALT debe ser usada para la confirmación de la deficiencia ya que puede reconocer variantes de deficiencias parciales de la enzima GALT.
- La presentación clásica es con ictericia, vómito, insuficiencia hepática, hepatomegalia y sepsis en el recién nacido.
- El manejo es dietético, se deben evitar lactosa y productos lácteos. En adolescentes y adultos pueden presentarse alteraciones en el desarrollo neuropsicológico y falla prematura de los ovarios a pesar del manejo dietético.

Fructosemia

- Es causada por la deficiencia de la fructosa 1-fosfatasa aldolasa isoenzima b que cataliza la fructosa-1-fosfato para formar dihidroxiacetona fosfato y D-gliceraldehído.
- El inicio del problema ocurre cuando la fructosa es introducida a la dieta del niño en forma de frutas y algunas verduras.
- El diagnóstico se realiza a través de la actividad de la fructosa 1-fosfatasa aldolasa isoenzima b en el hígado y pruebas genéticas que confirman mutaciones en el cromosoma 9q.
- El tratamiento es evitar la fructosa en la dieta, lo que previene la mayoría de las complicaciones de esta enfermedad.

Tirosinemia

- La tirosina es un aminoácido aromático importante para la síntesis de la hormona tiroidea, catecolaminas y melanina. Hay tres tipos de tirosinemia que son heredados en forma autosómica recesiva: tirosinemia 1 o hepatorrenal; tirosinemia 2 u oculocutánea y tirosinemia 3 o neurológica.
- Los órganos principalmente afectados en la tirosinemia 1 son el hígado, los riñones y el corazón. El hepatocarcinoma ocurre en 37% de los niños mayores de dos años.
- Cuando se presenta en el periodo neonatal, hay una desproporción del nivel de elevación de las transaminasas que es mínima en relación con grado grave de coagulopatía.
- La prueba diagnóstica patognomónica es la elevación de la succinilacetona en la orina.
- En la tirosinemia 1, la nitisinona puede evitar la mayoría de las manifestaciones y complicaciones.
- El trasplante de hígado se debe considerar en los pacientes con falla hepática persistente, no respuesta a la nitisinona, evidencia de hepatocarcinoma (HCC) o que tienen evidencia de cirrosis ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar HCC.

Trastornos en el ciclo de la urea

- Se han demostrado seis deficiencias enzimáticas que llevan a defectos en el ciclo de la urea. La forma de herencia es autosómica recesiva con la excepción de la deficiencia de la OTC que es asociada al cromosoma X.
- El diagnóstico se puede corroborar a través de análisis enzimático: biopsia de hígado en las deficiencias de CPSI, OTC y NAGS; biopsia de piel/fibroblastos en las deficiencias de ASS y ASL y en los glóbulos rojos en la deficiencia de arginasa.
- Si hay hiperamonemia en combinación con nivel normal de glucosa, “anión gap” normal y alcalosis respiratoria la probabilidad de una alteración del ciclo de la urea es alta.
- Los principios básicos del tratamiento son: 1) Prevenir daños neurológicos permanentes. 2) Mantener buena hidratación, mantener una buena función renal y promover la eliminación de la amonía. 3) Contener al estado de catabolismo y promover el anabolismo. 4) Evitar medicinas que afectan el ciclo de la urea 5) Vigilar el crecimiento y desarrollo.

- En pacientes con deficiencias de la OTC, CPSI y ASL el trasplante de hígado puede ser una alternativa terapéutica razonable.

REFERENCIAS

1. Orho M, Bosshard NU, Buist NR, Gitzelmann R, Aynsley-Green A, Blümel P, *et al.* Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *Clin Invest.* 1998;102:507-515.
2. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (g6pc) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat.* 2008;29:921-930.
3. Veiga da Cunha M, Gerin I, Chen YT, Courttoy PJ, Opperdoes FR, Van Schaftingen E. A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose- 6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. *Am J Hum Genet.* 1998;63:976-983.
4. Yang-Feng TL, Zheng K, Yu J, Prasad PD, Leibach FH, Ganapathy V. Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21. *Genomics.* 1992;13:931-934.
5. Bao Y, Kishnani P, Wu JY, Chen YT. Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. *J Clin Invest.* 1996;97:941-948.
6. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998;62:785-791.
7. Burwinkel B, Shin YS, Bakker HD, Deutsch J, Lozano MJ, Maire I, *et al.* Mutation Hotspots in the PHKA2 Gene in X-Linked Liver Glycogenosis due to Phosphorylase Kinase Deficiency with Atypical Activity in Blood Cells (XLG2). *Hum Mol Genet.* 1996;5:653-658.
8. Francke U, Darras BT, Zander NF, Kilimann MW. Assignment of human genes for phosphorylase kinase subunits alpha (PHKA) to Xq12-q13 and beta (PHKB) to 16q12-q13. *Am J Hum Genet.* 1989;45:276-282.
9. Labrune P, Trioche-Eberschweiler P, Mollet-Boudjemline A. Histoire Naturelle des glyco-génoses avec atteinte hépatique [Natural history of hepatic glycogen storage diseases]. *Presse Med.* 2008;37:1172-1177.
10. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47 (Suppl 1):S15-21.
11. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc.* 1993;93:1423-1430.
12. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Emond J, Haagsma EB, Hug G, *et al.* Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* 1999;158 (Suppl 2):S43-48.
13. Association of State and Territorial Health Officials Position Statement on Newborn Screening. ASTHO position paper on newborn screening. Proceedings of the 2002 Newborn Screening and Genetic Testing Symposium 2002. pp. 1-4.
14. Leslie ND, Immerman EB, Flach JE, Florez M, Fridovich-Keil JL, *et al.* The Human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics.* 1992;14:474-480.
15. Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch Dis Child.* 1999;80:93-96.
16. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis.* 1990;13:802-818.
17. Hutchesson AC, Murdoch-Davis C, Green A, Green A, Preece MA, Allen J, *et al.* Biochemical monitoring of treatment for galactosaemia: biological variability in metabolite concentrations. *J Inher Metab Dis.* 1999;22:139-148.

18. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet.* 1998;35:353-365.
19. Cross NC, de Franchis R, Sebastio G, Dazzo C, Tolan DR, Gregori C, *et al.* Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet.* 1990;335:306-309.
20. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, *et al.* Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118:e934-963.
21. Labelle Y, Phaneuf D, Leclerc B, Tanguay RM. Characterization of the human fumarylacetoacetate hydrolase gene and identification of a missense mutation abolishing enzymatic activity. *Hum Mol Genet.* 1993;2:941-946.
22. Russo P, O'Regan S. Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet.* 1990;47:317-324.
23. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, *et al.* Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med.* 1990;322:432-437.
24. André N, Roquelaure B, Jubin V, Ovaert C. Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia Type I. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:103-106.
25. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, *et al.* NTBC Treatment in tyrosinaemia type I: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:81-87.
26. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD, *et al.* Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type I. *Eur J Pediatr.* 1999;158 (Suppl 2):S49-54.
27. Pierik LJ, van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Dael CM. Renal Function in Tyrosinaemia type I after liver transplantation: A Long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:871-876.
28. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr.* 1996;43:127-170.
29. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet.* 2000;93:313-319.
30. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, Multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1420-1425.
31. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001; 138(1 Suppl):S30-39.
32. Summar M, Pietsch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr.* 1996;128:379-382.
33. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007;356:2282-2292.
34. Kline JJ, Hug G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency syndrome. Its occurrence in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Am J Dis Child.* 1981;135:437-442.
35. Thompson CA. Carglumic Acid approved to treat genetic hyperammonemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:690.
36. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, *et al.* Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl.* 2005;11:1332-1342.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dra. López (Venezuela):

Yo quisiera saber sobre glucogenosis. Tengo entendido que a principios de este año acaba de salir un nuevo polímero de maíz que tiene la gran ventaja de que en vez de durar 3 horas, la absorción tarda entre 6 a 8 horas, lo cual cambiaría la vida realmente de esos pacientes. Yo tengo dos o tres pacientes que tienen entre 8 y 9 meses de edad y la verdad es muy difícil mantenerles una buena glucemia; uno de ellos incluso llegó a convulsionar por hipoglucemia. Sé que en Europa en dos países lo están viendo y quisiera saber si en Estados Unidos se ha aprobado.

Dr. Quirós-Tejeira:

Lo que se ha utilizado son polímeros de glucosa ramificados y con otras modificaciones estructurales. En Europa ha habido estudios sobre el uso de estos productos y concluyentes en su efecto de mantener la glucemia por un tiempo más prolongado. No está completamente aprobado en los Estados Unidos pero se ha utilizado desde hace algunos años; eso ocurre con algunos productos, se empiezan a usar en Europa y toma tiempo para que sean aceptados en los Estados Unidos. Por lo que he leído en relación al control de la glucemia en los pacientes que son refractarios al tratamiento habitual, sobre todo los que tienen glucogenosis del tipo I en quienes es difícil mantener la glucosa se ha demostrado su eficacia y se evita el uso de la gastrostomía. La gastrostomía es una alternativa en estos pacientes de difícil control, es un procedimiento fácilmente disponible y permite una buena adherencia al tratamiento que permite la disponibilidad de la glucosa.

Dr. Gerardo Zaragoza (México):

Con respecto a lo que mencionó acerca de tirosinemia, lo que yo tengo entendido es que a pesar de un buen tratamiento se puede presentar el hepatocarcinoma. De hecho, algunas guías españolas mencionan el hecho aunque se haya implementado el tratamiento en edad temprana el paciente puede presentar hepatocarcinoma. Al principio de la charla quedé con dudas de que este era el concepto expresado. Con respecto a OTC, esta sí se puede presentar en las mujeres a pesar de que sea una patología ligada al cromosoma X, ya nos tocó manejar una MPS tipo 2 en una mujer. Hay algunas teorías de que es la liofilización o ionización o de pacientes con síndrome de Turner que con un solo cromosoma X pueden presentar la enfermedad. Con respecto a problemas del ciclo de la urea, la Sociedad de Errores Innatos del Metabolismo de España enfatiza que para el diagnóstico se requiere contar con niveles de amonio por arriba de 150; en México desgraciadamente no todos los hospitales pueden realizar medición de amonio,

a lo que se suman errores en el manejo de la muestra. Este tipo de pacientes con trastornos del ciclo de la urea también pueden acudir a consulta recibiendo tratamiento con ácido valproico; en estos casos hay que suprimir estos medicamentos y repetir una toma antes de tomar una decisión. Ellos (SEIME) son muy enfáticos en pedir un estudio a partir de que ya el nivel de amonio está arriba de 150, ¿qué opina usted de esto?

Dr. Quirós-Tejiera:

Le agradezco mucho sus comentarios. Como decía, en el manejo de la tirosinemia antes de 1991 el tratamiento de elección era el trasplante hepático. El uso de la NTVC –voy a llamarle así– se implementó en 1991; el primer estudio de una serie de pacientes fue alrededor de 1998, cuando se empieza a ver el impacto y los resultados de la utilización de este medicamento. Sin duda, es necesario seguir monitorizando al paciente con la medición de alfa-fetoproteína. Hablé del paciente que tiene cirrosis al momento del diagnóstico, quienes tienen una alta probabilidad de desarrollar cáncer, por lo que requieren atención especial. Definitivamente, su comentario es muy acertado y no se debe pensar que como ya se está tratando y de alguna manera se está controlando, no se va a presentar cáncer.

En cuanto al nivel de amonio, se sabe que puede ser afectado por la forma en que se toma la muestra. En los lactantes puede ocurrir hiperamonemia transitoria y dificultades en la obtención de la muestra, por lo que hay que tener cuidado en la interpretación de este hallazgo. Es importante considerar la presencia de otros síntomas, si coexisten otros datos de insuficiencia hepática por sepsis o por alguna otra causa y si hay deshidratación. Todos estos factores pueden alterar el resultado, por lo que es necesario hidratar al paciente y analizar qué es lo que está ocurriendo a su alrededor, sobre todo si su resultado es en los valores limítrofes a 150 en neonato; cuando las cifras de amonio son de 800, 900 o 1 000, es obviamente una historia completamente diferente y había una tercera pregunta que, discúlpeme, ¿o era un comentario? En relación al comentario sobre la explicación de los errores innatos que están ligados al cromosoma X que ocurren en las mujeres, el fenómeno es que hay activación de uno de los cromosomas X y mientras más activación exista del cromosoma que tiene el defecto genético en la mujer a nivel de los hepatocitos va a aumentar la frecuencia de manifestaciones. En ocasiones es interesante observar que algunas de estas mujeres se han convertido en vegetarianas debido a que la exposición a proteínas alimentarias origina manifestaciones clínicas como cefalea, la que evitan con este tipo de dieta.

Dr. Milton Mejía (Nicaragua):

Nosotros tenemos cuatro o cinco casos de glucogenosis en el Hospital Infantil y en uno de ellos hay cálculos vesiculares, ¿qué sugiere usted? ¿Tratamiento médico? ¿Uso de ácido desoxicólico? o ¿directamente

hacer algún tratamiento mínimo invasivo, una laparoscopia o algo de esto?, una sugerencia.

Dr. Quirós-Tejeira:

Esto depende de la sintomatología. El uso de desoxicólico va a ser un tratamiento que puede disolver la piedra, sobre todo si está con base en colesterol, como en el caso de estos pacientes. Ahora bien, todo depende de los síntomas si uno va a tratar. En un paciente asintomático en quien el hallazgo fue incidental el abordaje se puede debatir. Si había síntomas en el momento de la presentación, el tratamiento quirúrgico probablemente sea el indicado; la realización de cirugía inmediata tampoco se puede considerar como equivocada. Un aspecto a considerar es la persistencia del problema metabólico que va a mantener la propensión al desarrollo de litiasis vesicular.

Dr. Wilson Daza (Colombia):

Rubén, muchas gracias por hacer de un problema tan complejo, presentarlo así tan fácil. La pregunta mía va a que en muchas situaciones, específicamente en glucogenosis, ocurre dislipidemia asociada a la enfermedad base y a veces la podemos agravar con el tipo de tratamiento nutricional y en algunas ocasiones también se puede mejorar, independiente si es por consecuencia de la enfermedad o del tratamiento cuando hay necesidad de colocar algún medicamento, ¿qué prefiere usted para colocar?

Dr. Quirós-Tejeira:

No hay evidencias de enfermedad cardiovascular debido al depósito de ateroma o aterosclerosis asociada a dislipidemia en este tipo de pacientes seguidos a largo plazo. Los triglicéridos usualmente mejoran a medida que se controla la glucemia, uno trata de mantenerlo; la Sociedad Europea de Enfermedades de Depósito de Glucógeno recomienda que los triglicéridos se mantengan alrededor o por debajo de 500. Si se presenta hipercolesterolemia se puede emplear la simvastatina, con la precaución de vigilar daño hepático asociado; la experiencia de su empleo en pacientes con esteatosis hepática se ha incrementado con buenos resultados.

Participante no identificado:

Yo tengo un problema con mis pacientes que diagnosticamos de glucogenosis en el sentido de que no podemos diferenciar los diferentes tipos porque no tenemos los medios. Mi pregunta es ¿hay alguna diferencia en el manejo entre el tipo 1 y tipo 3?, en cuanto a la dieta, la utilización de los lácteos y las frutas o simplemente nos dedicamos a darles la harina de maíz y controlar la hipoglucemia.

Dr. Quirós-Tejeira:

Muchas veces, conocer el tipo de glucogenosis puede ayudar a proponer un pronóstico. Hay pacientes con el tipo 3 que no van a tener pro-

blema con la hipoglucemia; con el tipo 6, que a lo mejor no tienen tanto problema de hipoglucemia, así que lo que va a dictar lo que uno va a lograr usualmente es la clínica y los laboratorios que uno saca, o sea, que el manejo en sí no va a cambiar aunque tenga un tipo 6 y yo le estoy diciendo aquí que este paciente usualmente no hace hipoglucemia, a veces la hacen y son recalcitrantes porque como comentamos a principio aquí en la conferencia, depende del gen que se ha activado y la presión fenotípica de ese gen, entonces lo que uno va a tratar es eso. También puede determinar si hay compromiso en músculo, es una forma flácida con la creatinina cinasa, el CPK (por sus siglas en inglés) puede medir y puede determinar también si hay compromiso muscular, en la clínica también hay cierta forma de diferenciar si el paciente tiene una hepatoesplenomegalia pronunciada o solamente va a ser más consistente con el tipo 1, también si hay problemas de neutropenia va a ser más consistente como uno ve, si hay problemas de ese tipo, así que con base en la clínica uno más o menos puede tener una idea, llevarlo a una, dos o tres categorías, se está debatiendo que sea un tres o un seis o algo así, puede haber debate en su momento, pero sobre todo cuando existe el compromiso hepático quizás no sea tan difícil de diferenciar, pero cuando hay compromiso muscular entonces se puede hacer un poco más difícil. Yo no hablé de las musculares en las que también a veces puede haber problemas hepáticos menos marcados, pero lo importante va a ser la clínica, porque como le dije, independientemente del tipo, si el paciente está teniendo hipoglucemia, si el paciente tiene hiperuricemia, por ejemplo, eso se ve más en el tipo 1, entonces eso voy a tener que tratarlo, así que voy a basarme en esas pruebas de laboratorio que uno pueda hacer en muchos lugares y tratarlo en base, si hay problemas de acidosis uno trata la acidosis; entonces tienes que darle bicarbonato como se ve en el tipo 1, así que uno va viendo con base en qué; como digo, eso puede ayudar más o menos a pesar de que pueda ser cierto tipo, no existen los recursos para determinar la actividad enzimática o hacia la prueba genética.

Participante no identificado:

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos también en Ecuador es el hecho de que los padres están muy preocupados por la talla, mi pregunta es ¿hacen ustedes algo al respecto, utilizan hormona de crecimiento o se quedan pequeñas?

Dr. Quirós-Tejeira:

No hay un estudio que pueda recordar en el que se haya demostrado el impacto de la hormona de crecimiento sobre el crecimiento lineal de estos pacientes. Cuando se les informa a los padres que su hijo tiene retraso en el crecimiento es frecuente que ellos busquen información relacionada y propongan el empleo de hormona de crecimiento. Ante esta situación hay que evaluar el riesgo-beneficio como la posibilidad de aumento de la presión intracraneal, entre otros.

Atresia de vías biliares

Alfredo Larrosa-Haro

RESUMEN

La atresia de vías biliares (AVB) resulta de la obstrucción inflamatoria y fibrosa de los conductos biliares, ocurre en los primeros meses de vida y se manifiesta como síndrome colestásico. Es la causa más frecuente y grave dentro de las enfermedades hepáticas pediátricas y constituye la principal indicación de trasplante hepático. Su historia natural es la progresión del daño hepático que lleva al paciente a la muerte en el segundo año de vida. Con frecuencia se asocia con desnutrición por ingestión deficiente de nutrimentos, mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles e incremento de los requerimientos energéticos y nutrimentales.

Los estudios que se realizan para la identificación de la AVB establecen la sospecha diagnóstica al evaluar la excreción de bilis, la morfología de las vías biliares o la histología hepática; su sensibilidad es superior a 90%. El diagnóstico definitivo lo establece el cirujano al explorar las vías biliares, habitualmente a través de una laparotomía exploradora. El diagnóstico nutricional se realiza con encuestas de la dieta, antropometría e indicadores bioquímicos.

La piedra angular del tratamiento es la realización de la portoenteroanastomosis antes de las 12 semanas de edad para restablecer en lo posible el drenaje biliar y limitar el daño hepático. La decisión y el momento del trasplante hepático es particular a cada caso. El tratamiento médico puede incluir diuréticos, antibióticos, derivados de sales biliares y esteroides. El tratamiento nutricional implica suplementos de vitaminas liposolubles y triglicéridos de cadena media por vía oral o parenteral.

ABSTRACT

Biliary atresia (BA) is the result of an inflammatory and fibrotic obliteration of the bile ducts. It occurs around birth and presents as cholestatic jaundice. BA is the most frequent cause of severe liver disease in children and it currently is the main indication of pediatric liver transplant. Its natural outcome is a rapid progression of the liver damage and death by liver failure along the second year. BA is commonly associated to malnutrition and growth impairment; insufficient nutrient ingestion, fat and soluble vitamin malabsorption and increased requirements of energy and nutrients are the proposed mechanisms.

The diagnosis of BA is suspected by studies that evaluate bile excretion, the morphology of the biliary tree and the liver histology; however, the final diagnosis is established by the surgeon usually during a laparotomy and a surgical cholangio-

graphy. Evaluation of the nutritional status may be performed with diet recalls, anthropometry and biochemical tests.

The corner stone of treatment is portoenterostomy performed before 12 weeks of age; the aims of this intervention are to reestablish de bile drainage and to limit the liver damage. Decision and timing of liver transplant is particular to each case; most children with BA eventually will require it. Medical support may include diuretics, antibiotics, bile salt derivates and steroids. Nutritional intervention is performed with soluble vitamin supplements, formulas with medium chain triglycerides, branched-chain amino acids and enteral nutrition.

Introducción

La atresia de vías biliares (AVB) es el resultado de una obstrucción inflamatoria y fibrosa de los conductos biliares intra y extrahepáticos que ocurre en los primeros meses de la vida y se manifiesta como síndrome colestásico.^{1,2} La variedad embrionica de la AVB explica alrededor de una quinta parte de los casos: la obstrucción biliar es intrauterina, probablemente está relacionada con una alteración del proceso de morfogénesis y suele asociarse con otras anormalidades anatómicas como poliesplenia, *situs inversus*, malrotación intestinal, porta preduodenal y anomalías de la vena cava inferior.^{3,4} En la forma perinatal los conductos biliares están permeables al nacimiento y la obstrucción biliar ocurre por un proceso de inflamación y fibrosis.^{5,6}

La AVB constituye el diagnóstico más frecuente en la mayor parte de las series de niños con enfermedad hepática crónica y cirrosis y suele ser la primera indicación de trasplante hepático pediátrico.⁶ Su historia natural es la evolución rápidamente progresiva del daño hepático con desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática, condiciones clínicas que en ausencia de tratamiento quirúrgico llevan al paciente a la muerte habitualmente en el transcurso del segundo año de vida.^{5,7}

Epidemiología

La incidencia de la AVB se ha establecido entre 1:800 a 1:1200 nacidos vivos en países industrializados que cuentan con información epidemiológica confiable;^{6,8} sin embargo, se desconoce si esta incidencia es similar en países en vías de desarrollo.

Las enfermedades crónicas del hígado constituyen una de las principales causas de desnutrición secundaria en hospitales pediátricos de referencia;⁹ en el Cuadro 12-1 se presenta la frecuencia de diagnósticos en la Clínica de Hígado de un hospital pediátrico de referencia de la seguridad social mexicana.^{1, 10}

En otro estudio transversal realizado en este mismo departamento clínico se evaluó el estado nutricional de 256 pacientes pediátricos atendidos en consulta externa y hospitalización en un periodo de 8 semanas;¹¹ en más de una tercera parte de los casos con enfermedad hepática crónica se identificó retraso en el crecimiento y afectación de las reservas de músculo y/o grasa evaluados por antropometría del brazo. En esta serie la mayor proporción de pacientes con enfermedades crónicas del hígado asociadas a desnutrición pertenecían a los grupos etarios de lactantes y preescolares con ra-

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.

CUADRO 12-1. Diagnóstico de enfermedad hepática primaria o secundaria en 104 pacientes pediátricos atendidos en el año 2004 en la Clínica del Hígado de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social⁹

Diagnóstico	n	(%)
Atresia de vías biliares	30	(28.8)
Hepatitis autoinmune	21	(20.2)
Síndrome de Alagille	11	(10.6)
Glucogenosis	9	(8.7)
Fibrosis hepática congénita	7	(6.7)
Quiste de colédoco	6	(5.8)
Enfermedad de Gaucher	3	(2.9)
Hepatitis C	3	(2.9)
Cirrosis criptogénica	3	(2.9)
Esteatohepatitis	2	(1.9)
Hepatitis B	2	(1.9)
Hepatitis neonatal idiopática	2	(1.9)
Galactosemia	1	(1.0)
Byler	1	(1.0)
Fibrosis quística	1	(1.0)
Tirosinemia	1	(1.0)
Deficiencia de alfa 1 antitripsina	1	(1.0)

zón de momios significativas. Este hallazgo es similar al de otras clínicas de hígado y probablemente se deba a que en lactantes y niños pequeños predominan los casos de AVB, otras entidades asociadas con colestasis grave y enfermedades metabólicas.⁸ En el Cuadro 12-2 se presenta la frecuencia de desnutrición en 79 niños con enfermedad hepática; el porcentaje de pacientes con puntuación z de la talla para la edad < -2DE fue 44.2% y de puntuación z de la circunferencia media del brazo para la edad 18.9%; al evaluar estos mismos indicadores antropométricos en el grupo de niños con AVB, los porcentajes de valores < -2 DE a 54.5 y 35.3% que equivale a 10 y 16 puntos porcentuales, respectivamente.¹²

Etiopatogenia

Etiopatogenia de la atresia de vías biliares

Existe evidencia de la participación de factores infecciosos virales –particularmente citomegalovirus, reovirus 3 y rotavirus–;^{6,13-15} inmunológicos,¹⁶ autoinmunes,^{17,18} gené-

CUADRO 12-2. Frecuencia y porcentajes de desnutrición evaluada por los indicadores puntuación z de la talla para la edad y de la circunferencia del brazo (CMB) para la edad < -2 DE en 79 pacientes pediátricos con enfermedad crónica del hígado. Distribución por grupos etarios. Los porcentajes se refieren al grupo total (n = 79). Comparación de frecuencias con χ^2 ²¹²

Grupo etario	Talla para la edad		CMB para la edad	
	(Puntuación z < -2DE)		(Puntuación z < -2DE)	
	n	(%)	n	(%)
Lactantes	13	(16.4)	8	(10.1)
Prescolares	13	(16.4)	5	(6.3)
Escolares	4	(5.1)	0	-
Adolescentes	5	(6.3)	2	(2.5)
Total	35	(44.2)	15	(18.9)

DE: Desviación estándar
 Lactantes: 1 a 23 meses. Prescolares: 24 a 71 meses. Escolares: 72 a 192 meses.
 Comparación de lactantes + prescolares *versus* escolares + adolescentes: Talla para la edad, *p* = 0.05. CMB para la edad: *p* = 0.034.

ticos,^{19,20} epigenéticos²¹ y morfogénéticos⁴ en la patogenia del proceso obstructivo de las vías biliares que eventualmente lleva a la detención del flujo de la bilis hacia el duodeno.^{4,6} En cualquier caso, la identificación de esta gran variedad de factores asociados apunta en el sentido de una entidad de origen multifactorial en la que la interacción de la vía biliar y el sistema inmunológico da como resultado un proceso inflamatorio común ante lesiones de diversa índole. La hipótesis vigente en relación con la etiología y la fisiopatogenia de la AVB en su variedad perinatal es que es el resultado de daño a la vía biliar en un paciente con susceptibilidad genética que ocurre alrededor del nacimiento –probablemente de tipo viral– y que origina una respuesta inmune que daña al epitelio biliar e induce una respuesta inflamatoria que eventualmente evoluciona a fibrosis y cirrosis.⁶

Fisiopatología de la desnutrición en la atresia de vías biliares

El hígado tiene un papel central en la homeostasis y en regulación energética y metabólica de los nutrientes. La alteración de estas funciones al interactuar con los mecanismos de desnutrición originados por la enfermedad hepática misma, condiciona que en los pacientes con EHC puedan ocurrir alteraciones del estado nutricional.²¹ Los mecanismos aceptados de desnutrición secundaria en la enfermedad hepática son ingestión deficiente de nutrientes secundaria a hiporexia, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por deficiente producción de sales biliares e incremento de los requerimientos energéticos y nutrimentales.²¹⁻²⁷ Existe controversia respecto a la ingestión de energía y nutrientes en niños con AVB como mecanismo de desnutrición secundaria. En un estudio reciente realizado en 23 lactantes con enfermedad hepática se demostró que la ingestión de energía, macro y micronutrientes evaluados por encuestas de la dieta eran discretamente superiores a los requerimientos recomenda-

dos por la Academia Nacional de las Ciencias^{28,29} y equiparable a la ingestión evaluada en un grupo control de lactantes sanos.³⁰ Aunque la ingestión de energía, proteínas y micronutrientes de los niños menores de 5 años con AVB puede ser cercana a la ingestión diaria recomendada para su edad, en la mayor parte de los casos no llena los requerimientos necesarios para mantener un incremento adecuado de peso y talla. En un estudio de seguimiento longitudinal realizado en la década de 1990 en lactantes con AVB, aun en aquellos en quienes se consiguió una portoenteroanastomosis exitosa con mejoría o supresión de la colestasis, se observó desaceleración del crecimiento en los dos primeros años de vida.³¹

Los niños con AVB tienen una elevada probabilidad de presentar desnutrición proteínico-energética, retraso en el crecimiento lineal y deficiencia tanto de vitaminas liposolubles como de nutrientes inorgánicos.^{1,10-12, 32,33} En la AVB se ha demostrado una relación directa entre la magnitud del daño hepático evaluada por diversas pruebas de funcionamiento hepático, particularmente la bilirrubina conjugada y la albúmina, con el estado nutricional.^{12,34,35} En el Cuadro 12-3 se presentan datos de correlaciones lineales que muestran que a mayor concentración de bilirrubina directa, mayor afectación de los indicadores antropométricos, situación que se puede interpretar como una estrecha relación entre la magnitud del daño hepático y el crecimiento.¹²

Cywes realizó en 1990 un estudio en pacientes con AVB y demostró que tienen desaceleración en el crecimiento, además de deficiencia de nutrientes inorgánicos y vitaminas; la evaluación antropométrica mostró que todos los pacientes presentaron peso, talla y circunferencia cefálica por debajo del percentil 3 y deficiencia en las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles y de nutrientes como cobre y zinc.³⁶ Shepherd en 1991 llevó a cabo un trabajo de evaluación bioquímica y de composición corporal en 37 pacientes con enfermedad hepática crónica con niños de 6 meses a 14 años de edad en lista de espera para trasplante hepático. Observó que durante el tiempo

CUADRO 12-3. Correlación lineal entre el valor de z de diferentes indicadores antropométricos y la concentración de bilirrubina directa en suero en 79 pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica¹²

Indicador antropométrico	r	p
Pliegue cutáneo tricipital	-0.603	< 0.001
Área grasa del brazo	-0.524	< 0.001
Índice grasa del brazo	-0.491	< 0.001
Circunferencia media brazo	-0.481	< 0.001
Área total de brazo	-0.477	< 0.001
Área muscular de brazo	-0.467	< 0.001
Peso/edad	-0.416	< 0.001
Talla/edad	-0.365	0.001
Peso/talla	-0.330	0.003
Índice de masa corporal	-0.278	0.030
Circunferencia cefálica	-0.271	0.115

de espera para el trasplante ocurrió deterioro nutricional caracterizado por medición de la masa celular por medio de potasio corporal total y puntuación $z < -2$ DE para la talla; la estimación promedio de la ingestión de energía por vía oral a libre demanda fue $63 \pm 5\%$ de la ingestión diaria recomendada para la edad.²¹ En Italia, Roggero en 1997 realizó un estudio similar al de Shepherd en 49 niños con enfermedad hepática crónica a los que se les realizó encuesta de la dieta y evaluación antropométrica; en este trabajo se evidenció la presencia de desnutrición secundaria aguda y crónica con puntuación $z < -2$ DE para el peso, la talla, y las áreas grasa y muscular; sin embargo, la ingestión de energía obtenida de las encuestas fue adecuada para las recomendaciones diarias aunque evidentemente insuficiente para este tipo de pacientes.²⁴

Diagnóstico

Diagnóstico de atresia de vías biliares

El amplio grupo de entidades nosológicas que conforman la enfermedad hepática crónica en los lactantes es heterogéneo y sin embargo su comportamiento clínico es similar, por lo que un enfoque razonable podría ser considerarlas inicialmente como *síndrome colestásico*, el que se integra por ictericia con incremento de bilirrubina directa en el suero (> 1 mg/dL si la bilirrubina total es menor de 5 mg o 20% de la bilirrubina total si esta es mayor de 5 mg/dL), coluria, hipocolia o acolia, hepatomegalia, esplenomegalia y en algunos casos manifestaciones de hipertensión portal en forma de sangrado del tubo digestivo alto por várices esofágicas, ascitis y red venosa colateral.³⁷ La evaluación del lactante con síndrome colestásico se debe considerar como una urgencia diagnóstica ya que en algunos casos como la AVB, el quiste del colédoco y la galactosemia, el tratamiento médico o quirúrgico inmediato pueden permitir modificar la historia natural de la enfermedad y cambiar radicalmente el pronóstico.³⁸

El diagnóstico definitivo de AVB lo establece el cirujano en el momento de realizar la exploración de las vías biliares, habitualmente auxiliado por una colangiografía transoperatoria laparoscópica o durante una laparotomía exploradora; el diagnóstico también lo puede establecer el patólogo en el estudio *post-mortem*. Los estudios que se realizan para la identificación de la AVB establecen la *sospecha* de la misma e indican la exploración quirúrgica (laparoscópica o abierta) del hígado y del hilio hepático. Estos estudios histológicos o de gabinete tienen sensibilidad, especificidad y valor predictivo variables pero que suele ser mayor de 90%; la preferencia para su empleo en la práctica depende de los recursos y experiencia de cada equipo clínico-quirúrgico con un procedimiento específico de diagnóstico. Las pruebas que miden la excreción de la bilis hacia el duodeno son el gammagrama radioisotópico con IDA marcado con Tc⁹⁹ y la prueba de la sonda duodenal.³⁸⁻⁴⁰ La evaluación morfológica de las vías biliares para identificar disminución de su calibre o su ausencia se puede realizar por estudios de imagen, particularmente con el ultrasonido;⁴¹ una variante ecográfica útil puede ser la identificación de la “cuerda triangular”.⁴² Algunos grupos realizan la colangiografía retrógrada endoscópica con el objeto de identificar la permeabilidad u obstrucción de la vía biliar; sin embargo, este es un procedimiento poco utilizado por sus dificultades técnicas por el tamaño de los pacientes y por la necesidad de un duodenoscopio para lactantes que suele ser un equipo poco accesible.⁴³⁻⁴⁵ La experiencia con tecnología de punta –resonancia magnética– de empleo reciente en este tipo de pacientes se encuentra en fase de aprendizaje aunque proba-

blemente constituya una herramienta diagnóstica eficaz en el futuro inmediato.⁴⁶⁻⁴⁹ Algunos grupos pediátricos utilizan a la biopsia hepática percutánea o laparoscópica para establecer el diagnóstico de AVB; la eficacia de este procedimiento depende de la habilidad del patólogo por una parte y del momento evolutivo de la entidad en que se realice, ya que en etapas tempranas puede ser indistinguible de otras causas de colestasis y etiquetarse como hepatitis neonatal.^{50,51}

Diagnóstico del estado nutricio en atresia de vías biliares

El diagnóstico del crecimiento puede establecerse de manera confiable con las mediciones antropométricas de la longitud y la circunferencia cefálica.¹² El indicador antropométrico puntuación z de la talla para la edad puede ser la mejor alternativa en todos los grupos etarios pediátricos. La circunferencia cefálica para la edad tiene una buena correlación con la longitud en niños menores de 36 meses de edad.^{12,53}

El retraso en el crecimiento en lactantes con AVB—identificable tanto en la velocidad de incremento de longitud como de circunferencia cefálica—es un evento que aparece en los primeros meses de vida, que empeora rápidamente en el transcurso del primer año de vida extrauterina y que parece afectar a la mayor parte de los pacientes aun en presencia de una portoenteroanastomosis exitosa.³¹ En el Cuadro 12-4 se presenta la evaluación de longitud y circunferencia cefálica en 69 lactantes con AVB evaluados en diferentes estudios realizados entre 2004 y 2010; ambos indicadores antropométricos se ubicaron consistentemente por debajo -2 DE, considerado límite inferior del parámetro de normalidad, datos que muestran la magnitud de afectación del crecimiento longitudinal y del sistema nervioso central en estos pacientes.^{12,30,52,53}

El peso para la talla se sigue empleando para la evaluación del estado nutricio actual de pacientes con AVB. Este indicador forma parte de la calificación PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease* por sus siglas en inglés) a pesar de que desde hace dos décadas se ha puesto en duda la utilidad del peso para este fin debido a la composición corporal peculiar de los niños con enfermedades crónicas del hígado que suelen tener retención de líquidos—particularmente en forma de ascitis—y al crecimiento del hígado y del bazo.^{12,54} En el Cuadro 12-4 se presentan los datos del indicador peso para la talla de 69 lactantes con atresia de vías biliares estudiados en un periodo de 6 años en cuatro estudios que los ubican en el área de la curva cercana al cero, lo que de acuerdo con la clasificación de la OMS se considera como estado nutricio normal; sin embargo, en la última columna del cuadro se presenta el valor de z de la circunferencia media del brazo que muestra valores de z fuera de normalidad 2 DE, lo que se puede interpretar como déficit de tejido graso y muscular y desnutrición;^{12,30,52,53} estas observaciones parecen ratificar la poca sensibilidad del peso para la talla para identificar desnutrición.

En un estudio reciente realizado en 15 lactantes con enfermedad crónica del hígado—12 de ellos con AVB—se validó a los indicadores antropométricos directos e indirectos del brazo a través de la evaluación de la masa corporal de grasa y músculo con el hallazgo de regresiones significativas que permiten afirmar que la antropometría del brazo es un buen predictor de la composición corporal en este tipo de pacientes y por ende constituye una herramienta útil en el diagnóstico del estado nutricio actual; como era de esperarse, en este estudio no se demostró correlación significativa con el peso para la talla.⁵⁵

La absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K está estrechamente relacionada con la secreción de ácidos biliares a la luz intestinal, condición que está afectada en los

CUADRO 12-4. Mediana y rango intercuartilar 25-75 de la puntuación z de indicadores de crecimiento y del estado nutricional actual en 69 lactantes con atresia de vías biliares y 20 lactantes sanos

Autor	n	Talla para la edad		Circunferencia cefálica para la edad		Peso para la talla		Circunferencia del brazo para la edad	
		ZM	(RIC)	ZM	(RIC)	ZM	(RIC)	ZM	(RIC)
Hurtado <i>et al.</i> , 2007 ¹²	22	-2.1	(1.4)	-2.6	(1.7)	-0.6	(0.9)	-2.3	(1.1)
Larrosa <i>et al.</i> , 2009 ³⁰	20	-2.6	(0.9)	-2.2	(1.0)	-0.9	(0.7)	-3.7	(0.8)
Hurtado <i>et al.</i> , 2010	12	-3.1	(0.9)	-2.7	(0.5)	0.6	(0.4)	-3.8	(0.8)
Macías <i>et al.</i> , 2010	15	-2.1	(0.5)	-1.6	(1.7)	0.9	(0.7)	-3.1	(1.9)
Larrosa <i>et al.</i> , 2009 ³⁰	20	0.5	(0.6)	0.6	(0.4)	-0.2	(0.6)	-0.1	(0.7)

ZM: Zeta de la mediana. RIC: Rango intercuartilar 50-75.

niños con AVB, lo que hace que la malabsorción de estos micronutrientes sea frecuente en estos pacientes.⁵⁶ Aunque la medición de los valores en suero de estos micronutrientes no siempre es la mejor manera de evaluar su estado nutricional, desde hace tres décadas se describió deficiencia de vitaminas liposolubles en el suero de pacientes con AVB.³⁶ La deficiencia de vitaminas liposolubles puede ocurrir incluso en pacientes que reciben suplementos vitamínicos y que tienen una portoenteroanastomosis funcional.³⁶

Los niños con AVB tienen un riesgo incrementado de presentar deficiencia de calcio, fósforo, magnesio, zinc y hierro por mecanismos diversos que incluyen la formación de jabones insolubles,⁵⁷ excreción renal aumentada,⁵⁸ ingestión disminuida⁵⁹ y en el caso del hierro, pérdidas agudas y crónicas por hipertensión portal.⁶⁰

Tratamiento

Tratamiento de la atresia de vías biliares

La AVB es una enfermedad cuya historia natural es la rápida progresión del daño hepático y muerte por falla hepática alrededor de los 18 meses de edad. Las alternativas vigentes para modificar esta historia natural incluyen a la portoenteroanastomosis y al trasplante hepático. En la primera, al restablecerse el flujo biliar se pueden revertir los mecanismos de daño al hígado y alargar la supervivencia por años o décadas; los factores que parecen determinar la eficacia de este procedimiento son la edad en la que se realiza la cirugía, la experiencia del centro, la coexistencia de anomalías congénitas, y la presencia de eventos de colangitis posterior a la cirugía.^{1,8,32,60,61} Sin embargo,

a pesar de una portoenteroanastomosis exitosa, la mayor parte de los casos evoluciona a cirrosis con una supervivencia a 20 años en ausencia de trasplante hepático menor de 20%.^{1,8,43,62,64} En este contexto, el trasplante hepático conforma una alternativa eficaz a mediano y largo plazo. Sin embargo, el control de las variables que determinan la evolución, muy particularmente la detección temprana de la colestasis –alrededor de la tercera semana de edad– y la realización de la portoenteroanastomosis temprana por un equipo experimentado en la técnica operatoria, en el manejo posoperatorio inmediato y en la intervención nutricia efectiva pueden mejorar significativamente la evolución favorable.^{64,66}

El tratamiento médico es un coadyuvante del tratamiento quirúrgico y se puede dividir en: a) soporte nutricio en forma de suplementos o alimentación enteral en un intento para restituir las deficiencias nutrimentales que ocurren como consecuencia de la producción disminuida de bilis y de sales biliares que condicionan malabsorción de grasas de vitaminas liposolubles,⁶⁷⁻⁷³ b) fármacos para modificar los fenómenos inflamatorios que ocurren en el hígado y en las vías biliares, particularmente en las primeras semanas de evolución de la enfermedad⁷⁴⁻⁷⁶ y c) intervenciones farmacológicas o endoscópicas dirigidas al manejo de complicaciones como infecciones, –particularmente colangitis– ascitis y sangrado del tubo digestivo por várices esofágicas.^{8,32,69}

Tratamiento de la hipertensión portal

Prácticamente todos los niños con AVB presentan síndrome de hipertensión portal (várices esofágicas, esplenomegalia, red venosa colateral y sangrado del tubo digestivo alto). Durante el cuadro agudo el tratamiento hemodinámico se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos; el manejo endoscópico de los episodios agudos de hemorragia se realiza con esclerosis o aplicación de ligaduras a las várices esofágicas sangrantes. El tratamiento quirúrgico con derivaciones porto-sistémicas –particularmente esplenorenal– y con devascularización esofagogástrica pueden ser útiles para el control del sangrado por hipertensión portal en corto o mediano plazo. Sin embargo, los tratamientos referidos para sangrado por hipertensión portal suelen ser paliativos ya que el daño hepático en la AVB es progresivo. La solución definitiva en los pacientes con atresia biliar y cirrosis establecida es el trasplante hepático.^{2,8,69}

Tratamiento nutricio en atresia de vías biliares

El soporte nutricio en forma de suplementos o alimentación enteral constituye una técnica para restituir las deficiencias nutrimentales que ocurren como consecuencia de la producción disminuida de bilis y de sales biliares que condicionan malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles y de los otros mecanismos de desnutrición secundaria referidos con anterioridad. La absorción de vitaminas liposolubles depende de la concentración adecuada de ácidos y sales biliares. Los pacientes con enfermedad hepática como atresia de vías biliares deberán recibir suplemento para evitar deficiencias.^{69,72,73} En el Cuadro 12-5 se refieren las recomendaciones de vitaminas y micronutrientes inorgánicos en pacientes con atresia de vías biliares.

Se han diseñado fórmulas que contienen aproximadamente la mitad de sus grasas como triglicéridos de cadena media (TCM) que están constituidos por ácidos grasos de cadenas C8 a C12, que proveen un mejor balance positivo de energía en presencia de colestasis.^{67,69,70} Los triglicéridos de cadena larga requieren de sales biliares y de for-

CUADRO 12-5. Dosis y frecuencia de nutrimentos empleados en pacientes con atresia de vías biliares

Nutrimento	Dosis	Frecuencia	Vía de administración	Comentarios
Vitamina A	5 000 a 25 000 IU	Cada 24 horas	Oral	Presentación hidrosoluble
Vitamina D	15 a 50 mcg/día	Cada 24 horas	Oral	3 a 5 microgramos kg día como 25 –OHD si hay raquitismo
Vitamina E	15 a 25 mg/día	Cada 24 horas	Oral	Presentación hidrosoluble
Vitamina K	2.5 mg	Dos veces por semana	Intramuscular	
Vitamina K	5 mg	Cada 24 horas	Intramuscular	
Calcio	25 a 100 mg/kg 800 a 1200 mg	Cada 24 horas	Oral	
Fósforo	25 50 mg/kg o 500 mg	Cada 24 horas	Oral	
Magnesio	30 a 80 mg/día	Cada 24 horas	Oral	Presentación en óxido de magnesio
Zinc	10 mg	Cada 24 horas	Oral	Zinc elemental
Selenio	1 a 2 mcg/kg	Cada 24 horas	Oral	
Hierro	5 a 6 mcg/kg	Cada 24 horas	Oral	Hierro elemental

mación de micelas para su solubilización. Los TCM son relativamente solubles en agua y se absorben directamente a la circulación portal. Por esta razón los TCM pueden ser utilizados en la dieta en pacientes con colestasis para reducir la esteatorrea, mejorar el balance de energía y favorecer el crecimiento y la recuperación nutricia. Los pacientes que están alimentados en forma exclusiva con leche humana deberán suplementarse con fórmulas de este tipo si el crecimiento no es adecuado.⁷²

La cuantificación de aminoácidos en el plasma en pacientes con colestasis crónica y cirrosis, como los pacientes con atresia de vías biliares es anormal, con niveles bajos de aminoácidos de cadena ramificada y elevados de aminoácidos aromáticos.⁷⁷ Estos cambios reflejan una cinética anormal de aminoácidos en la que ocurre un incremento de utilización de aminoácidos de cadena ramificada promovida por hiperinsulinemia como sustrato alternativo de gluconeogénesis, lo que daña el proceso enzimático de los aminoácidos aromáticos. Esta evidencia apoya el empleo de dietas suplementadas con aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con enfermedad hepática.⁷³

La postura de que los pacientes con encefalopatía deben manejar proteínas de 0.5 a 1 g/kg/día se ha mantenido por décadas; sin embargo, diversos estudios han demostrado que se pueden manejar cantidades mayores que pueden oscilar entre 2 y 4 g/kg/día de proteínas en pacientes con enfermedad hepática grave incluso con hiperamonemia sin provocar encefalopatía ni condicionar progresión del daño hepático. Charlton utilizó alimentación enteral por 8 semanas y 4 a 5 g/kg/día de proteínas en pacientes pediátricos con cirrosis, sin incremento de los niveles de amonio de manera significativa; en este estudio no se demostró alteración del

aminograma además de que ningún paciente desarrolló encefalopatía durante el tratamiento con nutrición enteral.⁷⁶

En un ensayo clínico se comparó la eficacia de la alimentación enteral *versus* oral con una fórmula con TCM en la prevención de desnutrición en lactantes con AVB.⁷⁷ Se estudiaron lactantes de 3 a 9 meses de edad con AVB, ocho en el grupo enteral (fórmula con TCM, infusión nasogástrica, kcal ~140 de la ingestión diaria recomendada) y siete en el oral (fórmula con TCM, alimentación oral a libre demanda) por un periodo de tres meses. El estado nutricional se evaluó con indicadores antropométricos. La alimentación enteral preservó el crecimiento longitudinal, cefálico y el área muscular, además de incrementar la masa grasa. El principal efecto adverso de la intervención nutricional fue infección respiratoria. El manejo con esta técnica de intervención enteral por semanas o meses puede estar indicado en centros en donde el tiempo de espera para un trasplante hepático puede alargarse por meses; en estas condiciones la presentación del crecimiento longitudinal y del sistema nervioso central puede tener implicaciones indiscutibles para el crecimiento y desarrollo con visión de mediano y largo plazo.

Puntos relevantes

- La atresia de vías biliares en la enfermedad hepática crónica es más frecuente y grave en niños y constituye la primera indicación de trasplante hepático pediátrico.
- Aunque su etiología es desconocida, la hipótesis vigente es que es el resultado de un daño a la vía biliar en un paciente con susceptibilidad genética que ocurre alrededor del nacimiento, probablemente de tipo viral y que origina una respuesta inmune que daña al epitelio biliar e induce una respuesta inflamatoria que eventualmente evoluciona a fibrosis y cirrosis.
- Su presentación clínica es con ictericia, coluria, acolia, hepatomegalia y síndrome de hipertensión portal.
- La sospecha diagnóstica se establece con estudios de gabinete que evalúan la secreción de bilis, la imagen del árbol biliar y la histología del hígado. El diagnóstico definitivo lo establece el cirujano pediatra a través de una laparotomía exploradora y una colangiografía transoperatoria.
- La mayoría de los lactantes y preescolares con atresia de vías biliares presenta retraso en el crecimiento lineal, desnutrición proteínico-energética y deficiencias nutricionales específicas.
- La piedra angular del tratamiento inicial es la portoenteroanastomosis realizada antes de las 12 a 14 semanas de edad. Sin embargo, eventualmente una proporción importante de casos requerirá trasplante hepático. El tratamiento médico incluye diuréticos, antiinflamatorios esteroideos, fármacos derivados de sales biliares, antibióticos. En el tratamiento nutricional se utilizan fórmulas semielementales con triglicéridos de cadena media, aminoácidos de cadena ramificada y alimentación enteral.

REFERENCIAS

1. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology*. 2007;46:566-581.

2. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis.* 2006;10:73-88.
3. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, Tronche F, Schutz G, Babinet C, *et al.* Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development.* 2002;129:1829-1838.
4. Mieli-Vergani G, Hadzic N. Biliary atresia and neonatal disorders of the bile ducts. En: Wyllie R, Hyams JS. *Pediatric gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006; pp. 869-881.
5. Sokol RJ, Mack D, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: Current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4-21.
6. Carvalho E, Pontes-Ivantes CA, Bezerra JA. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:105-120.
7. Zavala Ocampo J, Larrosa Haro A, Rojas Pineda NA, Abundis Castro L, Rodríguez Alvarez TH, Soto González R, Vázquez Camacho G, Coello Ramírez P. Sobrevida en niños postoperados de vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex.* 1989;54:320.
8. Balistreri WE, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007; pp. 248-261.
9. Macías-Rosales R, Vázquez-Garibay EM, Larrosa-Haro A, Rojo-Chávez M, Bernal-Virgen A, Romero-Rubio H. Secondary malnutrition and overweight in a pediatric referral hospital: Associated factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:226-232.
10. Hurtado-López EF, Larrosa-Haro A, Vázquez Garibay EM, Macías-Rosales R, Bojórquez-Ramos MC, Romero-Velarde E. Clínica de Hígado en un hospital pediátrico de referencia: Etiología y magnitud de daño hepático. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71:164.
11. Larrosa-Haro A, Macías-Rosales R, Hurtado-López E, Cámara-López ME, Rodríguez-Anguiano K, Luna-Pech A. Secondary malnutrition in a GI and Nutrition department of a pediatric referral hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:E61.
12. Hurtado-López E, Larrosa-Haro A, Vázquez-Garibay Edgar M, Macías-Rosales R, Troyo-Sanromán R, *et al.* Liver function test results predict nutritional status evaluated by arm anthropometric indicators. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:451-457.
13. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Orvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:57-64.
14. Morecki R, Glaser JH, Cho S, Balistreri WF, Horwitz MS. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med.* 1982;307:481-484.
15. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, *et al.* Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis.* 1996;174:8-15.
16. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis.* 2001;21:517-524.
17. Jurado A, Jara P, Camarena C, Hierro L, Lahoz C, Palomino P. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:557-558.
18. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res.* 2005;57:87R-94R.
19. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, Tagawa M, Nakamura A, Nakano M, *et al.* The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology.* 2002;36:904-912.
20. ZhangDY, Sabla G, Shivakumar P, Tiao G, Sokol RJ, Mack C, *et al.* Coordinate expression of regulatory genes differentiates embryonic and perinatal forms of biliary atresia. *Hepatology.* 2004;39:954-962.
21. Sheperd RW. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Pediatr Child Health.* 1991;27:295-299.

22. Heubi JE, Heyman MB, Shulman RJ. The impact of liver disease on growth and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:S55-59.
23. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:265-277.
24. Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, Stuflesser S, Nebbia G, Bracaloni D, *et al.* Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1852-1857.
25. Pierro A, Koletzko B, Carnielli V, Superina RA, Roberts EA, Filler RM, *et al.* Resting energy expenditure is increased in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1989;24:534-538.
26. Weisdorf SA, Freese DK, Fath JJ, Tsai MY, Cerra FB. Amino acid abnormalities in infants with extrahepatic biliary atresia and cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6:860-864.
27. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology.* 1999;30:655-664.
28. Kleinman RL. Feeding the child. American Academy of Pediatrics Pediatric nutrition handbook. 5th. Ed. Philadelphia: American Academy of Pediatrics; 2004.
29. Kleinman RL. Micronutrients and macronutrients. American Academy of Pediatrics Pediatric nutrition handbook. 5th. Ed. Philadelphia: American Academy of Pediatrics; 2004.
30. Larrosa-Haro A, Fernández-Fonseca BA, Chávez-Palencia C, Salazar-Preciado LL, Lizárraga-Corona E, Rodríguez-Anguiano AK, *et al.* Ingestión de energía, macronutrientes, nutrientes inorgánicos y vitaminas en lactantes con enfermedad hepática crónica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74(Supl 2):71.
31. Larrosa-Haro A, Bonal-Pérez MA, Rodríguez-Álvarez TH, Martínez-Puente EO, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Atresia de vías biliares: Estudio prospectivo de manejo con nutrición enteral con una fórmula semielemental con triglicéridos de cadena media. *Rev Gastroenterol Mex.* 1996;61:39.
32. Kelly DA. Nutrition and growth in patients with chronic liver disease. *Indian J Pediatr.* 1995;62:533-544.
33. Pawłowska J, Socha P, Socha J. Nutrition in pediatric patients before liver transplantation. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2007;58:111-118.
34. Malatack J, Schaid DJ, Urbach AH, Gartner JC, Zitelli BJ, Rockette H, *et al.* Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr.* 1987;111:479-489.
35. United Network for Organ Sharing. [Home page on the internet]. Available from <http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=99>
36. Cywes C. Assessment of the nutritional status of infants and children with biliary atresia. *S Afr Med J.* 1990;77:131-135.
37. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Coletti RB, *et al.* 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;39:115-128.
38. Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Duodenal-tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:311-315.
39. Meisheri IV, Kasat LS, Kumar Abahety G, Sawant V, Kothari P. Duodenal intubation and test for bile: a reliable method to rule out biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:392-395.
40. Esmaili J, Izadyar S, Karegar I, Gholamrezanezhad A. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. *Abdom Imaging.* 2007;32:243-247.
41. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology.* 2007;244:845-851.
42. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Subramaniam R, Tan CE, Goh. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol.* 2000;30:69-73.
43. Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, *et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol.* 2009;51:1055-1060.

44. Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely AS, Davenport M, *et al.* Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:435-441.
45. Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:365-370.
46. Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology.* 2002;222:687-691.
47. Takaya J, Nakano S, Imai Y, Fujii Y, Kaneko K. Usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography in biliary structures in infants: a four-case report. *Eur J Pediatr.* 2007;66:211-214.
48. Fitoz S, Edren A, Boruban S. Magnetic resonance cholangiopancreatography of biliary system abnormalities in children. *Clin Imaging.* 2007;31:93-101-105.
49. Avni FE, Segers V, De Maertelaer V, Cadranet S, Dassonville M, Delaet MH, *et al.* The evaluation by magnetic resonance imaging of hepatic periportal fibrosis in infants with neonatal cholestasis: preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1128-1133.
50. Ahmad M, Afzal S, Roshan E, Mubarik A, Bano S, Khan SA, *et al.* Usefulness of needle biopsy in the diagnosis of paediatric liver disorders. *J Pak Med Assoc.* 2005;55:24-28.
51. Aktas S, Diniz G, Ortac R. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:1811-1813.
52. Larrosa-Haro A, Hurtado-López EF, Macías-Rosales R, Vásquez-Garibay EM. Liver damage severity evaluated by liver function tests and the nutritional status estimated by anthropometric indicators. En: Preedy VR, *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease.* Springer, Londres 2011 (en prensa).
53. Hurtado-López R, Vásquez-Garibay EM, Larrosa-Haro A. Arm anthropometrical indicators predict growth in children with chronic liver disease. *Proceedings, Annual Meeting of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* 2011. Octubre 11-15; New Orleans, USA.
54. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:203-208.
55. Hurtado-López EF, Vásquez-Garibay EM, Larrosa-Haro A, Trujillo-Trujillo X. Correlation of body composition indicators evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry with anthropometrical indicators in infants and toddlers with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:E78-E79.
56. Andrews WS, Pau CM, Chase HP, Foley LC, Lilly JR. Fat soluble vitamins in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1981;16:284-290.
57. Feranchak AP, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF: *Liver disease in children.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007. pp. 204-216.
58. Goksu N, Ozsoylu S. Hepatic and serum levels of zinc, copper and magnesium in childhood cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:459-462.
59. Hambidge KM, Krebs NF, Lily JR, Zerbe GO. Plasma and urine zinc in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6:872-877.
60. Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Wilcox J, *et al.* Pre-operative nutritional support in children with end-stage liver disease accepted for liver transplantation: an approach to management. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990;5:566-572.
61. Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H. Surgery for biliary atresia - is there a European consensus? *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:180-183.
62. Sokol RJ. Biliary atresia screening: why, when, and how? *Pediatrics.* 2009;123:e951-2.
63. Erlichman J, Hohlweg K, Haber BA. Biliary atresia: how medical complications and therapies impact outcome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3:425-434.

64. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009;123:1280-1286.
65. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, *et al*. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999–2002). *Lancet*. 2004;363:1354-1357.
66. Wong KK, Chung PH, Chan IH, Lan LC, Tam PK. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:631-634.
67. Macías-Rosales R, Larrosa-Haro A. Efficacy of Enteral vs. Oral Nutrition with a Medium-Chain Triglyceride Formula to Prevent Malnutrition and Growth Impairment in Infants with Biliary Atresia. Proceedings, Annual Meeting of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2011. Octubre 11-15; New Orleans, USA.
68. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
69. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child*. 2007;92:1132-1135.
70. Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, Shaw BW Jr., Venderhoof JA. Nutritional support of the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*. 1987;110:679-686.
71. Weber A, Roy CC. The malabsorption associated with chronic liver disease in children. *Pediatrics*. 1972;50:73-83.
72. Cohen MI, Gartner LM. The use of medium-chain triglycerides in the management of biliary atresia. *J Pediatr*. 1971;79:378-384.
73. Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N. Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2000;35 Suppl 12:7-12.
74. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani GHadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids, after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology*. 2007;46:1821-1827.
75. Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Fumino S, Ono S. The significance of steroid therapy after hepatoportoenterostomy in infants with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17:100-103.
76. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani GHadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids, after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology*. 2007;46:1821-1827.
77. Charlton CP, Buchanan E, Holden CE, Preece MA, Green A, Booth IW, *et al*. Intensive enteral feeding in advanced cirrhosis: reversal of malnutrition without precipitation of hepatic encephalopathy. *Arch Dis Child*. 1992;67:603-607.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Alejandro Flores:

Muy interesante y muy completa tu presentación, yo creo que no hay ningún otro grupo de pacientes hepáticos tan bien estudiados desde el punto de vista nutricional. Tengo dos preguntas para ti. La primera, ¿los prematuros no tienen atresia de vías biliares?, la segunda ¿cómo interpretas los valores de gama glutamiltransferasa (GGT) en pacientes que tienen problema de colestasis neonatal? Por último, quiero ver si tienes algún comentario de este artículo que recientemente salió en el último *Journal* en nuestra sociedad en el cual comentan que no hay suficiente evidencia en la literatura para soportar que los 60 días, el tiempo crítico para operar pacientes con Kasai. Todos nosotros aprendimos que el tamaño de los ductos en el *porta hepatis* de 200 micrones tiene que ver con el tiempo de evolución pero en este artículo de Wong se discute que aún después de 100 días en la experiencia de este grupo no tuvieron diferencias en la evolución de estos pacientes.

Dr. Larrosa-Haro:

Nuestra experiencia es que prácticamente no tenemos niños pretérmino que tengan atresias biliares y esta parece ser la experiencia en todo el mundo. Me parece que no hay una explicación clara de por qué no ocurre esto, por qué no nacen antes, ni siquiera los que son de tipo intrauterino; no conozco experiencia publicada que dé una explicación de esta situación. El segundo punto es que nuestros niños con este tipo de problema, me imagino que la experiencia de todos es igual, tienen incremento importante de la GGT en el momento del diagnóstico, es un indicador de daño ductal y el hallazgo de niveles normales o cercanos a lo normal podría ayudar a establecer el diagnóstico diferencial de los síndromes de colestasis intrafamiliar progresiva. El tiempo de la portoenteroanastomosis desde mi punto de vista sigue estando en la discusión. Los mejores resultados en este aspecto son los publicados por los grupos franceses e ingleses quienes tienen la mejor supervivencia con operaciones tempranas realizadas incluso antes de los dos meses. La experiencia a la que te refieres alarga el tiempo de decisión a 100 días, un poco más de 3 meses, con una probabilidad de supervivencia similar a la cirugía realizada antes de los 3 meses. Este punto de corte puede ser trascendente sobre todo para grupos con baja disponibilidad de trasplante hepático como ocurre en Latinoamérica, en el que esta decisión puede ser determinante para algún paciente.

Dr. Gerardo Zaragoza (México):

Con respecto a lo que mencionaba de los oligoelementos, en el tratamiento de estos pacientes yo había visto también en unas guías que

se hace mucho énfasis en tener cuidado con el manejo del hierro, porque estos pacientes después de que, digamos, cursan con anemias, algunos de ellos están sangrando, si nosotros nos pasamos en la dosis de hierro también podemos ocasionar mayor daño al hígado y estos niños tratamos de mantenerlos en las mejores condiciones para que lleguen al trasplante. Otro detalle, el incremento de los ácidos grasos que sean de cadena media, que manejan porcentajes de 50 a 70%, no debe ser nada más hacer el énfasis en los triglicéridos de cadena media, sino también recordar que debemos de poner no menos de 10% de ácidos grasos poliinsaturados, porque también son ácidos grasos que son esenciales para los pacientes.

Dr. Alfredo Larrosa:

En relación con la primera pregunta, creo que está en debate la suplementación sistemática de hierro en estos niños. Por supuesto llega un momento en que los pacientes están deteriorándose a tal grado, sobre todo en los hospitales como el nuestro en que transcurren muchos meses o que no llegan al trasplante hepático, que va ocurriendo un deterioro progresivo de todos los indicadores del estado nutricional incluyendo los del hierro. Nuestra postura es administrar alrededor de 6 microgramos diarios de hierro elemental por vía oral considerando la cantidad que contiene la fórmula y el volumen de fórmula ingerido para determinar si se requiere un suplemento farmacológico. Las decisiones ulteriores se pueden tomar de acuerdo a los valores de los indicadores serológicos del estado nutricional del hierro. Creo que todos tenemos la experiencia de que estos niños requieren transfusiones frecuentes, lo cual va a complicar mucho la situación nutricional del hierro.

Las fórmulas con triglicéridos de cadena media de que disponemos para el manejo de estos casos no son exclusivamente de cadena media y tienen un poco más de sus lípidos en este tipo de triglicéridos; el resto son triglicéridos de cadena larga que incluyen los ácidos grasos esenciales. Queda la duda de qué cantidad de estas grasas administradas a los niños con atresia de vías biliares se absorbe, se distribuyen por la circulación porta y sistémica y se incorporan a la estructura y funciones del organismo. ¿No sería aventurado especular que su déficit esté relacionado con el trastorno del crecimiento del sistema nervioso central que es evidenciado o cuando menos sugerido por las mediciones seriamente afectadas de la circunferencia cefálica que se presentaron hace unos minutos?

Dr. Norberto Sotelo (México):

Me da la impresión de que en la República Mexicana, fuera de las ciudades grandes, este es un problema al que no le vemos realmente una solución. La mayoría de los pacientes con atresia de vías biliares llegan en etapas muy tardías y cuando se insiste que en lugar de estar esperando biopsias percutáneas se realice la biopsia a cielo

abierto y el procedimiento quirúrgico temprano. Lo digo por los problemas que vivimos en el hospital en donde yo he trabajado. La pregunta es ¿si a usted con estos procedimientos de diagnóstico que nos señaló, en los que se incluyen ultrasonido y sonda, le es suficiente para indicar el procedimiento quirúrgico? Según lo que pude notar en lo que expuso, eso es por un lado y nada más que nos reafirme eso. La otra pregunta sería ¿en qué momento y cuáles son los antiinflamatorios que estarían indicados y también cuál es el momento del tratamiento farmacológico para la colestasis y cuáles son estos fármacos?

Dr. Alfredo Larrosa:

La primera es importante y a lo mejor en el terreno pediátrico, Norberto, se pueden realizar campañas de sensibilización a los pediatras para conseguir una referencia temprana para la evolución a las tres semanas de edad con medición de la bilirrubina conjugada, lo que llevaría al envío inmediato de estos pacientes a los servicios de especialidad que pueden manejar el problema. La experiencia interesante, regreso a la experiencia comandada por la Dra. Kelly en Inglaterra; se realizó una campaña nacional que me parece fue la campaña amarilla, así la llamaron, en la cual se planeó información intensiva para que los pediatras y médicos de primer contacto refieran en forma temperan a los niños con ictericia. Además se legisló para concentrar a los pacientes con colestasis en tres centros pediátricos del Reino Unido en los que se llevaba a cabo el estudio y la intervención quirúrgica en estos casos con los resultados que conocemos, son los grupos con mayor supervivencia. El Dr. Sokol publicó recientemente una nota editorial en la que discute los factores a manejar para mejorar la evolución en este tipo de pacientes con el ejemplo de la “campaña amarilla”. En segundo lugar, en relación a las pruebas diagnósticas cada grupo debe seleccionar con qué cuenta, que puede ser práctico, que siempre funcione, que no se descomponga, que no haya que enviar al paciente a otro lado, etc., para poder decidir lo más pronto posible la laparotomía y ratificar el diagnóstico. En el caso de nuestro grupo nos pareció mucho más fácil utilizar una sonda común y corriente de alimentación, aprender la técnica para pasarla al duodeno y poder tener en un poco más de 24 horas de información para tomar la decisión de si el paciente va a laparotomía, con sensibilidad y especificidad mayor a 90%, lo que establece una probabilidad baja de equivocarse. Por último, se han publicado evidencias de buena evolución con manejo de corticoesteroides que sin embargo han sido contradictorias. Existe una agrupación, un Consorcio en los Estados Unidos de Norteamérica, que está trabajando en un estudio multicéntrico este tipo de intervención y es probable que pronto podamos tener claramente definido si existe una indicación y una utilidad precisa de su empleo. Por el momento el manejo de esteroides no se puede recomendar como un abordaje sistemático.

Dr. Carlos Alberto Velazco (Colombia):

Hace algunos años en el Hospital Infantil de México con la Dra. Rangel y el Dr. García Aranda tuve la oportunidad de manejar a estos pacientes con suplementación de vitamina E a 100, 200 y 400 UI/kg, estamos hablando de la liposoluble. Al día de hoy existe la posibilidad de tener en algunas partes la hidrosoluble y también encontramos en ese mismo corte de pacientes la posibilidad de tener bajos niveles de vitamina A, siempre se habla de macrodosis de vitaminas liposolubles ¿cuál es su experiencia, realmente y cuál es la recomendación de esas macrodosis, tanto de vitamina A, E y hablando de K y de D libremente?

Dr. Alfredo Larrosa:

Mi experiencia es nula porque no tenemos la forma de evaluar los niveles de vitaminas por falta de las técnicas de laboratorio para poder hacerlo. En relación con la experiencia publicada, aun manejando con dosis a lo mejor no macro pero sí mucho mayores de las que son cuatro veces más que las dosis recomendadas, aun así una proporción de alrededor de 30% de los pacientes sigue teniendo niveles subnormales de vitamina D y de vitamina E. En trabajos en los que se realizaron pruebas biológicas para evaluar el estado nutricional de micronutrientes se ha encontrado que a pesar de su suplementación persisten los datos de deficiencias. Este es un campo en el cual aún hay mucho por hacer.

Participante no identificado (Venezuela):

Doctor, en su experiencia ¿qué complicaciones se le han presentado en sus pacientes con estas dietas hiperproteicas?

Dr. Alfredo Larrosa:

De acuerdo a experiencia publicada por diferentes autores y de nuestra experiencia de casi dos décadas en el manejo de alimentación enteral en atresia de vías biliares, no hemos tenido complicaciones relacionadas con un aporte de proteínas de alrededor de 4 g por kg de peso real. Las mediciones de azoados y de amonio no se alteran con dichas dosis y en ningún caso se ha inducido encefalopatía; estos pacientes tampoco han presentado deterioro en la función hepática evaluada por la medición longitudinal de pruebas de función hepática.

Dr. García-Aranda (México):

Yo voy a insistir en un punto que habías tocado y que es el problema de los niños diagnosticados tardíamente. En el hospital recibimos una gran cantidad de niños que fueron diagnosticados tardíamente y que el pediatra o el médico general que los veía les recetó que los pusieran al solecito para que se les quitara lo amarillo y después de 90 días están llegando al hospital ya con problemas muy graves por la afectación hepática. Sin embargo, escuchamos en todos los lugares donde se presentan estos temas que el semáforo amarillo de los ingleses, etcétera. En algún tiempo traté de hacer algo a nivel de la Secretaría de

Salud como una acción personal sin obtener respuesta alguna. Creo que es el momento para invitar a los líderes de la Gastroenterología en México a que hagamos un frente común y eduquemos a los pediatras, a los médicos generales, en este punto para evitar que los niños lleguen tardíamente a nuestras instituciones y evitar que se incluyan en la lista de trasplantes. En nuestro hospital tenemos 155 niños en la lista y podemos trasplantar alrededor de 12 al año por falta de donantes. El otro aspecto es la postura de cirujanos quienes deciden la vida del niño ¿Qué edad tiene?, es lo primero que preguntan, no hablan de otra cosa, 61 días, ya para mí no es esto y se van. Ahora con lo que comentaba Alejandro, se abre la oportunidad para discutir con ellos y ampliar la oportunidad de mantenerlos con vida un tiempo mayor y poder acceder a un trasplante. En el hospital 80% de los niños con una insuficiencia hepática crónica fallecen antes de que tengan la oportunidad de un trasplante, a pesar de tener el programa de trasplante hepático más activo en México.

Dr. Alfredo Larrosa:

Totalmente de acuerdo, la campaña es algo que realmente urge, se requiere una red de pediatras interesados que bien podría incluir a los asistentes a este Workshop. En el Seguro Social en México estamos en la misma situación de envíos muy tardíos y con menos oportunidades de trasplante que en otras instituciones como el Hospital Infantil de México.

Dr. Brunser (Chile):

Yo quiero hacer una pregunta, en un ambiente metabólico como es el de los pacientes con atresia de vía biliar con un daño hepático de ese tipo tiene que haber mucho daño oxidativo, tiene que haber generación de radicales libres en grandes cantidades y la administración de vitamina E que tiene un efecto favorable probablemente apoya en ese sentido. Sin embargo, hay una serie de pigmentos, los antocianos, la anticianina que son antioxidantes poderosos hidrosolubles ¿Hay algún antecedente del uso de ese tipo de antioxidantes en este cuadro patológico?

Dr. Alfredo Larrosa:

La experiencia en el manejo de vitamina E se ha publicado por los grupos del Dr. Sokol y del Balistreri en los Estados Unidos de América, aunque me parece que no se han evaluado con antioxidantes. No tengo información relacionada al manejo de los compuestos que usted refiere, si alguien de los profesores o participantes pueden responder a esta pregunta les pedimos lo compartan.

Dr. José Antonio Chávez (México):

Felicidades, Dr. Larrosa por sus trabajos y su presentación.

Una duda que tenemos nosotros en relación con el programa de niños con trasplante que se realiza en mi hospital. Realmente muchos no

tienen un buen pronóstico cuando se operan tempranamente antes del año, en la etapa de lactantes. Los cirujanos de trasplante nos argumentan el hecho de que son niños muy pequeños, que técnicamente es muy difícil y la afectación nutricional de la cual usted nos ha hablado. La recuperación tratamos de realizarla de forma similar a lo que nos ha presentado, doctor; sin embargo, nos encontramos ante la dificultad de que la sonda de poliuretano por la nariz a veces se requiere durante largo tiempo y con frecuencia el aumentar el aporte calórico se ocluye o se extrae accidentalmente y además la presencia de várices esofágicas constituyen un factor de riesgo de sangrado. Los cirujanos en ocasiones nos recomiendan la instalación de una gastrostomía temprana antes de caer en esa serie de complicaciones. A nosotros nos preocupa también el hecho de que desarrollan ascitis y que puedan tener problema con la boca de la gastrostomía ¿qué nos recomendaría?

Dr. Alfredo Larrosa:

Hace siete u ocho años y con ese enfoque manejamos con gastrostomía a un grupo de tres o cuatro lactantes con atresia de vías biliares con el objeto de ofrecer alimentación enteral. Fue una experiencia terrible en prácticamente todos los casos, especialmente por la ocurrencia de sangrado de las bocas de enterostomía debido a la hipertensión portal. Tuvimos que cerrar los estomas y aun así sangraban. Con esta experiencia, aunque es escasa en número de pacientes, no podría recomendar este tipo de procedimiento. Por el contrario, la mayor parte de los casos candidatos a trasplante, o sea con daño hepático avanzado que incluye hipertensión portal, pueden ser manejados con la sonda nasogástrica del material y el tamaño adecuado para este procedimiento con buenos resultados. Esta es la experiencia de nuestro grupo pero también lo es de otros grupos particularmente de Norteamérica. Creo que en cada caso se tienen que valorar las ventajas y las desventajas del procedimiento pero si estamos hablando del estado nutricional, del longitudinal y particularmente del crecimiento del sistema nervioso central desde mi punto de vista, no hay muchas dudas.

Dr. Iván Williams (Ecuador):

¿Qué pasa con la gammagrafía con tecnecio 99, para el diagnóstico que cursan con agenesia de vesícula?

Dr. Alfredo Larrosa:

El estudio que se hace es tecnecio 99 intravenoso, mide la excreción del radioisótopo hacia el intestino y no es la mejor opción para evaluar la agenesia de vesícula. Hay informes contradictorios, en algunos la sensibilidad es baja, hasta 65 a 70% y es hasta de 90%. Los grupos que lo manejan lo utilizan como una prueba para decidir la laparotomía, es un estudio costoso, requiere un equipo funcionando 24 horas y un técnico disponible este mismo tiempo ya que la evalua-

ción se debe realizar en forma secuencial. Si el equipo no se encuentra en el hospital –como es nuestro caso– es necesario movilizar al niño frecuentemente, lo que es complicado. Si se tiene experiencia puede ser una alternativa para decidir una laparotomía, a mí no me parece que sea el más práctico de todos.

Dr. Roberto Cervantes (México):

Alfredo, primero una sugerencia, yo creo que cuando hablamos de atresia nosotros esperamos aquí otras cosas, yo creo que este tema debería ser aspectos nutricionales en el paciente con atresia de vías biliares, porque si no yo me quedé con algunas preguntas que creí pertinente hacerte. Ahora que hablaban de cirujanos nosotros creemos que cuando se deja en manos de cirujanos esta patología es terrible, empiezan a hacer exploraciones quirúrgicas a granel. Nosotros contamos con patólogos extraordinarios en nuestro servicio por eso la biopsia percutánea, cuando es exploración tiene una correlación de más de 45% en atresia de vías biliares, por eso nosotros siempre hemos sugerido que la gente que no cuenta en su hospital con un buen gastroenterólogo, que lo forme, para que realmente tenga este panorama completamente diferente, porque si no, el cirujano mete a exploración constantemente a los pacientes. Lo que decía el Dr. Flores en relación a las micras se utilizó hace muchos años, en relación más de cien, menos de cien, en la actualidad nosotros no lo utilizamos porque no hay ninguna correlación, entonces, nosotros jamás sugerimos esto. El tercer comentario es en relación a la cartilla nacional de vacunación, en fecha próxima, ya está aceptado por la Secretaría de Salud este semáforo para que aparezca en la cartilla nacional de vacunación vigente.

Dr. Alfredo Larrosa:

La atresia de vías biliares es un tema realmente extenso como para cubrirlo como tal en media hora. Además, el enfoque de este Workshop fue discutir sobre los aspectos que vinculan a la nutrición con esta enfermedad del hígado y las vías biliares. En la diapositiva de sensibilidad de las pruebas para decidir la laparotomía referimos la experiencia del Instituto en una publicación de la Dra. Cecilia Ridaura que puede alcanzar una sensibilidad similar a la de la prueba de la sonda. En nuestro grupo la biopsia nos parece una prueba invasiva, por lo que preferimos el ultrasonido y la prueba de la sonda duodenal como estudios básicos.

Dr. Wilson Daza (Colombia):

Alfredo, muchas gracias por darnos todo el compendio y por permitirnos conocer sus estudios, realmente muy interesantes. Dos preguntas muy concretas, primero desde el punto de vista técnico, ¿cómo hacen para que a los niños menores de 4 años de edad, realmente les puedan hacer la densitometría ósea?, porque en nuestra experiencia siempre nos exigen, aunque no haya *software* pediátrico, que más o menos

tengan entre cuatro a cinco años de edad, si es que los sedan o cómo lo logran. La segunda es, vi una tabla que presentaba cómo mejora la parte nutricional del niño con las mezclas que hacen, vi que utilizaban polímeros de glucosa, pero aumentaban además la densidad energética con miel, ¿por qué no utilizaban más a una concentración para aumentar la densidad energética más polímero de glucosa en lugar de usar miel que es tóxica y como que no está permitida en los menores de un año?

Dr. Alfredo Larrosa:

Respecto a la primera pregunta, en casi todos los casos se tiene que dar sedación profunda o a veces anestesia en los niños, siempre las realizamos con asistencia de un anestesiólogo pediatra ya que el paciente tiene que estar completamente quieto en el momento de la medición. En Guadalajara contamos con un densitómetro que tiene el *software* adecuado para realizar este tipo de evaluación en lactantes e incluso en prematuros, lo que nos ha permitido adquirir alguna experiencia y demostrar la importancia de esta alteración en la mineralización temprana. El empleo de miel de maíz para aportar glucosa a partir de este almidón es porque no contamos con otras presentaciones de polímeros de glucosa. En los datos del ensayo clínico que presentamos no identificamos ningún tipo de toxicidad por indicadores clínicos o de laboratorio.

Dr. Tomás Mason (México):

Gracias por tu plática, Alfredo. La urgencia siempre de un niño colestásico, con una colestasis neonatal prolongada, es la atresia de vías biliares. ¿Qué experiencia tienen o qué nos pueden mencionar de la utilización de la CEPRE para el diagnóstico de atresia de vías biliares y descartar este procedimiento para ese colédoco y vías biliares?

Dr. Alfredo Larrosa:

Hay un número interesante de publicaciones relacionadas con este procedimiento, experiencia en este año 2010. La experiencia de estos autores es buena con una sensibilidad que se acerca a 90%. Cuando empezamos a realizar endoscopia pediátrica junto con el Dr. Coello allá por 1981 observábamos que estos niños tenían un duodeno liso, no tenían ampulla de Vater y obviamente no tenían papila, lo que coincide con la experiencia publicada recientemente de que en un número de casos no es posible la canulación. Otros problemas son el requerimiento de un duodenoscopio para lactantes, instrumentos escasos y costosos, una gran habilidad para canular el ampulla en un espacio tan reducido como el duodeno de un lactante. Los resultados, como quiera, son para decidir la laparotomía y el diagnóstico lo establecerá el cirujano durante la misma. Entonces, si se cuenta con los recursos y el adiestramiento, se puede utilizar como un estudio diagnóstico. El adiestramiento en la colangiopancreatografía endoscópica no forma parte de los currículos de los programas de Gastroenterología pediá-

trica, por lo que se requiere un adiestramiento extra y seguramente un tiempo de práctica para afirmar la experiencia suficiente.

Dr. Armando Madrazo (México):

Alfredo, ¿Quisieras comentar sobre la iniciativa que se está tomando para elaborar un registro nacional de colestasis con la Dra. Judith Flores, ustedes y “La Raza” y otros centros aprovechando que aquí hay gente de toda la República, inclusive de Latinoamérica, para que se trabaje en eso siguiendo con los comentarios del Dr. García Aranda?

Dr. Alfredo Larrosa:

Sí claro, esto es importante. La Dra. Judith Flores del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI está tratando de reunir la experiencia de los principales hospitales de México en colestasis para hacer una base de datos. Es similar en algunos aspectos al modelo que tenemos es el consorcio de colestasis de Estados Unidos de Norteamérica tratando de que se comparta la experiencia de los pacientes y en un período no muy largo se puedan evaluar los factores de riesgo y generar protocolos de investigación con un grupo mayor de pacientes.

Hígado graso no alcohólico

Fernando Álvarez

RESUMEN

En la gran mayoría de los niños el hígado graso no alcohólico (HGNA) se asocia a obesidad y a síndrome de resistencia a la insulina. La frecuencia de esteatosis hepática varía de 10 a 700% entre las series publicadas de pacientes obesos. Se estima que la cirrosis y la insuficiencia hepática consecutiva serán la primera causa de trasplante hepático en adultos en el año 2050.

El hígado graso es en la gran mayoría de los niños asintomática y la manera de hacer el diagnóstico es pensando en esta posibilidad en todo niño obeso; esta localización de la acumulación de grasa puede medirse indirectamente estableciendo la circunferencia abdominal al nivel de las crestas ilíacas. La mitad de los casos con hígado graso tiene hepatomegalia.

Las anomalías bioquímicas más frecuentes en estos pacientes son el incremento en la concentración de transaminasas y de insulina en el suero. La ecografía hepática o la resonancia magnética permiten identificar la acumulación de grasa en el hígado. Sin embargo, la magnitud del daño hepático y la evolución de esteatosis a esteatohepatitis solo se pueden establecer por medio de la biopsia hepática.

La implementación familiar de hábitos de alimentación y de actividad física saludables y el control de la obesidad pueden modificar la resistencia a la insulina y algunos de los eventos bioquímicos asociados al HGNA y son la base del tratamiento.

ABSTRACT

Non alcoholic fatty liver (NAFL) in children is mainly associated to obesity and to insulin resistance. The frequency of fatty liver in series of children with obesity varies from 10 to 70%. It is estimated that cirrhosis and liver failure related to NAFL will become the first cause of liver failure and the main indication of liver transplant in adults in 2050. Most children with NAFL are asymptomatic and the best way to diagnose it is by suspecting this possibility in any obese child. Abdominal obesity is associated with NAFLD and measurement of the abdominal circumference is a practical diagnostic approach. About one-half of obese children with fatty liver have hepatomegaly. The usual biochemical profile is an increase in serum transferases and insulin. Liver ultrasound or magnetic resonance may identify fatty liver. However, a liver biopsy is necessary to evaluate the severity of the liver damage or the outcome from fatty liver to steatohepatitis. Treatment of obesity and a long-

term change in the eating and physical activity habits of the affected child may improve the insulin resistance and the biochemical events associated to NAFL. Family involvement is essential to success with treatment goals.

Introducción

El hígado graso está prácticamente siempre asociado a la obesidad. La obesidad se define como una masa corporal (índice de masa corporal: IMC) superior al percentil 95^{to} y el sobrepeso, como un IMC entre los percentiles 85^{to} y 95^{to}. El hígado graso incluye cuatro estadios histológicos, que comprenden desde la esteatosis simple, en la cual la única anomalía es la presencia excesiva de grasa en los hepatocitos, hasta la fibrosis inflamatoria del hígado, esta última podríamos denominarla esteatohepatitis.

La nutrición tiene un papel fundamental en el desarrollo y parcial en la progresión de esta complicación. Entre 90 y 100% de los niños con acumulación de grasa en el hígado son obesos y sufren del síndrome de resistencia a la insulina.¹ La frecuencia de esteatosis hepática varía ampliamente entre las series de pacientes obesos publicadas, de 10 a 70%.^{2,3} Estas variaciones pueden ser fácilmente explicadas por las diferencias en la exactitud de las técnicas de detección de acumulación de grasa utilizadas en los trabajos publicados. Podemos concluir que no se ha establecido la incidencia precisa de esta complicación hepática de la obesidad en Pediatría. Un requerimiento mínimo es que en todo niño obeso se realice cuantificación de las transaminasas séricas y ecografía abdominal. Las manifestaciones clínicas del hígado graso son muy escasas hasta que la enfermedad haya progresado suficientemente para alterar el funcionamiento hepático o producir hipertensión portal.

La obesidad en la población pediátrica ha alcanzado niveles más que preocupantes en varias regiones del mundo.⁴ Esta sociopatología, generará nuevos desafíos para la medicina como consecuencia de sus efectos secundarios.⁵ La cirrosis e insuficiencia hepática consecutiva, se estima que serán la primera causa de trasplante hepático en adultos en el año 2050. Los cambios en el tipo de vida social han llevado a un exceso de ingesta y una pérdida del equilibrio entre los tipos de nutrimentos ingeridos, al mismo tiempo que una disminución considerable del esfuerzo físico requerido para procurárselos.⁵ La obesidad y sus consecuencias incluyendo el hígado graso deben considerarse como problemas de “civilización”, los cambios en el estilo de vida no tuvieron en cuenta que el ser humano nace con muy finos mecanismos de alarma para la sensación de hambre y muy burdos y poco adaptados para la sensación de saciedad.⁵ Vivimos un desequilibrio entre las posibilidades fisiológicas del cuerpo humano y la dieta y actividades físicas desarrolladas por una parte importante de la población.

La acumulación de grasa en el hígado está relacionada con algunas características de la distribución corporal de la misma y el desarrollo de resistencia a la insulina. Factores hereditarios también modifican la importancia de la propensión a sufrir esta complicación de la obesidad.^{1,3} Pocos y en algunos casos contradictorios son los conocimientos actuales sobre los mecanismos responsables del paso de esteatosis simple a esteatohepatitis, esto dificulta la instauración de un tratamiento específico. Los consejos dietéticos y la promoción de la actividad física para disminuir el exceso de peso siguen siendo la norma en el tratamiento de la obesidad, con el objeto de disminuir al mismo tiempo la acumulación de grasas en los hepatocitos.

Clínica de la esteatosis hepática

Esta complicación es en la gran mayoría de los niños asintomática y la sola manera de hacer el diagnóstico es pensando en esta posibilidad en todo niño obeso.^{1,3,6} La mayoría de los pacientes se encuentra en la pubertad o son prepúberes, aunque recientemente la obesidad se ha transformado en un problema de aparición cada vez más temprano en la vida de los niños.

Prácticamente todos o casi todos los pacientes que desarrollan un hígado graso muestran un IMC mayor a 25 kg/m², en 30% de los casos es de más de 30 kg/m².^{1,3,6} El hígado graso es más frecuente en los niños que en las niñas de la misma edad. La obesidad visceral se ha encontrado relacionada con el desarrollo de un hígado graso en mayor medida que la obesidad sistémica o global.⁷ Además, la importancia de la obesidad visceral se relaciona directamente con la presencia y el estadio de fibrosis en la biopsia hepática. Esta localización de la acumulación de grasa puede medirse indirectamente estableciendo la circunferencia abdominal al nivel de las crestas ilíacas.⁷

Dolores abdominales no específicos son frecuentes en 20% de los pacientes, en 10% de ellos el síntoma principal es una fatiga de importancia variable.¹ En la mitad de los niños se constata hepatomegalia; la presencia de esplenomegalia es rara y signo de fibrosis hepática e hipertensión portal. Estrías sobre la piel abdominal en un tercio y *acantosis nigricans* en la mitad de los pacientes son signos clínicos fácilmente detectables. Este último signo es muy importante porque señala la presencia de resistencia a la insulina, la cual es fácilmente observable en los pacientes con los niveles más elevados de insulina en ayunas.⁸ La presencia de hipertensión arterial sistólica, de grado variable según la obesidad del paciente, señala la existencia de síndrome metabólico secundario al hiperinsulinismo.⁹

Exámenes de laboratorio

La anomalía biológica más frecuente en estos pacientes es el aumento del nivel de transaminasas séricas. Esta anomalía, presente en más de 90% de los pacientes, es en general moderada y no supera las 100 UI/L, aunque en algunos casos aumenta a más de diez veces el valor normal.^{1,3,6} Se puede identificar un aumento ocasional de la gama-glutamyl-transferasa y con menor frecuencia, el de la fosfatasa alcalina.^{1,3,6}

El aumento de las transaminasas séricas muestra una relación ASAT/ALAT generalmente inferior a uno. Estas anomalías se encuentran en alrededor de 25% de los niños obesos. Los exámenes de laboratorio pueden ser considerados como un medio apropiado para la detección de pacientes con hígado graso.

El aumento de los niveles de insulina en ayunas es prácticamente la regla, estos oscilarán entre valores en el límite superior de la normal hasta tres o cuatro veces este límite.⁹ En cambio, los valores de glucemia en ayunas son raramente perturbados en estos niños. Estas dos medidas pueden utilizarse para el cálculo del índice HOMA [insulina en ayunas (μU/mL) x glucosa (mmol/L)/22.5], que permite establecer de manera indirecta el nivel de resistencia a la insulina.¹⁰

Los valores plasmáticos de triglicéridos son elevados en los pacientes con resistencia a la insulina, así como también el de los ácidos grasos libres. Menos frecuentemente se evidencia hipercolesterolemia en el plasma de los niños con hígado graso.

Exámenes radiológicos

Cuando se produce una infiltración grasa del hígado, este muestra un aspecto brillante o de aumento de la ecogenicidad, fácilmente detectable. Este es el examen radiológico utilizado con más frecuencia para la detección de hígado graso y debería ser aplicado a todo niño obeso. La presencia de hígado graso puede ser detectada solo por la ecografía, en algunos casos en los que el nivel sérico de transaminasas hepáticas es absolutamente normal.

El diagnóstico diferencial de la hiperecogenicidad del hígado comprende la acumulación de glucógeno o la fibrosis del parénquima hepático. Por otra parte, la sensibilidad de la ecografía es pobre, más de 20% de sobrecarga de grasa debe producirse para que este método permita el diagnóstico. Debemos decir que consideramos que existe una esteatosis hepática cuando hay más de 5% de sobrecarga en grasas. Por otra parte, la influencia de la subjetividad es grande en este examen (operador dependiente). La comparación de la ecogenicidad renal y hepática puede ayudar en la interpretación de los resultados.¹¹

La resonancia magnética es un método radiológico más sensible, que permite una cuantificación de la grasa acumulada, pero que es más caro y de más difícil acceso.¹² Estas razones hacen que su utilización es actualmente limitada en investigación de estudios que están siguiendo protocolos particulares de tratamiento o evolución de pacientes con hígado graso.

Histología

La primera pregunta cuando hablamos de biopsia hepática en un paciente con alta sospecha de hígado graso, es cuándo debe realizarse este examen. En otras palabras, ¿existe alguna indicación para proceder a una biopsia con aguja en estos niños?, la adición de obesidad, aumento de transaminasas e hiperecogenicidad puede ser considerada suficiente como pruebas diagnósticas de la presencia de hígado graso. Sin embargo, ninguna de estas pruebas permite conocer el grado de inflamación posible o aun de fibrosis. Una actitud intermedia podría ser: proponer una biopsia del hígado cuando no se observa mejoría en los parámetros bioquímicos en los primeros 6 a 12 meses de seguimiento, o sobre todo en aquellos pacientes en que una reducción del IMC no se acompaña de una disminución de las transaminasas séricas o de una mejoría del resultado ecográfico. Un aumento de transaminasas séricas de > 200UI/L, sobre todo si este persiste en controles sucesivos podría indicar la presencia de inflamación y el desarrollo de fibrosis; por supuesto, si existen dudas en diagnóstico diferencial o existen argumentos para pensar en otra patología coexistente.

En el examen histológico debemos establecer la importancia de la sobrecarga grasa mínima cuando está presente en menos de 33% de las células, moderada (33 a 66%) o grave, cuando afecta a más de 66% de los hepatocitos.¹³ En los niños la acumulación de grasa se observa fundamentalmente en la zona 1 del lóbulo hepático.

Otros elementos que deben buscarse y forman parte de la evaluación son: la inflamación, la fibrosis portal y periportal y la balonización de los hepatocitos. La balonización y la fibrosis perisinusoidal son anomalías más raras en niños que adultos.¹⁴ En casos más graves la muerte de células del hígado lleva a la aparición de lipogranulomas. La distribución de estas lesiones es heterogénea en diferentes zonas del hígado. No

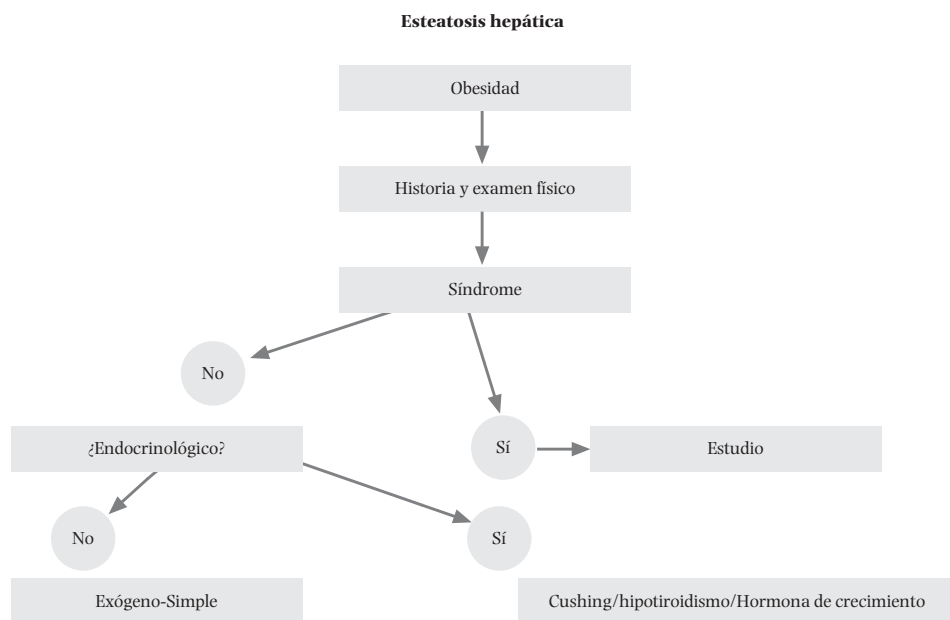


FIGURA 13-1. Esquema de evaluación de un paciente obeso.

existen índices que nos permitan pronosticar con certeza la evolución de las diferentes lesiones histológicas en Pediatría. Aunque en la mayoría de los casos la evolución en los pacientes menores de 18 años parece relativamente benigna, casos de esteatohepatitis y cirrosis han sido descritos durante la edad pediátrica.¹

Diagnóstico diferencial

En presencia de un aumento de las transaminasas séricas, sin otras anomalías bioquímicas o en el examen físico debemos eliminar otras causas de enfermedades hepáticas agudas y crónicas, fundamentalmente las hepatitis virales, tóxicas o autoinmunes y la enfermedad de Wilson.

Patogénesis del hígado graso

La acumulación de triglicéridos (triacilglicerol) es la consecuencia de una síntesis aumentada en el hígado y de incremento en el aporte a este órgano de la cantidad de ácidos grasos provenientes de la periferia (tejido adiposo), además del resultado del estímulo de la β -oxidación (aumento del estrés oxidativo) y de modificaciones en la síntesis y exportación de VLDL (*very low density lipoproteins*).^{15,16} En el caso de pacientes obesos, la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo representa alrededor de 80% de la cantidad total que llega al hígado. Este mecanismo es el mayor responsable de un estímulo a la síntesis de triglicéridos en los hepatocitos. La “lipogénesis *de novo*” y el aporte de ácidos grasos por la dieta representan solamente entre 15 y 25% del total.

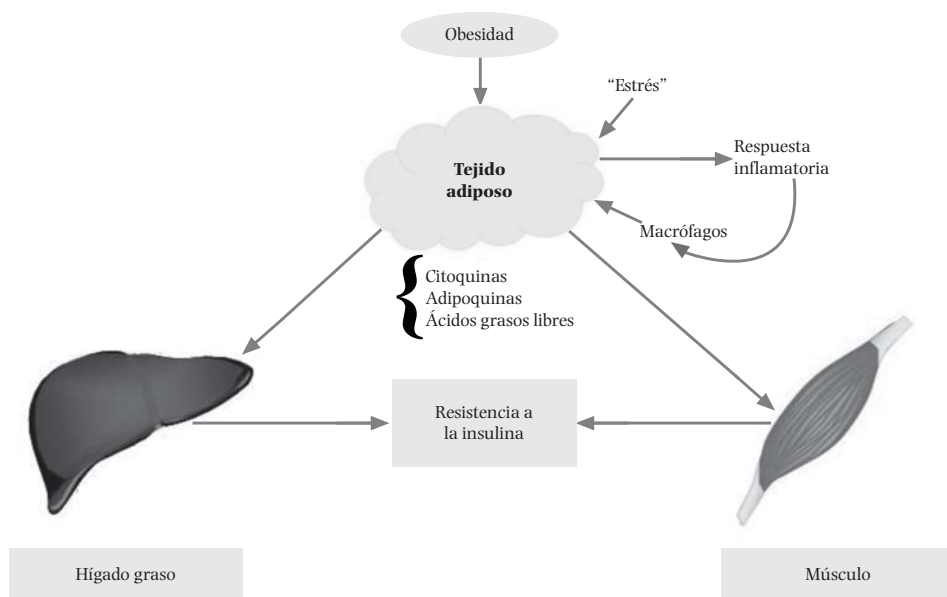


FIGURA 13-2. Patogénesis del hígado graso.

En el hígado graso se observan fenómenos de destrucción celular. La apoptosis celular en esta situación puede ser la consecuencia de varios mecanismos: ligadura de los ácidos grasos saturados al “*Toll Receptor 4*”; desestabilización de las membranas de los lisosomas por la acumulación de los ácidos grasos; efectos metabólicos provocados por la unión de los ácidos grasos al PPAR α (*peroxisoma proliferator-activated receptor*), o al PPAR γ y otros receptores asociados con la proteína G. Metabolitos de los ácidos grasos pueden ser responsables de la toxicidad celular. Lisofosfatidil colina se encuentra en concentraciones elevadas en los hígados con esteatohepatitis y puede causar apoptosis por despolarización de la membrana mitocondrial.¹⁷

Los hidratos de carbono son promotores de la síntesis *de novo* de ácidos grasos, el consumo excesivo de fructosa se ha asociado con el desarrollo de esteatohepatitis.

Factores proinflamatorios (citoquinas y quimoquinas) producidos en el tejido adiposo o en otros tejidos del organismo son potencialmente inductores de la evolución hacia la hepatitis como complicación del hígado graso. Un síndrome inflamatorio es detectado en los pacientes obesos consecuentemente con la aparición de hígado graso, la inflamación puede contribuir a la progresión de la enfermedad hepática.¹⁵⁻¹⁷

La influencia de la genética es real, pero probablemente menor a lo pensado anteriormente en la mayoría de los casos, en los cuales la obesidad de causa exógena desempeña un papel más importante. Sin embargo, el antecedente familiar de diabetes tipo 2 está presente en más de 70% de los niños obesos que desarrollan hígado graso, en la mayoría de estos casos el antecedente positivo se encuentra en el linaje materno. Recientemente varios autores han descrito la asociación positiva entre el alelo I148M de la PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene*) y el desarrollo de hígado graso en niños, con aumento de la gravedad de la enfermedad.^{18,19}

Tratamiento

La dieta rica en proteínas y pobre en hidratos de carbono permite la pérdida de peso y es segura en adolescentes obesos. Este tipo de dieta es superior a la que solamente disminuye la cantidad aportada de grasas. Los hidratos de carbono aparecen como los principales responsables de la obesidad y del hígado graso.²⁰

La actividad física regular produce una disminución medible de la grasa acumulada en el hígado independientemente de la pérdida de peso. El aumento de la beta-oxidación muscular durante el ejercicio contribuye a la disminución de ácidos grasos libres que pueden ser captados por los hepatocitos. La actividad física incrementa considerablemente la sensibilidad a la insulina, incluyendo al tejido adiposo y los hepatocitos, lo que puede conllevar una disminución de la liberación de ácidos grasos y de la captación de los mismos por las células parenquimatosas del hígado. Se deberán desarrollar protocolos de actividad física adaptados a la condición de cada paciente.

La asociación de una dieta equilibrada, que logre una disminución de la masa corporal y fundamentalmente de la grasa visceral, con una actividad física regular lleva a una disminución considerable o incluso desaparición de la acumulación de grasa en el hígado. El éxito de cualquier programa depende de la intervención de los padres y de su participación activa en los cambios en el estilo de vida.²¹ Los cambios en la conducta familiar son los únicos que aseguran el éxito a mediano y largo plazo.^{21,22} En un estudio reciente fue claramente demostrado que un programa dedicado a educar los padres para modificar la dieta produce excelentes resultados en la pérdida de peso y la persistencia en el tiempo de esta mejoría.

El nivel socioeconómico de la familia influencia el desarrollo de un exceso de peso, sobre todo en casos en que la madre está sometida a factores de estrés considerables.^{23,24} La evaluación psicosocial de los pacientes y su familia y la atribución de la ayuda necesaria según los resultados deben ser un pilar del seguimiento de estos pacientes. No debemos ignorar que la obesidad está asociada con una disminución de la calidad de los resultados escolares y de la participación de los niños afectados a muchas otras actividades sociales, el refuerzo de la confianza en sí mismos es esencial para lograr la adhesión de estos niños al plan de tratamiento individualizado que se propone.²⁵

La vitamina E es un poderoso antioxidante, que ha sido utilizado con éxito para disminuir los niveles de transaminasas en el suero y las lesiones histológicas en pacientes con esteatohepatitis. Habitualmente se utilizan dosis entre 400 y 800 UI por día.²⁶

El ácido ursodeoxicólico administrado a diferentes dosis en Pediatría o en adultos no ha mostrado ningún efecto benéfico.²⁷

La activación de la proteína quinasa activada AMP (AMPK) del músculo aumenta la oxidación de ácidos grasos y disminuye la resistencia a la insulina, produciendo un efecto metabólico similar al del ejercicio físico. El factor neurotrófico ciliar (CNTF), un activador de la AMPK, induce una disminución de peso y mejora la tolerancia de glucosa en hombres y roedores.²⁸ Esta nueva posible terapia necesita que se realicen más estudios antes de poder ser propuesta en humanos.

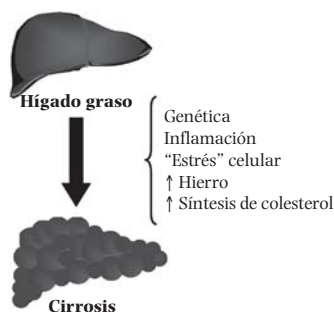


FIGURA 13-3. Factores que intervienen en la evolución del hígado graso hacia la cirrosis.

Complicaciones

En el hígado existe la posibilidad de desarrollo de una fibrosis portal, eventualmente de cirrosis y la progresión de la destrucción del parénquima hepático con aparición de insuficiencia funcional. De manera interesante, en las etapas finales de la cirrosis la esteatosis intracelular es pobre o casi inexistente. En estos casos el diagnóstico es de sospecha y retrospectivo, sin que se pueda aportar la prueba definitiva.

Existe una correlación directa entre la presencia de hiperinsulinismo, hipertensión sistólica (síndrome metabólico) y el desarrollo de anomalías en las paredes arteriales.²⁹⁻³¹ Las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en niños con obesidad e hígado graso que en niños no obesos u obesos sin hígado graso.³¹ Se ha descrito cardiomiopatía en pacientes obesos, en los cuales estas alteraciones de la pared cardíaca se agravan con el transcurso del tiempo.

Conclusiones

La lucha contra la obesidad y su consecuencia, el hígado graso, deberá realizarse en primer lugar asumiendo nuestro papel social y político de ciudadanos. Revertir el proceso de degradación del estilo de vida en relación con las posibilidades y necesidades de nuestro cuerpo no será fácil y demandará varias generaciones. La sociedad deberá asumir el “error de civilización” que estamos cometiendo. Disminuir la presión social, educar a las próximas generaciones en el significado de la alimentación equilibrada, cambiar la estructura urbana para permitir y facilitar la actividad física, son algunos de los desafíos que debemos enfrentar.

Como médicos pediatras, enfrentados al problema de un niño y su familia debemos ganar su confianza, realizar un diagnóstico riguroso y establecer un plan de tratamiento. Es prácticamente imposible asumir estas etapas en solitario, es indispensable un equipo interdisciplinario para poder, una vez establecido el diagnóstico, diseñar un plan individual de tratamiento y aportar al niño y su familia todo el apoyo necesario para incrementar las posibilidades de éxito. La inversión de recursos es importante, pero no tanto si consideramos las consecuencias individuales y colectivas de esta terrible enfermedad.

Puntos relevantes

- De 90 a 100% de los niños con acumulación de grasa en el hígado son obesos y sufren del síndrome de resistencia a la insulina. La frecuencia de esteatosis hepática varía ampliamente entre las series de pacientes obesos publicadas, de 10 a 70%. La cirrosis e insuficiencia hepática consecutiva, se estima que serán la primera causa de trasplante hepático en adultos en el año 2050.
- El hígado graso es asintomático en la gran mayoría de los niños y la manera de hacer el diagnóstico es pensando en esta posibilidad en todo niño obeso; esta localización de la acumulación de grasa puede medirse indirectamente estableciendo la circunferencia abdominal al nivel de las crestas ilíacas. La mitad de los casos con hígado graso tiene hepatomegalia.
- Las anomalías biológicas más frecuentes en estos pacientes son el aumento del nivel de transaminasas y de la insulina séricas. La ecografía hepática o la resonancia

magnética permiten identificar la acumulación de grasa en el hígado. La magnitud del daño hepático y la evolución de esteatosis a esteatohepatitis se establece por medio de la biopsia hepática.

- La modificación familiar de los hábitos de alimentación y de actividad física y el control de la obesidad son la base del tratamiento. El efecto antioxidante de la vitamina D es benéfico para el niño con hígado graso.

REFERENCIAS

1. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:593-600.
2. 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;28:1257-1263.
3. 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:e561-e565.
4. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA.* 2001;286:2845-2848.
5. Levy E, Alvarez F. Lobésité: un problème crée par l'homme et à dénouer par l'homme. *Pédiatrie et obésité. Un conflit entre nature et culture.* Éditions du CHU Sainte-Justine ed. Montréal: 2010. pp. 33-50.
6. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, *et al.* NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44:458-465.
7. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, *et al.* Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2008;57:1283-1287.
8. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:338-341.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143:500-505.
10. Schwartz B, Jacobs DR, Jr., Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care.* 2008;31:783-788.
11. Soder RB, Baldisserotto M, Duval dS, V. Computer-assisted ultrasound analysis of liver echogenicity in obese and normal-weight children. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:W201-W205.
12. Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC, Noworolski SM, Chu PW, Ferrell L, *et al.* Liver steatosis: investigation of opposed-phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers. *Radiology.* 2008;249:160-166.
13. 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;94:2467-2474.
14. Kleiner DE, Brunt EM, Van NM, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321.
15. de Luca C, Olefsky JM. Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat Med.* 2006;12:41-42.
16. Ahima RS. Insulin resistance: cause or consequence of nonalcoholic steatohepatitis? *Gastroenterology.* 2007;132:444-446.

17. Sharp PA. New insights into the role of iron in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:408-410.
18. Romeo S, Sentinelli F, Cambuli VM, Incani M, Congiu T, Matta V, *et al.* The 148M allele of the PNPLA3 gene is associated with indices of liver damage early in life. *J Hepatol*. 2010;53:335-338.
19. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:894-903.
20. Krebs NF, Gao D, Gralla J, Collins JS, Johnson SL. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. *J Pediatr*. 2010;157:252-258.
21. Okely AD, Collins CE, Morgan PJ, Jones RA, Warren JM, Cliff DP, *et al.* Multi-site randomized controlled trial of a child-centered physical activity program, a parent-centered dietary-modification program, or both in overweight children: the HIKCUPS study. *J Pediatr*. 2010;157:388-394.
22. Shelton D, Le GK, Norton L, Stanton-Cook S, Morgan J, Masterman P. Randomised controlled trial: A parent-based group education programme for overweight children. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:799-805.
23. Koch FS, Sepa A, Ludvigsson J. Psychological stress and obesity. *J Pediatr*. 2008;153:839-844.
24. Gundersen C, Lohman BJ, Garasky S, Stewart S, Eisenmann J. Food security, maternal stressors, and overweight among low-income US children: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002). *Pediatrics*. 2008;122:e529-e540.
25. Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1809-1815.
26. Dufour JF, Oneta CM, Convers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1537-1543.
27. 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;136:739-743.
28. Watt MJ, Dzamko N, Thomas WG, Rose-John S, Ernst M, Carling D, *et al.* CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK. *Nat Med*. 2006;12:541-548.
29. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118:277-283.
30. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, Dubern B, Bougle D, Girardet JP, *et al.* Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*. 2008;153:65-70.
31. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res*. 2008;63:423-427.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Carlos Lifshitz (Argentina):

Te quiero hacer la pregunta con respecto a la biopsia hepática. Yo sé que a los hepatólogos les encanta tener una imagen, pero desde el punto de vista práctico, no sé muy bien de qué sirve, tal vez yo esté confundido. No sé cuál es la experiencia y si hay algo publicado porque no sigo esta literatura, pero por ejemplo, el poder de convicción de que un paciente tiene que bajar de peso porque tiene una biopsia normal, mientras que antes no estaba convencido. Yo sé que existe literatura que por ejemplo, si uno se pasa media hora hablando a un paciente obeso, el impacto es mínimo, ahora quizá cuando uno le clava una aguja...

Dr. Fernando Álvarez:

Se justifica ampliamente y yo creo que vas estar de acuerdo, Carlos. Se justifica si uno está haciendo un estudio prospectivo para determinar la historia natural de la enfermedad y estoy de acuerdo con vos, si uno quiere ser provocador y exagerar, del otro lado decir que no se justifica porque de todos modos el tratamiento es el mismo, salvo que el pronóstico no es el mismo. Hay un elemento esencial en Medicina, la Medicina es una relación humana, discutíamos con Jorge, la Medicina no es ciencia, la Medicina aplica conocimientos científicos y la relación humana determina en la mayoría de los casos el seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes, la adherencia al tratamiento. Yo pienso que además los pacientes y los padres exigen un pronóstico y es evidente que cuando tiene uno un chico de 12 años de edad que tiene fibrosis hepática, que tiene inflamación, seguramente es un elemento mayor, por eso digo, tenemos que discutir cuándo indicamos la biopsia, contrariamente a lo que ha sido publicado yo pienso que fuera de los estudios de laboratorio e imagen, la indicación de la biopsia en Pediatría es rara.

Dr. Alejandro Flores (Guatemala):

Muy bonita tu plática. Tengo dos preguntas, una ¿qué haces con el paciente que tiene un hígado graso con pruebas hepáticas normales? Y la segunda es, ¿tú has tenido casos que se sobrepongan con niños con enfermedad de Wilson, por ejemplo?, porque yo tuve dos casos informados como esteatosis hepática y resultó que tenían enfermedad de Wilson. Esa es una de las cosas y la otra es el uso de estatinas en pacientes que tienen hígado graso, si tienes alguna experiencia, especialmente en pacientes que tienen colesterol alto, pero que tienen triglicéridos a nivel de 400 o 500.

Dr. Fernando Álvarez:

La primera pregunta, un paciente que tiene hígado graso con enzimas normales es, digamos, un poco un puente con la pregunta de Carlos, porque el tratamiento es el mismo, en realidad sabemos que si no hace complicaciones a nivel del hígado, va a hacer complicaciones más tarde a nivel de las arterias y más tarde a nivel de las articulaciones. Yo tengo un paciente con hígado graso, transaminasas casi normales y que tiene una necrosis bilateral de la cadera, o sea, también existe en Pediatría. La segunda pregunta con respecto al diagnóstico diferencial, por supuesto yo no lo mencioné, pero todas las enfermedades metabólicas deben ser eliminadas, porque la mayoría lo único que dice la ecografía es hígado hiperecogénico, por ahí la diferencia es que en la enfermedad de Wilson y en la mayoría de las metabolopatías y sobre todo a esta edad, salvo por ahí la citruliaemia de tipo 2, que hay que incluirla en el diagnóstico diferencial, pero no son chicos obesos y en general es raro que los Wilson también sean chicos obesos. En la ecografía la distribución es irregular, en general, de la esteatosis o hay algún otro signo y cuando llegan a esta edad los Wilson 12, 13, 14 años en la mayoría de los casos son chicos que ya tienen cirrosis o van rápidamente a la cirrosis. La tercera pregunta, por el momento yo no tengo ninguna experiencia. Uno tiene que tomar una decisión y trata de tomarla con el sentido común y con los pocos conocimientos que se tienen en la literatura y siempre me pareció en estos pacientes que sé cuál es la causa de la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, evitar los medicamentos demostrando a los pacientes y hablando de alguno de los argumentos con los pacientes y lo padres es que más tarde serán inevitables esos medicamentos, que además ninguno cura, simplemente trata un síntoma. Esa es mi actitud, dándome tiempo y pensando: por allí tiene una pared arterial joven y que si lo logra hacer reaccionar antes de la edad adulta probablemente me voy a evitar problemas y que de todos modos si no sigue la dieta y no desarrolla una actividad física es muy difícil que adquiera el tratamiento medicamentoso y cómo tú sabes uno de los problemas mayores con las grandes enfermedades, como la hepatitis autoinmune, cuando los pacientes llegan a la adolescencia es que abandonan el tratamiento y empiezan a subir y bajar las transaminasas. O sea, la adherencia de ese tipo de medicamento a largo plazo es un problema, por eso yo prefiero no usarlos.

Dra. Ma. José Castro (Venezuela):

Hoy en día el síndrome metabólico es una de las enfermedades que más se estudia y que más problemas causa en el mundo, porque se considera prácticamente una pandemia y uno de los baluartes involucrados es el recién nacido de muy bajo peso. De hecho Barquera lo describe inicialmente y luego modificado por Lucas como el iniciador de todo esto. Hay dos cosas, una parcialmente, un comentario que es

el hecho de que la leptina está tomando un papel bien protagonista actualmente que más que haber un aumento de la leptina, lo que hay es una resistencia a la misma, porque ya la leptina ejerce un papel relativamente protector por aumentar la tasa metabólica, disminuye el acúmulo de grasa y disminuye la resistencia a la insulina pero tenemos una resistencia a la leptina. Mi pregunta es, ¿la leptina que se sintetiza en este tejido graso, se sintetiza también en la leche materna y se ha encontrado en la glándula mamaria, se ha encontrado en la leche materna, realmente en estos niños de bajo peso al nacer sería un efecto protector a futuro para programarlos metabólicamente para enfermedades del adulto? y por otro lado, en estos síndromes metabólicos sobre todo cuando ya se describe el hígado graso y la gran grasa abdominal, se está abusando o incluso autoprescribiendo el uso de inhibidores de la gluconeogénesis como la metformina para tratar la hiperglucemia por la resistencia a la insulina, ¿realmente es eso necesario? Porque yo pienso que bastaría, como usted dice, con los cambios dietéticos y de calidad de vida.

Dr. Fernando Álvarez:

La leptina no solamente está en la leche materna, sino que se descubrieron receptores en la mucosa gástrica. O sea, que una parte de lo que está en la leche materna, uno pensaría que se podría degradar, puede pasar a la circulación a través de esos receptores. Esa es una buena noticia. La mala noticia es que no se ha podido demostrar que la lactancia materna pueda prevenir la obesidad, cuando se hicieron estudios de seguimiento prospectivo no se pudo demostrar ninguna influencia. Este no sería un método de prevención de la obesidad, por lo que hoy sabemos, aunque digamos es difícil, usted sabe muy bien, tener una cohorte que se pueda seguir durante 20, 30 o 40 años para probarlo definitivamente. Con respecto a metformina yo estoy 100% de acuerdo con usted. Cuando uno comienza ese tipo de tratamiento con este paciente, se dice, bueno de todos modos es un fracaso de la terapéutica, no cambia el comportamiento, no logramos cambiar el comportamiento de la familia por muchas razones, a veces no es la culpa de la familia por eso a estos pacientes hay que tomarlos a cargo en equipo y no individualmente, no como un solo individuo el médico, la enfermera y el nutricionista. Si no sigue o no cambia el comportamiento, como decía el Dr. Flores, no creo que tome la metformina por mucho tiempo, y si la toma ¿le vamos a dar a un paciente metformina por 50 o 60 años? De hecho, en relación con eso, la semana pasada en Boston presentaron una experiencia comparando placebo, metformina y vitamina E, con 20 pacientes incluidos en cada grupo y definitivamente lo único que funcionó era la vitamina E, la metformina no.

Dra. Silvana Dadán (Colombia):

Dr. Fernando, gracias por su exposición. Quería preguntarle, porque me llama poderosamente la atención que en su experiencia

la esteatosis responde de manera similar con omega-3 y omega-6 en cuanto a la disminución y desde el punto de vista de regulación génica sabemos que los omega-3 definitivamente estimulan elementos promotores a nivel hepático, pero que son las enzimas relacionadas con la betaoxidación o elementos relacionados con lo que es disminución de la respuesta inflamatoria, *ergo* una relación que favorezca más, por ejemplo, el 5 a 1 omega-6, omega-3 sería mucho más favorable y de hecho es lo que nosotros hacemos en la consulta con ese tipo de pacientes, aumentar especialmente DHA y mejoran enormemente estos parámetros, querría saber su comentario al respecto.

Dr. Fernando Álvarez:

Digamos que el comentario lo hizo usted y yo estoy de acuerdo. La respuesta definitiva yo pienso que se le podría dar en un año o año y medio, o lo va a encontrar yo creo en la literatura, porque es un trabajo que estamos haciendo en este momento.

Dr. Rubén Quirós Tejeira (Panamá):

Mi pregunta va a ser a nivel histológico. En estos pacientes vemos que es diferente a los adultos lo que se vio inicialmente y si esto hubiera sido lo que se ha visto, no se hubiera llamado no alcohólica, porque la inflamación se encuentra a nivel periportal en muchos de estos pacientes y también alta incidencia de fibrosis. Entonces en pacientes más jóvenes y cuando compara estudios de adultos contra los niños, incluso los niños son una población más pura, cuando existe el alcohol y otras cosas, la fibrosis está aumentada en comparación con los adultos 75% o más alta contra 30%. Entonces yo quiero preguntarle si tiene alguna especulación en cuanto a por qué se produce esa inflamación periportal y si eso está potencialmente vinculado con que haya más fibrosis en estos pacientes.

Dr. Fernando Álvarez:

Probablemente hay una vinculación, seguro. El problema es que vemos cada vez pacientes más jóvenes y cada vez desarrollan más rápidamente fibrosis. A muchos pacientes que seguimos desde los 11 o 12 años, si repetimos la biopsia es porque nos preocupa que las enzimas continúen aumentadas. Yo diría que en general se estabilizan y esto depende de la dieta y el ejercicio físico; el ejercicio físico es fundamental, por algunos mecanismos que se habían mencionado y por eso había insistido en que el tejido más importante en número o en volumen o masa, es el músculo. Si utilizamos los músculos, esto no quiere decir que no utilizamos el cerebro, que cuando utilizamos los músculos estamos consumiendo insulina y disminuyendo, por otras modificaciones metabólicas del músculo, la resistencia a la insulina. Esto tiene una repercusión indirecta sobre el hígado. Pero efectivamente la fibrosis la vemos cada vez más temprano en chicos más jóvenes.

Dra. Saskia Carrión (Ecuador):

Yo tengo una pregunta de los omega-3 y los omega 6 ¿a partir de qué edad podemos suplementar la dosis, el tiempo?, porque tenemos niños obesos desde los dos años de edad y que tienen esteatosis hepática a edades muy pequeñas y la dosis de la vitamina E y por cuánto tiempo.

Dr. Fernando Álvarez:

Digamos que el único trabajo, por eso le decía a la doctora que le podría contestar dentro de año y medio, pero el único trabajo publicado sobre la suplementación del omega-3 no cambia demasiado el estado de los pacientes en un periodo de un año o año y medio. Nosotros hicimos el estudio con suplementación, no conozco el resultado, porque todavía ni siquiera terminamos los controles, así es que no le puedo contestar con precisión. Lo hicimos y estamos midiendo algunos elementos bioquímicos para tratar de establecer la resistencia a la insulina, por maneras más finas, el transporte de ácidos grasos, etcétera. Probablemente modifiquemos con el tratamiento algunos de estos elementos, modificamos la evolución y la historia natural de la enfermedad, no estoy tan seguro. Cuando yo hablé de omega-3 y de omega-6 no hablé del estudio que estamos haciendo porque no hay resultados, ni de la suplementación. No nos olvidemos que la mayoría de nosotros tiene una dieta balanceada, al menos ustedes cuando viven al lado del mar, o el lugar donde pueden tener acceso al omega-3 y el hábito alimentario de ingerir esos omega-3. En muchos lugares del mundo el consumo de pescado es una fuente de omega-3 muy reducida.

Dr. Fabián Vasconez (Ecuador):

Yo tengo dos preguntas. La primera, considerando el fracaso definitivamente de si hablamos de 30% que responde a la dieta como tal y que muchos de estos niños tienen una autoestima baja, ¿han pensado en la posibilidad de usar antidepresivos? Segundo, ¿consideran la posibilidad de tratamiento quirúrgico en aquellos niños que pasan los 12 o 13 años de edad?

Dr. Fernando Álvarez:

No, la verdad es que no pensamos, discúlpeme que le conteste de esta manera. En América del Norte los chicos ya reciben una cantidad de medicamentos no justificada, por ejemplo, estamos tratando todos los pacientes que lloran con IPP, después como siguen llorando, por supuesto porque es parte del desarrollo, les damos Neocate con el diagnóstico de una alergia a proteína bovina. Como yo digo a los residentes, los únicos que no tienen úlcera gástrica en nuestro hábitat natural son los peces que están en el Río San Loran, que pasa al lado de Montreal. Después cuando van a la escuela, como son los mismos chicos que tienen obesidad, en realidad, en nuestra época los llamábamos los chicos inquietos, hoy tienen déficit de atención o hiperactivos, entonces, les dan Ritalín,

250 000 chicos en Canadá, es una barbaridad. Por un lado usted tiene razón, pero por ahí con el tiempo yo desarrollé anticuerpos para la utilización de medicamentos en Pediatría. En realidad la única dosis que yo conozco es la ciclosporina, cuando yo era joven. Porque ahora los tengo que mirar antes de darlos. Con respecto a la cirugía como tal que es una de las cosas que nos interesa, esa es una pregunta muy importante. El único grupo que yo conozco que trabaja seriamente en cirugía bariátrica es el grupo de Texas que tiene todo un equipo médico-quirúrgico para tomar a cargo esos pacientes y poderlos seguir. Son pacientes muy complejos. Si hacemos una cirugía bariátrica y pensamos que esto va a solucionar el problema sin dieta, sin cambio de comportamiento, sin una adecuación de la familia, no funciona, vuelven a la obesidad.

Colestasis intrahepática

Jorge A. Bezerra

RESUMEN

Los síndromes de colestasis intrahepática son una causa frecuente de ictericia patológica en neonatos, lactantes y niños mayores con colestasis crónica. Están conformados por un grupo heterogéneo de entidades nosológicas que resultan de mutaciones en genes que codifican proteínas que tienen un papel clave en la función hepatocelular y en la formación de bilis. Los síndromes más comunes son deficiencia de α_1 -antitripsina, el síndrome de Alagille y las formas progresivas de colestasis intrahepática familiar tipo 1 a 3. La evaluación de niños con colestasis persistente es un proceso que requiere un examen físico detallado para identificar la coexistencia de facies sindromáticas (típicas del síndrome de Alagille), de determinar por datos clínicos la gravedad de la colestasis (ictericia, prurito y xantomias) y de identificar datos de hipertensión portal. La evaluación clínica se completa con la medición de bilirrubinas séricas, ácidos biliares e indicadores de la función de síntesis. En ocasiones es necesaria la realización de biopsia hepática para la confirmación del diagnóstico para ofrecer un tratamiento específico y mejorar el pronóstico.

ABSTRACT

Syndromes of intrahepatic cholestasis are common causes of pathologic jaundice in neonates and in older children with chronic cholestasis. They comprise a heterogeneous group of disorders that result from inherited mutations in genes encoding proteins that play key roles in hepatocellular function and bile formation. Most common among the syndromes are α_1 -antitrypsin deficiency, the Alagille syndrome and progressive forms of familial cholestasis, also known as progressive familial intrahepatic cholestasis types 1-3. The evaluation of children with persistent cholestasis is a stepwise process that begins with a detailed exam to identify the co-existence of syndromic features (typical of the Alagille syndrome), severity of cholestasis (jaundice, pruritus, xanthomas), and portal hypertension. This is followed by the measurement of serum bilirubin, bile acids, and indicators of synthetic function. Often, liver biopsy is necessary to better delineate diagnostic possibilities, before supportive care and specific therapeutic interventions are employed to improve long-term outcome.

Introducción

Los avances recientes relacionados con la patogénesis de los síndromes de colestasis intrahepática han cambiado de manera importante la evaluación de niños con ictericia patológica crónica. Puesto en perspectiva, el diagnóstico diferencial de los niños con colestasis se ha ampliado de manera importante: desde infecciones, atresia de vías biliares y la “hepatitis neonatal” idiopática en el decenio de 1970, a una lista mucho mayor de síndromes específicos (Cuadro 14-1).¹ Frente a una lista tan amplia de diagnósticos diferenciales, el hepatólogo debe analizar los datos clínicos y de laboratorio para determinar las posibilidades diagnósticas y proponer un número reducido de enfermedades. En ocasiones la biopsia hepática es necesaria para determinar de una manera más precisa el diagnóstico y determinar la extensión o gravedad de la enfermedad. En un futuro, el diagnóstico podrá realizarse a través de un tamizaje genético disponible

CUADRO 14-1. Evolución histórica de diagnósticos diferenciales de colestasis en Pediatría

Antes de 1970	1971-1995	1996-2008
Infección	Infección	Infección
Atresia de vías biliares	Atresia de vías biliares	Atresia de vías biliares
“Hepatitis neonatal”	Fibrosis quística	Deficiencia de α_1 -antitripsina
	Síndrome de Alagille	Fibrosis quística
	BASD	Síndrome de Alagille
	PFIC	BASD
	Niemann-Pick tipo C	Deficiencia de FIC1
	“Hepatitis neonatal”	Deficiencia de BSEP
		Deficiencia de MDR3
		Síndrome ARC
		Deficiencia de Claudina-1
		Deficiencia de VPS33B
		Deficiencia de Villina
		Deficiencia de Citrina
		Niemann-Pick tipo C
		Enfermedad neonatal por depósito de hierro
		Colestasis-linfedema
		Cirrosis hepática de indios norteamericanos
		“Hepatitis neonatal”

BASD, defecto de síntesis de ácidos biliares; PFIC, colestasis intrahepática progresiva familiar; FIC1, colestasis intrahepática familiar proteína-1; BSEP, proteína exportadora de sales biliares; MDR3, proteína de resistencia a multifármacos 3; ARC, síndrome de la Artrogriposis-disfunción Renal-Colestasis.

en los escenarios clínicos. En el presente capítulo revisaremos las características clínicas y paraclínicas más comunes de los síndromes de colestasis, incluyendo abordajes de diagnóstico y opciones terapéuticas disponibles en estos casos.

Los síndromes de colestasis progresiva

intrahepática familiar (PFIC)

Los síndromes de colestasis progresiva intrahepática familiar (PFIC) agrupan a pacientes con colestasis intrahepática crónica que comparten características clínicas pero difieren en la patogenia y pronóstico.¹ A pesar del escenario clínico tan heterogéneo, el diagnóstico de PFIC precisa la presencia de: 1) colestasis crónica hepatocelular que no remite; 2) exclusión de desórdenes metabólicos y anatómicos; 3) patrón de herencia autosómica recesiva, y 4) una combinación de características clínicas, bioquímicas e histológicas (Cuadro 14-2).²

Las alteraciones bioquímicas e histopatológicas sugieren que la fisiopatología de los PFIC consiste en un defecto en la función excretora del hepatocito que altera la secreción canalicular de los ácidos biliares y/o el flujo de estos. En la década pasada se pudo identificar y clonar a las proteínas de transporte que participan y así conocer la función que tenían en los tres tipos de síndromes de PFIC: 1) el tipo 1 (PFIC-1) está ligado con mutaciones en la proteína FIC1, la cual es importante para mantener la integridad de la estructura de la membrana canalicular;³ 2) los tipos 2 y 3 (PFIC-2 y PFIC-3) que están asociados con mutaciones de los transportadores que directamente alteran la formación de bilis y el flujo biliar (Cuadro 14-3).

- 1) *PFIC-1 (Deficiencia de la proteína tipo 1)*. La primera descripción de PFIC involucra a miembros del *American Amish kindred* descendiente de Jacob Byler, por lo cual en un inicio se le llamó “Enfermedad de Byler” que también se conoce como PFIC-1.

CUADRO 14-2. Clasificación funcional de pacientes con síndrome de PFIC/BRIC⁶⁷

Defecto biológico	Nosología inicial	γGTP	Histología hepática
Deficiencia de FIC1		Bajo	Bilis gruesa y granular en los canaliculos por ME
-Severa	PFIC1, RFCFI, GFC	Bajo	
-Moderada	BRIC1		
Deficiencia de BSEP			Hepatitis de células gigantes, bilis amorfa en los canaliculos por ME
-Severa	PFIC2		
-Moderada	BRIC2		
Deficiencia de MDR3	PFIC3	Alto	Proliferación de ductos biliares, inflamación portal

γGTP, gama-glutamyl transpeptidasa; M.E., microscopía electrónica; PFIC, colestasis intrahepática progresiva familiar; RFCFI, colestasis familiar recurrente de las Islas de Faeroe; GFC, Colestasis familiar de Groenlandia; BRIC, colestasis intrahepática benigna recurrente; FIC1, colestasis intrahepática familiar proteína-1; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; MDR3, proteína de resistencia a multifármacos 3.

CUADRO 14-3. Clasificación de síndromes de colestasis intrahepática hereditaria secundaria a defectos biológicos (modificado de la referencia 1)

Mecanismo	Entidad nosológica	Gen	Proteína, función y sustrato
Alteración en el transporte canalicular	PFIC 2, BRIC 2	<i>ABCB11</i>	Bomba exportadora de sales biliares; proteína canalicular que se une a ATP (proteínas de la familia ABC); trabaja como una bomba transportando sales biliares a través del dominio canalicular
	PFIC3, ICP, colestiasis	<i>ABCB4</i>	Proteína de resistencia a multifármacos 3; proteína canalicular que se une a ATP (proteínas de la familia ABC); funciona como una flipasa de fosfolípidos en la membrana canalicular
	Síndrome de Dubin-Johnson	<i>ABCC2</i>	Proteína de resistencia a multifármacos 2; proteína canalicular unida a ATP (proteínas de la familia ABC); regula el transporte canalicular de los conjugados de GSH y arsenico
Alteración compleja multiorgánica	PFIC1 (Enfermedad de Byler), BRIC1, RFCFL, GFC	<i>ATP8B1</i>	Colestasis intrahepática familiar-1; Tipo-P ATPasa; aminofosfolípido que transloca fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina de la capa más externa a la más interna de la membrana canalicular
	NISCH	<i>CLDN1</i>	Claudina-1; proteína de unión estrecha
	Síndrome ARC	<i>VPS33B</i>	Proteína vascular número-33B; es una proteína que regula la fusión de proteínas a la membrana celular
Alteración en el transporte de iones	Fibrosis quística	<i>CFTR</i>	Regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística; canal de cloro que se une a ATP (proteínas de la familia ABC); regula el transporte de cloro
Alteraciones en la embriogénesis	Síndrome de Alagille	<i>JAG1</i>	JAG1; transmembrana, proteína de la superficie celular que interactúa con el receptor Notch para regular el destino celular durante la embriogénesis
	ARPKD	<i>PKHD1</i>	Fibrocistina-1; proteína involucrada en la función ciliar y túbulo génesis
	ADPLD	<i>PRKCSH</i>	Hepatocistina; proteína que se ensambla con la subunidad alfa II glucosidasa en el retículo endoplásmico
Enfermedades metabólicas	Deficiencia de AIAT	<i>SERPINA1</i>	AIAT; acumulación de PIZZ en hepatocitos; disminuye la actividad anti-proteolítica debido a niveles disminuidos de AIAT circulante
	BASD: Colestasis con hepatitis de células gigantes	<i>AKR1D1</i>	3-oxo Δ -4-esteroide 5b-reductasa; enzima que regula la síntesis de ácidos biliares
	BASD: Colestasis intrahepática crónica	<i>HSD3B7</i>	3 β -hidroxil-5-C27-esteroide oxido-reductasa (C27-3 β -HSD); enzima que regula la síntesis de ácidos biliares

Continúa en la siguiente página

CUADRO 14-3. Clasificación de síndromes de colestasis intrahepática hereditaria secundaria a defectos biológicos (modificado de la referencia 1) (Continuación)

Mecanismo	Entidad nosológica	Gen	Proteína, función y sustrato
Alteraciones no clasificadas	BASD: Colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes	<i>CYP7B1</i>	Oxoesterol 7 α -hidroxilasa; enzima que regula el camino ácido de síntesis de ácidos biliares
	FHC	<i>TJP2</i>	Proteína-2 de unión estrecha; pertenece a la familia de los homólogos de guanilato-quinasa asociados a membrana que están involucrados en la organización epitelial y endotelial de las uniones intercelulares; regula la permeabilidad paracelular
	FHC	<i>BAAT</i>	Ácido biliar CoA:aciltransferasa aminoácido N; enzima que regula la transferencia de la porción de ácido biliar de la acil-CoA tioester a glicina o taurina
	FHC	<i>EPHX1</i>	Epóxido hidrolasa-1; microsomal epóxido hidrolasa regula la activación y destoxificación de químicos exógenos
	Enfermedad de Wilson	<i>ATP7B</i>	ATPasa, Cu(2+)-transportador-beta; tipo-P ATPasa; funciona como bomba exportadora de cobre
	NICCD	<i>SLC25A13</i>	Citrina; transportador mitocondrial de aspartato glutamato involucrado en la lanzadera de malatao-aspartato NADH
	Niemann-Pick tipo C	<i>NPC1</i>	Esterificación anormal de colesterol y su almacenamiento
	NAICC	<i>CIRH1A</i>	Cirhin; proteína involucrada en la señalización celular (?)
	Deficiencia de villina	<i>VILL1</i>	Villina; proteína involucrada en la integridad estructural de las microvellosidades canaliculares
	MAS	<i>GNAS1</i>	Mutaciones postcigóticas de arginina 201 que llevan a la activación constitutiva de la proteína unida al nucleótido de guanina (proteína G) subunidad- α

PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva; BRIC, colestasis intrahepática benigna recurrente; ICP, colestasis intrahepática del embarazo; RFCF1, colestasis familiar recurrente de las islas de Faeroe; GFC, colestasis familiar de Groenlandia; NISCH, síndrome ictiosis neonatal-colangitis esclerosante; ARC, síndrome de la Artrogriposis-distensión Renal-Colestasis; BASD, defectos de síntesis de ácidos biliares; FHC, hipercolanemia familiar; ARPKD, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva; ADPLD, enfermedad hepática-poliquística autosómica dominante; NICCD, colestasis intrahepática neonatal debido a deficiencia de citrina; NAICC, cirrosis pediátrica de indios norteamericanos; MAS, Síndrome de McCune-Albright

En estos casos la colestasis aparece en el primer año de vida y es seguida de episodios recurrentes de ictericia que puede persistir desde el primer hasta el cuarto año de vida; además se presenta prurito, retraso en el crecimiento y hepatoesplenomegalia. Otros síntomas extrahepáticos pueden incluir heces fétidas, líquidas, y síntomas respiratorios.⁴ Conforme la enfermedad progresa se puede desarrollar cirrosis hepática y falla hepática terminal en las etapas preescolar, escolar o en la adolescencia temprana. Las pruebas de función hepática muestran hiperbilirrubinemia moderada, elevación de aminotransferasas y concentraciones elevadas de ácidos biliares. Los valores de γ GTP pueden ser normales o bajos a pesar de los niveles elevados de bilirrubina conjugada o directa. A la microscopía de luz el hígado muestra colestasis canalicular, fibrosis de los tractos portales y formación de puentes de fibrosis en pacientes mayores; también se puede observar proliferación discreta de los ductos biliares.^{4,5} La microscopía electrónica muestra dilatación del lumen canalicular, el cual está lleno de material grueso, particulado, amorfo y granular, también llamado *bilis de Byle*.

En niños con PFIC-1 se han identificado mutaciones en el gen *ATP8B1*, el cual codifica para la proteína FIC1;⁶ este gen se localiza en el cromosoma 18q21-22 y la proteína codificada pertenece a la familia P-tipo ATPasas que están involucradas en el transporte de aminofosfolípidos ATP dependientes.⁶ Se presume que esta proteína está involucrada en el mantenimiento de la composición lipídica de la membrana canalicular. Aunque el mecanismo por el cual causa colestasis intrahepática se desconoce, se cree que puede estar relacionada con interacciones con el receptor de Farnesoid X (FXR), el cual es un transportador de ácidos biliares dependientes de sodio.⁷ Las concentraciones de ácidos biliares suelen estar disminuidas, con predominio del ácido cólico.⁸ Como un hecho interesante, el patrón de expresión de FIC1 en diversos tejidos epiteliales que incluyen hígado, intestino, páncreas y riñón, puede explicar el involucramiento multisistémico que se observa en los pacientes que presentan deficiencia de FIC1.

También se han identificado mutaciones en FIC1 en otras entidades específicas relacionadas: 1) colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC-1); 2) colestasis familiar recurrente de las Islas de Faeroe; y 3) colestasis familiar de Groenlandia.^{6,9,10} Las manifestaciones fenotípicas pueden variar desde características clínicas, bioquímicas e histológicas serias en pacientes con colestasis familiar de Groenlandia –similares a los casos con Enfermedad de Byler–¹¹ hasta cuadros recurrentes y autolimitados de ictericia y prurito que se resuelven sin causar daño hepático en niños con BRIC-1. Si se visualizan en conjunto estos síndromes aparentemente tan diferentes, se observa un prototipo, en el que alteraciones en la función de un solo gen pueden manifestarse con varios grados de consecuencias funcionales, probablemente dependiendo de en cuál dominio del gen está presente la mutación o su interacción con factores ambientales.

- 2) *PFIC-2 (Deficiencia de la proteína que exporta las sales biliares)*. Los pacientes con deficiencia de la proteína que exporta las sales biliares (BSEP) presentan colestasis tanto durante la etapa de lactante como en edades pediátricas posteriores. Estos pacientes presentan las características clínicas de PFIC-1 así como los hallazgos de hepatitis de células gigantes en muestras de biopsias que se obtienen en la etapa inicial de la enfermedad.⁵

El defecto genético en pacientes con PFIC-2 se encuentra en el gen *ABCB11*, el cual codifica para el transportador BSEP.¹² BSEP se expresa principalmente en el

hígado, se localiza en la membrana canalicular y funciona como un transportador de ácidos biliares dependiente de ATP. Estudios realizados en pacientes con colestasis crónica y mutaciones en el gen *ABCB11* muestran anomalías en el BSEP asociadas con otros fenotipos clínicos; por ejemplo, en pacientes con datos clínicos clásicos de PFIC-2 se han identificado mutaciones bialélicas con formas benignas de colestasis recurrente (colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 2 o BRIC-2).^{13,14} Más recientemente, se han descrito otras manifestaciones asociadas con la deficiencia de BSEP, como un informe en el que se describe incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma en pacientes con mutaciones en el gen *ABCB11*.^{15,16} En este contexto, los pediatras deben vigilar de forma estrecha el desarrollo de malignidad en aquellos sujetos con colestasis crónica asociada con deficiencia de BSEP.

- 3) *PFIC-3 (Deficiencia de la proteína de resistencia a multifármacos 3)*. Los niños con PFIC-3 muestran datos clínicos similares a aquellos con PFIC-1 y -2, excepto por niveles elevados de γ GTP y proliferación de ductos biliares en biopsias hepáticas. El defecto genético en estos pacientes se encuentra en el gen *ABCB4*, el cual codifica para la proteína de resistencia a multifármacos 3 (MDR3).^{17,18} MDR3 funciona como un transportador de flipasas de fosfolípidos que se encuentra presente en la membrana canalicular. El transportador de fosfolípidos biliares MDR3 provee citoprotección contra el daño que inducen los ácidos biliares a los lípidos de la membrana canalicular de los hepatocitos y de los colangiolos. Esta citoprotección está demostrada experimentalmente ya que se ha observado el desarrollo de enfermedad hepática en ratones manipulados genéticamente con ausencia del homólogo murino MDR3 (*mdr2*). Estos ratones no secretan fosfolípidos a la bilis y desarrollan enfermedad hepática grave caracterizada por inflamación de los tractos portales, proliferación de ductos biliares y fibrosis.¹⁹ Los humanos con mutaciones MDR3 tienen un perfil similar, con fosfolípidos biliares bajos y biopsia hepática que muestra proliferación de ductos, inflamación, fibrosis portal y periportal; este cuadro se presenta en niños pequeños y progresa a cirrosis en niños de mayor edad.

El espectro de enfermedades causado por mutaciones MDR3 es más amplio que en pacientes con PFIC-1 y -2 e incluye colestasis crónica debido a deficiencia de MDR3 (PFIC3), colelitiasis asociada a niveles bajos de fosfolípidos (LPAC), cirrosis biliar en adultos y colestasis intrahepática en el embarazo (ICP).²⁰⁻²² LPAC se caracteriza por la presencia de colestasis discreta y litos de colesterol y lodo biliar, los cuales típicamente recurren después de la colecistectomía. Se han identificado madres heterocigotas para la mutación MDR3 cuyos hijos presentan deficiencia de MDR3. Actualmente se conoce que existe una relación cercana entre portadores heterocigotos de mutaciones en el gen *ABCB4* e ICP con niveles elevados de γ GTP.²⁴ Como un hecho interesante, se describió el caso de una mujer heterocigota para una mutación en el gen *ABCB4* quien presentó colelitiasis juvenil, más tarde desarrolló ICP y progresó a cirrosis biliar. Esto sugiere que estas diferentes enfermedades representan un espectro de fenotipos clínicos debido a la deficiencia de MDR3.²¹

El síndrome de Alagille

La combinación más común de colestasis crónica con rasgos fenotípicos específicos fue descrita por Alagille *et al.*^{25,26} A pesar de la variabilidad en los fenotipos, los pacientes pueden presentar colestasis en el

periodo neonatal, la cual puede remitir y manifestarse más tarde con hiperbilirrubinemia conjugada, retraso en el crecimiento, prurito y xantomas. En el niño mayor se pueden reconocer seis criterios mayores: 1) colestasis crónica debida a escasez de los ductos biliares interlobulares; 2) malformaciones cardiovasculares, como estenosis pulmonar o lesiones más graves, como la tetralogía de Fallot; 3) malformaciones de los cuerpos vertebrales, como vértebras en mariposa; 4) embriotoxón posterior, pupilas ectópicas y otras anormalidades oculares; 5) facies peculiar; y 6) grados variables de disfunción renal (Cuadro 14-4). Estos pacientes pueden presentar talla baja debido en parte a una alteración funcional del eje hormona de crecimiento/factor de crecimiento similar a insulina tipo I²⁷ y de manera menos frecuente por otras alteraciones como insuficiencia pancreática y malformaciones vasculares. Desde el punto de vista bioquímico presentan niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina, gama-glutamyltranspeptidasa (γGTP) y ácidos biliares; los pacientes pueden presentar periodos de ictericia y niveles variables de hipercolesterolemia, en ocasiones mayor de 1000 mg/dL, condición que se puede asociar a la presencia de xantomas. En el examen histopatológico el hallazgo típico es la escasez de ductos biliares interlobulares; sin embargo, las biopsias hepáticas que se obtienen en etapas tempranas pueden semejar cualquier otra forma de hepatitis neonatal y después se presenta la evolución a escasez de ductos.²⁸

En estudios iniciales de algunas de familias con síndrome de Alagille se demostró un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia reducida y expresividad variable. El defecto genético asociado al síndrome de Alagille se ha atribuido al gen *JAG*;^{29,30} *JAG1* codifica una proteína que pertenece a la familia de ligandos del receptor. Las rutas de señalización del receptor Notch definen un mecanismo fundamental que controla el destino celular durante la embriogénesis y modifican la habilidad de un amplio espectro de células precursoras que progresan a un estado más diferenciado. El tamizaje de un mayor número de pacientes con síndrome de Alagille así como sus familiares ha permitido identificar mutaciones en 70% de los casos índice y una incidencia de 67% de mutaciones *de novo*.³¹⁻³⁵ Aunque la mayoría de las mutaciones ocurren en el dominio extracelular de jagged1, no hay predominio de puntos calientes “*hot spot*”. Esto dificulta que de manera rutinaria se puedan utilizar pruebas genéticas en la evaluación de pacientes con este síndrome. Al parecer no existe una correlación fenotipo/genotipo, con una variabilidad fenotípica entre pacientes con la misma mutación.^{31,32}

CUADRO 14-4. Criterios clínicos mayores en el diagnóstico de síndrome de Alagille en niños

-
- Colestasis crónica por escasez de ductos biliares interlobulares
 - Malformaciones cardiovasculares como estenosis pulmonar o Tetralogía de Fallot
 - Defectos de los arcos vertebrales
 - Embriotoxón posterior y otras anormalidades oculares
 - Facies características
 - Anomalías renales, pancreáticas o del sistema cerebrovascular
-

Deficiencia de alfa 1 antitripsina (A1AT)

La deficiencia de A1AT es la causa hereditaria más común de colestasis neonatal, con una incidencia de 1 en 1600 a 1 en 2000 nacimientos vivos. Los pacientes presentan ictericia, hepatoesplenomegalia, elevación de aminotransferasas, ácidos biliares y γ GTP. La función de síntesis del hígado se preserva pero se puede presentar coagulopatía al inicio debido a la presencia de colestasis inducida por deficiencia de vitamina K, especialmente en aquellos niños alimentados al seno materno. La enfermedad hepática puede ser “silente” y presentarse en niños mayores o adolescentes con esplenomegalia e hipertensión portal. Otras manifestaciones incluyen carcinoma hepatocelular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos. La enfermedad es causada por la sustitución de un solo nucleótido (lisina por glutamato en la posición 342) lo que conlleva a la isoforma PiZZ, la cual no está debidamente doblada y queda atrapada en el retículo endoplásmico y causa la lesión hepática típica de deficiencia de A1AT. Se han descrito otras variantes de esta proteína, pero la deficiencia típica de A1AT está directamente asociada con el estado homocigoto de PiZZ, otros alelos son PiZ, PiS, que parecen modificar la enfermedad hepática en niños y la enfermedad pulmonar en sujetos mayores.³⁶

Estudios longitudinales realizados en pacientes con deficiencia de A1AT que fueron identificados mediante el tamiz neonatal, mostraron que solo de 10 a 15% de los individuos afectados desarrollaron enfermedad hepática significativa en los primeros 20 años de vida.³⁷⁻³⁹ La prueba diagnóstica definitiva es la ausencia o los niveles séricos bajos de A1AT así como la identificación del genotipo PiZZ. Las biopsias hepáticas muestran expansión portal, diferentes grados de inflamación, PAS positivos, diastasa resistentes en los hepatocitos periportales mediante inmunohistoquímica y tinción de hematoxilina-eosina; el número de ductos biliares intrahepáticos puede estar incrementado. También se ha descrito la paucidad de ductos biliares.

El curso clínico en la mayoría de los pacientes es favorable, menos de la cuarta parte de lactantes con colestasis progresa a una enfermedad hepática terminal. El resto de los casos presentará colestasis, elevación de enzimas hepáticas o normalización de los parámetros bioquímicos y estará asintomático. Este curso clínico tan variable sugiere que existen otros factores que contribuyen al fenotipo hepático de la deficiencia de A1AT. Otro defecto secundario puede residir en chaperones moleculares que son responsables del procesamiento de proteínas mutadas mal plegadas.^{40,41}

Defectos en la síntesis de ácidos biliares (BASD)

Los errores innatos de síntesis de ácidos biliares se han descrito tanto en niños como en adultos. Los ácidos biliares tienen un papel importante en la generación de flujo biliar, defectos moleculares específicos pueden producir ácidos biliares primarios coleréticos y ausencia de trofismo normal con acumulación de precursores metabólicos. La enfermedad hepática es causada por la hepatotoxicidad de los metabolitos intermedios y la pobre coleseresis inducida por la ausencia de ácidos biliares primarios. La disminución de la concentración intraluminal de los ácidos biliares causa malabsorción de vitaminas liposolubles, lo cual conlleva a desnutrición y síntomas secundarios. Bioquímicamente los defectos afectan la modificación del núcleo esteroideo o la síntesis de cadenas largas.⁴² El síndrome clínico más común es la deficiencia de la deshidrogenasa 3- β -OH esteroidea, la cual se presenta durante la edad pediátrica y comparte características

clínicas similares a PFIC, pero sin la presencia de prurito y niveles disminuidos de ácidos biliares a pesar de la hiperbilirrubinemia conjugada.^{43,44} La histología es variable, desde la presencia de hepatitis de células gigantes hasta hepatitis crónica.

La deficiencia de la enzima oxoesteroide 5- β -reductasa se presenta con colestasis importante y falla hepática después del nacimiento, con coagulopatía y daño hepático metabólico. La biopsia hepática en estos pacientes muestra una arquitectura lobular desordenada, transformación de células gigantes, formación pseudoacinar y estasis biliar canalicular. Otros desórdenes menos comunes son la deficiencia de oxoesterol 7- α -hidroxilasa, deficiencia de ácidos biliares CoA: acil transferasa aminoácido N (BAAT), los cuales se presentan como colestasis importante y falla de síntesis hepática en la primera o como una forma moderada de colestasis con prurito, coagulopatía y niveles elevados de ácidos biliares en la deficiencia de BAAT.^{45,46}

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) puede afectar diversos órganos y se manifiesta típicamente como una enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia pancreática. A pesar de la afectación multisistémica, se puede considerar como una enfermedad colestásica, ya que hay un defecto en el flujo biliar que resulta de mutaciones en el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) dentro del epitelio de los ductos biliares. El CFTR es un canal de cloro dependiente de ATP que regula la secreción de líquidos en los epitelios; se expresa en los colangiocitos pero no en los hepatocitos.^{47,48} En teoría, la alteración en el transporte de iones en el colangiocito debido a una falla en el CFTR conlleva a una secreción anormal de los ductos, las secreciones están deshidratadas, disminuyen el flujo biliar y causan obstrucción de los ductos biliares intrahepáticos, progresando a inflamación, fibrosis y cirrosis. La enfermedad hepática relacionada a FQ se puede presentar con colestasis neonatal o pueden permanecer asintomáticos hasta la adolescencia tardía, cuando se manifiesta con esplenomegalia o complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Por tanto, la FQ puede considerarse dentro del diagnóstico diferencial de cualquier niño con colestasis, especialmente en aquellos que presentan signos inexplicables de mala absorción o síntomas respiratorios. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de cloruros elevados en sudor o mediante el hallazgo de mutaciones bialélicas en el gen CFTR. Si se realiza biopsia hepática esta revelará material espeso en el lumen de los ductos intrahepáticos y grados variables de expansión portal con fibrosis así como incremento en el número de ductos.

Otros desórdenes

Deficiencia de citrina

La presentación clínica de deficiencia de citrina incluye colestasis en el periodo neonatal, vómitos, pobre crecimiento e irritabilidad. Los hallazgos de laboratorio incluyen albúmina baja y alteraciones de la coagulación. El diagnóstico se sospecha ante el hallazgo de niveles elevados en suero de citrulina, galactosa, tirosina, metionina y fenilalanina. La biopsia hepática muestra esteatosis micro y macrovesicular con colestasis. La deficiencia de citrina representa la citrulinemia tipo II (inicia en la vida adulta). El término citrulinemia aplica para pacientes con niveles elevados de citru-

lina tanto en sangre como en orina secundario a la deficiencia de sintetasa del ácido argininsuccínico (DSA). Dentro de las diferentes formas de citrulinemia, tipo I y III presentan deficiencia generalizada de la actividad de DSA, debido a una mutación en el gen *ASS*. En el tipo II (forma del adulto), la deficiencia de *ASS* se localiza en el hígado y se asocia a mutaciones en el gen *SLC25A13*. El gen *SLC25A13* codifica para la proteína citrina, un transportador aspartato-glutamato mitocondrial, el cual es un componente esencial de la lanzadera de NADH malato-aspartato.⁴⁹ Por consiguiente, la citrulinemia tipo II actualmente se conoce como deficiencia de citrina. Los pacientes jóvenes se pueden identificar mediante el hallazgo de niveles elevados de metionina y galactosa en el tamiz neonatal.⁵⁰ El pronóstico de los pacientes con deficiencia de citrina es generalmente bueno, la mayoría de los pacientes que reciben apoyo nutricional mejoran a la edad de un año, sólo se ha informado que un lactante requirió trasplante a la edad de 10 meses.⁵⁰

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

El diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) debe estar dentro del diagnóstico diferencial de lactantes que presentan colestasis, especialmente si presentan una esplenomegalia desproporcionada. En una cohorte de 40 niños que eran evaluados por colestasis, 4 de ellos fueron diagnosticados con NPC.⁵¹ Los pacientes con NPC presentaban un retraso moderado en el desarrollo motor así como una esplenomegalia persistente con o sin hepatomegalia. Un adolescente presentó ataxia, disartria, hepatoesplenomegalia y paresia de la mirada vertical. El diagnóstico de NPC se estableció demostrando una esterificación celular defectuosa del colesterol en cultivos de fibroblastos de piel. La microscopía electrónica y el análisis de lípidos en la biopsia hepática en el momento de la evaluación de la colestasis neonatal sugirieron la presencia de NPC.

Deficiencia de Claudina-1

La realización del mapeo genético mediante secuenciación de cuatro pacientes neonatos con el síndrome ictiosis neonatal-colangitis esclerosante (NISCH) permitió identificar una delección de dos pares de bases (200-201 TT) en el exon 1 del gen que codifica para la proteína Claudina-1 (*CLDN1*) y genera una parada prematura de codones y una ausencia total de esta proteína en el hígado y la piel.⁵² Los pacientes con el síndrome de NISCH presentan colangitis esclerosante en la etapa neonatal, ictiosis, hipotricosis de cuero cabelludo, alopecia cicatricial y vacuolización de leucocitos.⁵³

Deficiencia de *VPS33B*

Mutaciones en el gen *VPS33B* se han descrito en pacientes con colestasis asociada al síndrome de la artrogriposis-disfunción renal-colestasis (ARC).⁵³ Debido a las malformaciones esqueléticas graves (artrogriposis múltiple congénita) la deficiencia de *VPS33B* puede ser clasificada como un desorden de la embriogénesis, aunque no en todos los casos se presenta con artrogriposis.⁵⁵ El gen *VPS33B* codifica para una proteína vacuolar de levadura homóloga a proteína de la clase C involucrada en el tráfico de proteínas intracelulares y la fusión de membranas, esta fusión es defectuosa, esto

puede constituir un sistema de modelo de cómo las alteraciones en la composición de membranas puede resultar en una colestasis crónica con el desarrollo posterior de enfermedad hepática. La biopsia de hígado muestra un depósito de pigmentos en los hepatocitos, que le da una coloración oscura. Estos pacientes parecen presentar un mayor riesgo de hemorragia, a pesar de tener pruebas de coagulación normales y número/función normal de plaquetas.⁵⁶

Síndrome de colestasis-linfedema

La colestasis intrahepática asociada a linfedema afecta de forma principal las extremidades inferiores y constituye el síndrome de Aagaard.⁵⁷ La mayoría de los casos informan ser originarios del Suroeste de Noruega. Los pacientes usualmente presentan colestasis de manera episódica, con periodos asintomáticos entre los episodios y mejoría en los índices bioquímicos. La base biológica de la asociación entre colestasis y la patogenia del linfedema no está definida claramente, pero se puede relacionar con alteración en la función canalicular debido a hipoplasia o desarrollo anormal del sistema linfático hepático. Se han identificado dos *locus* en el cromosoma 15q (LCS-1 y LCS-2) en estos pacientes, así como niveles disminuidos de colesterol sérico y enfermedad hepática progresiva. Al igual que en pacientes con deficiencia de FIC1 y BSEP, el nivel sérico de γ GTP es bajo.^{58,59}

Cirrosis pediátrica en indios norteamericanos (NAICC)

Otro tipo de colestasis se ha descrito en niños del noroeste de Quebec, quienes presentan de forma típica colestasis moderada transitoria pero que progresa a cirrosis biliar e hipertensión portal. A este síndrome se le ha llamado NAIC y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo; se han descrito mutaciones en el gen *CIRH1A* que codifica para la proteína cirhin y este gen se ubica en el cromosoma 16q22.⁶⁰ La proteína cirhin se expresa en el hígado embrionario, se localiza en la mitocondria y contiene repeticiones de WD, los cuales son dominios estructurales asociados con el plegamiento molecular de las proteínas. Se desconoce la manera de cómo esto se asocia con colestasis y daño progresivo.

Defecto funcional de villina

En un grupo de pacientes con colestasis idiopática y deformidades estructurales importantes de las microvellosidades canaliculares, se han identificado mutaciones de la proteína villina.⁶¹ Aunque de forma directa no está relacionada con la secreción canalicular, la villina es una proteína de unión a actina que mantiene la integridad de las microvellosidades, donde los transportadores de membrana residen y son necesarios para la secreción de la bilis. Fenotípicamente los pacientes con déficit de villina semejan una atresia de vías biliares, aunque presentan diferencias estructurales y moleculares.

Diagnóstico

La clave para el abordaje diagnóstico es reconocer de manera oportuna la presencia de colestasis, la cual se presenta comúnmente con hiperbilirrubinemia conjugada/directa, coagulopatía o como una enfermedad con datos clínicos de deficiencia de

vitaminas liposolubles; pero también pudiera presentar un curso subclínico. Una vez que se detecta ictericia persistente en un neonato, la evaluación se inicia con la determinación de bilirrubina sérica, buscando de manera rigurosa enfermedades específicas que puedan ser tratadas y que causan colestasis de forma secundaria como sepsis, galactosemia, tirosinemia, endocrinopatías, así como la exclusión de manera temprana de atresia de vías biliares. Los datos como duración de la ictericia, color de las heces, presencia de fiebre, grado de apetito, actividades realizadas de acuerdo con la edad, exposición a medicamentos o toxinas e historia familiar pueden orientar de manera importante y permitir identificar la enfermedad. El examen físico permite observar el estado general, determinar datos no específicos (como presencia de rash en la piel, nistagmus rotatorio, microcefalia) o datos específicos (como tamaño del hígado y bazo, presencia de ascitis), signos, facies sindrómicas (como en el síndrome de Alagille o síndrome de ARC), daño extrahepático y complicaciones de colestasis crónica.

Los estudios de laboratorio juegan un papel importante en el diagnóstico de síndromes específicos. Las pruebas iniciales deben cuantificar el grado de daño hepático (enzimas hepáticas), flujo biliar alterado (bilirrubina) y función de síntesis (parámetros de coagulación y albúmina), prestando particular atención en los niveles séricos de γ GTP y ácidos biliares ya que la determinación de estos dos últimos parámetros puede disminuir el número de enfermedades específicas con las que se debe realizar diagnóstico diferencial: 1) un nivel disminuido de γ GTP con elevación de la bilirrubina conjugada/directa se asocia con PFIC-1 y -2, y 2) niveles séricos normales o bajos de ácidos biliares en pacientes con elevación de la bilirrubina conjugada/directa se observa en pacientes con errores del metabolismo de los ácidos biliares. Debido a la alta incidencia de deficiencia de A1AT, los niveles séricos de esta proteína o la fenotipificación de Pi, pueden ayudar a diagnosticar esta enfermedad. El perfil renal y los niveles de glucosa son importantes para determinar si se trata de un problema metabólico. El ultrasonido hepático evalúa la integridad anatómica del hígado y vías biliares.

Debido a que estos pasos no permiten determinar un diagnóstico preciso, es necesario hacer un diagnóstico histopatológico con microscopía electrónica del hígado para tener mayor oportunidad para realizar el diagnóstico final, así como evaluar el grado de la enfermedad hepática. Aunque estos pasos pueden ayudar a determinar el diagnóstico específico, en ocasiones carecen de especificidad.

La identificación precisa de la enfermedad se puede identificar mediante el uso de anticuerpos que determinan la ausencia o el patrón anormal de expresión de las proteínas mutadas. Las dos enfermedades que comúnmente se identifican mediante inmunotinción de fragmentos hepáticos son la deficiencia de BSEP y MDR3. Entre ellas, la expresión anormal de BSEP ha mostrado que está relacionada de manera cercana a una función proteica alterada y a un fenotipo de enfermedad. La ausencia o anomalía de BSEP se ha informado en 93% de los pacientes con mutaciones en el gen *ABCB11*, con ausencia demostrable de BSEP en todos los pacientes.⁶² El retroceso en el abordaje de estos pacientes requiere la realización de protocolos de inmunotinción con tejidos hepáticos adecuados.

Otro camino complementario para llegar al diagnóstico preciso es realizar la identificación de mutaciones en pacientes con colestasis intrahepática. En general, los genes afectados son largos y no es prevalente la presencia de puntos calientes. Por ende, la secuencia completa de las uniones intrón-exón y de las regiones de regulación deben ser incluidas durante el tamizaje genético. Otra técnica que facilita la identificación de mutaciones son los arreglos de secuenciación, los cuales contienen sondas con miles de oligonucleótidos de alta densidad que permiten una hibridación altamente fidedig-

na. Dichos arreglos pueden secuenciar los genes de las cinco formas heredables más comunes de síndromes colestásicos: *SERPINA1* (para deficiencia de α_1 -antitripsina), *JAG1* (síndrome de Alagille), *ATP8B1* (PFIC-1), *ABCB11* (PFIC-2), y *ABCB4* (PFIC-3).⁶³ Se use o no esta técnica como parte del algoritmo diagnóstico en la práctica clínica o de investigación, tiene el potencial de ampliar el conocimiento de las bases genéticas de los síndromes colestásicos.

Tratamiento

La principal meta terapéutica en pacientes con colestasis secundaria a cualquiera de las enfermedades antes descritas debe ser aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. La terapia de reemplazo es posible en casos seleccionados, como ácidos biliares primarios en BASD. Sin embargo, para la mayoría de las formas heredables de colestasis aún no se han desarrollado nuevas terapias, a pesar de los avances en el área de genética. Las terapias actuales se enfocan en mantener el estado nutricional por medio del uso de triglicéridos de cadena media, vitaminas liposolubles, uso de agentes coleréticos (ácido ursodesoxicólico, UDCA) y tratamientos sintomáticos para el prurito y la diarrea que puedan mejorar la calidad de vida. Mientras estas terapias son prácticamente empíricas, el descubrimiento de las rutas moleculares que regulan la patogénesis de los síndromes colestásicos ha permitido el uso de algunos tratamientos racionales. Por ejemplo, la adición de rifampicina a UDCA en el tratamiento del prurito puede mejorar el sinergismo derivado de la activación de la destoxicación de los ácidos biliares y la conjugación y exportación de la bilirrubina (por el uso de rifampicina) e inducir la expresión de BSEP y MDR3 (por el uso de UDCA).⁶⁴

Los abordajes quirúrgicos reducen el prurito y previenen la progresión de la enfermedad, esto incluyendo la derivación biliar externa y la exclusión ileal. Estos dos abordajes se han utilizado para reducir el prurito intratable en niños con síndrome de Alagille, deficiencia de FIC1 y BSEP. Aunque efectivo en la mayoría de los pacientes, la falta de una respuesta uniforme sugiere que el comportamiento es diferente en cada paciente y no siempre se manifiesta clínicamente. Una hipótesis es que pacientes con mutaciones que afectan de manera grave la función de la proteína, pueden no responder a la cirugía. En caso de probarse esta hipótesis, no se podrán individualizar los algoritmos de tratamiento basado en el perfil genético del paciente.

El trasplante hepático en pacientes con colestasis intrahepática y cirrosis avanzada puede curar la enfermedad. Sin embargo, se ha descrito la presencia de esteatohepatitis y diarrea grave en algunos pacientes postrasplante con deficiencia de FIC1.^{65,66} Otras estrategias terapéuticas novedosas cuyo objetivo es interrumpir el proceso de la enfermedad y restaurar la función celular son la terapia génica, terapia de moléculas pequeñas y el trasplante celular. Aunque todavía no disponibles en la actualidad, se están llevando a cabo estudios preclínicos que prometen que tratamientos futuros se pueden adaptar a la estructura biológica y genética de los pacientes.

Puntos relevantes

- Los síndromes de colestasis intrahepática están conformados por un grupo heterogéneo de entidades nosológicas que resultan de mutaciones en genes que codifican proteínas que tienen un papel clave en la función hepatocelular y en la formación de bilis.

- Los síndromes más comunes son deficiencia de α_1 -antitripsina, el síndrome de Alagille y las formas progresivas de colestasis intrahepática familiar tipo 1 a 3.
- Para su evaluación se requiere un examen físico detallado para identificar la coexistencia de facies sindrómicas, de determinar por datos clínicos la gravedad de la colestasis y de identificar datos de hipertensión portal.
- La evaluación clínica se completa con la medición de bilirrubinas séricas, ácidos biliares e indicadores de la función de síntesis.
- La biopsia hepática puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? Clin Liver Dis. 2006;10:27-53, v.
2. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;18:134-141.
3. Cai SY, Gautam S, Nguyen T, Soroka CJ, Rahner C, Boyer JL. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. Gastroenterology. 2009;136:1060-1069.
4. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. Am J Dis Child. 1969;117:112-124.
5. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Magid MS, Kahn E, Markowitz J, *et al.* Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. Hepatology. 1997;26:155-164.
6. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, *et al.* A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. Nat Genet. 1998;18:219-224.
7. Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. Gastroenterology. 2004;126:756-764.
8. Tazawa Y, Yamada M, Nakagawa M, Konno T, Tada K. Bile acid profiles in siblings with progressive intrahepatic cholestasis: absence of biliary chenodeoxycholate. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985;4:32-37.
9. Klomp LWJ, Bull LN, Knisely AS. A missense mutation in FIC1 is associated with Greenland familial cholestasis. Hepatology. 2000;32:1337-1341.
10. Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, Bull LN, Houwen RH. Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe Islands. Phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity. Hepatology. 1999;29:506-508.
11. Nielsen IM, Ornvold K, Jacobsen BB, Ranek L. Fatal familial cholestatic syndrome in Greenland Eskimo children. Acta Paediatr Scand. 1986;75:1010-1016.
12. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Sokal E, Dahan K, Childs S, *et al.* A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Genet. 1998;20:233-238.
13. Lam CW, Cheung KM, Tsui MS, Yan MS, Lee CY, Tong SF. A patient with novel ABCB11 gene mutations with phenotypic transition between BRIC2 and PFIC2. J Hepatol. 2006;44:240-242.
14. van Mil SW, van der Woerd WL, Berger R, Houwen RH, Klomp LW. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology. 2004;127:379-384.
15. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, *et al.* Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. Hepatology. 2006;44:478-486.

16. Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, Thompson RJ, Finegold MJ. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr*. 2007;150:556-559.
17. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, *et al*. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95:282-287.
18. Deleuze FJ, Jacquemin E, Dubuisson C. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1996;23:904-908.
19. Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, Groen AK, Wagenaar E, van Deemter L, *et al*. Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell*. 1993;75:451-462.
20. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis*. 2001;21:551-562.
21. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, *et al*. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;124:1037-1042.
22. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology*. 2003;125:452-459.
23. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet*. 1999;353:210-211.
24. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis*. 2007;27:77-98.
25. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987;110:195-200.
26. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975;86:63-71.
27. Bucuvalas JC, Horn JA, Carlsson L, Balistreri WF, Chernausk SD. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1477-82.
28. Dahms BB, Petrelli M, Wyllie R, Henoch MS, Halpin TC, Morrison S, *et al*. Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: a longitudinal study of six patients. *Hepatology*. 1982;2:350-358.
29. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, *et al*. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*. 1997;16:243-251.
30. Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, *et al*. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome [see comments]. *Nat Genet*. 1997;16:235-642.
31. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, Bernard O, Hadchouel M, Meunier-Rotival M, *et al*. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology*. 1999;116:1141-1148.
32. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai EH, Piccoli DA, *et al*. Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet*. 1999;84:56-60.
33. Onouchi Y, Kurahashi H, Tajiri H, Ida S, Okada S, Nakamura Y. Genetic alterations in the JAG1 gene in Japanese patients with Alagille syndrome. *J Hum Genet*. 1999;44:235-239.
34. Pilia G, Uda M, Macis D, Barbera C, Colombo C, Frediani T, *et al*. Jagged-1 mutation analysis in Italian Alagille syndrome patients. *Hum Mutat*. 1999;14:394-400.
35. Yuan ZR, Kohsaka T, Ikegaya T, Kobayashi N, Yamada M. Mutational analysis of the Jagged 1 gene in Alagille syndrome families. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1363-1369.

36. Campbell KM, Arya G, Ryckman FC, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF, *et al.* High prevalence of alpha-1-antitrypsin heterozygosity in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:99-103.
37. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med.* 1976;294:1316-1321.
38. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:847-851.
39. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1995;22:514-517.
40. Qu D, Teckman JH, Omura S, Perlmutter DH. Degradation of a mutant secretory protein, alpha1-antitrypsin Z, in the endoplasmic reticulum requires proteasome activity. *J Biol Chem.* 1996;271:22791-22795.
41. Wu Y, Whitman I, Molmenti E, Moore K, Hippenmeyer P, Perlmutter DH. A lag in intracellular degradation of mutant alpha 1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1994;91:9014-9018.
42. Bove KE. Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. *Clin Liver Dis.* 2000;4:831-848.
43. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, *et al.* A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27- steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr.* 1994;125:379-84.
44. Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, Zimmer-Nechemias L, Heubi J, Balistreri WF. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J Clin Invest.* 1988;82:2148-2157.
45. Carlton VE, Harris BZ, Puffenberger EG, Strauss KA, Shneider BL, Lim WA, *et al.* Complex inheritance of familial hypercholanemia with associated mutations in TJP2 and BAAT. *Nat Genet.* 2003;34:91-96.
46. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, Lund EG, Davis DL, Lathe R, *et al.* Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest.* 1998;102:1690-1703.
47. Curry MP, Hegarty JE. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. *Current Gastroenterology Reports.* 2005;7:147-153.
48. Durie PR, Kent G, Phillips MJ, Ackerley CA. Characteristic multiorgan pathology of cystic fibrosis in a long-living cystic fibrosis transmembrane regulator knockout murine model. *The Am J Pathol.* 2004;164:1481-1493.
49. Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Li MX, Lu YB, Ushikai M, *et al.* Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Gen Metab.* 2004;81 Suppl 1:S20-26.
50. Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, Saheki T, Iinuma K. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Europ J Pediatrics.* 2003;162:317-322.
51. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:44-50.
52. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres Pl. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology.* 2004;127:1386-1390.
53. Baala L, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D. Homozygosity mapping of a locus for a novel syndromic ichthyosis to chromosome 3q27-q28. *J Invest Dermatol.* 2002;119:70-76.

54. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, *et al.* Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:400-404.
55. Bull LN, Mahmoodi V, Baker AJ, Knisely AS. VPS33B mutation with ichthyosis, cholestasis, and renal dysfunction but without arthrogryposis: incomplete ARC syndrome phenotype. *J Pediatr.* 2006;148:269-271.
56. Gissen P, Tee L, Johnson CA, Clericuzio C, Denecke J, Di Rocco M, *et al.* Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Human genetics.* 2006;120:396-409.
57. Aagaens O. Hereditary cholestasis with lymphoedema (Aagaens syndrome, cholestasis-lymphoedema syndrome). New cases and follow-up from infancy to adult age. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:335-345.
58. Bull LN, Roche E, Song EJ. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagaens syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2000;67:994-9.
59. Fruhwirth M, Janecke AR, Muller T, Knisely AS, Geleff S, Song EJ, *et al.* Evidence for genetic heterogeneity in lymphedema-cholestasis syndrome. *J Pediatr.* 2003;142:441-447.
60. Chagnon P, Michaud J, Mitchell G, Rasquin-Weber A, Hudson TJ, Richter A, *et al.* A missense mutation (R565W) in cirhin (FLJ14728) in North American Indian childhood cirrhosis. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1443-1449.
61. Phillips MJ, Azuma T, Meredith SL, Squire JA, Ackerley CA, Pluthero FG, *et al.* Abnormalities in villin gene expression and canalicular microvillus structure in progressive cholestatic liver disease of childhood. *Lancet.* 2003;362:1112-1119.
62. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Meier Y, Antoniou A, Stieger B, *et al.* Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology.* 2008;134:1203-1214.
63. Liu C, Aronow BJ, Jegga AG. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 2007;132:119-126.
64. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, *et al.* Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology.* 2005;129:476-485.
65. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transpl.* 2002;8:714-716.
66. Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, Fabre M, Hadchouel M, Klomp L, *et al.* Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;39:447-452.
67. Bezerra JA, Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis: order out of chaos. *Gastroenterology.* 1999;117:1496-1498.

Aspectos nutricios relacionados con la enfermedad hepática crónica y trasplante hepático en Pediatría

Jorge H. Vargas MD

RESUMEN

El trasplante hepático (TH) constituye una modalidad terapéutica eficaz de la insuficiencia hepática aguda grave o fulminante y en particular de la enfermedad hepática crónica. Sus indicaciones incluyen enfermedad primaria del hígado que progresa hacia la insuficiencia hepática, enfermedad no progresiva pero con morbilidad asociada que sobrepasa los riesgos inherentes al TH, como terapia primaria para defectos metabólicos primarios del hígado y en tumores malignos primarios del hígado.

La mayoría de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado que son candidatos a TH padecen desnutrición proteínico-energética que ocurre por ingestión disminuida de nutrimentos, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles e incremento de los requerimientos de energía.

Para la valoración del estado nutricional se requiere una historia clínica completa, el cálculo de indicadores antropométricos y de indicadores bioquímicos, hematológicos y de gabinete relacionados con condiciones específicas como el estado de las vitaminas liposolubles y los nutrimentos inorgánicos.

Los objetivos del tratamiento nutricional son el mantenimiento de un estado nutricional adecuado y de una velocidad de crecimiento normal. Es necesario el aporte de hidratos de carbono para prevenir la hipoglucemia, el empleo de triglicéridos de cadena media en presencia de colestasis y malabsorción de grasas, un aporte alto de proteínas y suplemento de vitaminas en presentación hidrosoluble y de nutrimentos inorgánicos. La alimentación enteral puede ser eficaz para lograr estos objetivos en la mayor parte de candidatos a TH.

Los indicadores del éxito del trasplante hepático y del soporte nutricional durante la evolución de la enfermedad y proceso del trasplante son el restablecimiento de crecimiento y desarrollo normal y calidad de vida óptima.

ABSTRACT

Liver transplant (LT) is an effective therapeutic alternative in children with acute or chronic liver failure. Its indications are primary liver disease progressing to chronic liver failure, non-progressive disease with associated morbidity that surpasses the LT risks, as a therapy for primary liver metabolic disorders and liver malignant tumors.

Most children with liver diseases that are candidates to LT have protein-energy malnutrition and growth retardation. The main mechanisms of secondary malnutrition are diminished ingestion, malabsorption of fat and fat soluble vitamins and increased energy and nutrient requirements.

The evaluation of the nutritional en LT candidate's status requires a complete clinical history, the calculation of anthropometric indicators and the evaluation of biochemical and hematological indicators of the nutritional status of specific micronutrients.

The main objectives of nutritional therapy are to restore or to maintain an adequate nutritional status and to preserve growth. Adequate amounts and type of carbohydrates are required to prevent hypoglycemia; medium chain triglyceride may be useful in the presence of fat malabsorption. The amount if proteins required by LT candidates are usually higher than 3g/kg/day. Supplements of fat-soluble vitamins in soluble preparations and specific micronutrient may be required to complete specific needs. Enteral nutrition is an efficient technique to attain the referred nutritional goals in most candidates to LT; parenteral nutrition may be used in selected cases.

The indicators of success of the LT and of the nutritional support along the liver disease course are the reestablishment of a normal nutritional status and growth speed and an adequate quality of life.

Introducción

Desde principios de la década de 1980 el trasplante hepático se establece como la modalidad terapéutica de la falla hepática aguda grave o fulminante y en particular de la enfermedad hepática crónica. En 30 años se han alcanzado avances significativos que se reflejan en las curvas de supervivencia que rebasan 80% y en la calidad de vida de estos pacientes. Esto se debe al desarrollo de técnicas quirúrgicas, destreza quirúrgica, protocolos sistematizados y a los avances logrados en el campo de la terapia inmunosupresora, en particular al uso de inhibidores de la calcineurina y otros fármacos. Los objetivos de este capítulo son revisar las indicaciones del trasplante hepático en Pediatría, discutir las consecuencias nutricias de la enfermedad hepática crónica en niños, revisar algunos principios de intervención nutricia y discutir el soporte nutricional requerido en el posoperatorio del trasplante hepático.

Indicaciones del trasplante hepático

Las indicaciones del trasplante de hígado también se han precisado con el tiempo y en el momento actual la lista incluye a las siguientes:

- a) Enfermedad primaria del hígado que progresa hacia la falla hepática.
- b) Enfermedad hepática no progresiva con morbilidad asociada, que sobrepasa los riesgos inherentes al trasplante.
- c) Como terapia primaria para defectos metabólicos primarios del hígado.
- d) Enfermedad hepática secundaria a fibrosis quística.
- e) Tumores malignos primarios del hígado.

Mecanismos de desnutrición secundaria en enfermedad hepática crónica

La magnitud del daño hepático en pacientes pediátricos guarda una relación estrecha con el crecimiento y el estado de nutrición. Esto es particularmente importante

en niños menores de dos años, grupo etario en el que se presentan tanto la atresia de vías biliares como enfermedades metabólicas que son entidades que condicionan daño hepático temprano, grave y progresivo; estos pacientes suelen presentar desnutrición moderada o grave y afectación significativa del crecimiento. La mayoría de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado que son candidatos a padecer desnutrición proteínico-energética. Los mecanismos de desnutrición secundaria en la enfermedad hepática crónica incluyen ingestión disminuida de nutrimentos por hiporexia, alteración en la percepción de los sabores y saciedad temprana por ascitis y visceromegalias; a esto se suma la presencia de náusea y vómito debido a medicamentos o simplemente la presencia de citoquinas inflamatorias. La disminución de la masa celular hepática disminuye el depósito y la disponibilidad de glucógeno, condición que incrementa la oxidación de grasas y la utilización de proteínas musculares para obtención de energía, lo que origina pérdida de las reservas de grasa y de masa muscular. Las secuelas del déficit proteínico-energético se traducen en un incremento en la ocurrencia de infecciones, sangrado y ascitis, factores que se consideran como predictores de mortalidad en pacientes cirróticos. A la gravedad del desbalance nutricional se ha documentado un aumento de los requerimientos energéticos por inflamación, las hemorragias e infecciones frecuentes, los procedimientos y cirugías que requieren frecuentemente estos pacientes, además del aumento en el esfuerzo respiratorio. Existe además una utilización anormal de sustratos, con un almacenamiento anormal de glucógeno, un cierto grado de resistencia a la insulina, un balance proteico negativo por pérdida intestinal de proteínas, baja síntesis proteínica y aumento en la oxidación de las grasas.

La experiencia de los grupos que realizan trasplante hepático ha demostrado que el estado nutricional deficitario favorece incremento en las complicaciones y morbilidad postrasplante, incrementa la necesidad de soporte ventilatorio, la estancia hospitalaria y aumenta la posibilidad de falla del injerto.

Diagnóstico

Para la asesoría objetiva del niño con enfermedad hepática con un enfoque en el diagnóstico del estado nutricional y en la intervención nutricional cuando corresponda, se pueden aplicar las siguientes herramientas:

1. Historia clínica completa con énfasis en la historia dietética, las características de las heces que puedan sugerir problemas de digestión, absorción o pérdidas de sangre, la identificación de cambios en el peso objetivo y los alcances logrados en términos de desarrollo.
2. Examen físico completo, principalmente enfocando hallazgos positivos o negativos que sugieran deficiencias nutricionales específicas.
3. Cálculo de indicadores antropométricos para evaluar el crecimiento y estimar la composición corporal a partir de mediciones como peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia media del brazo y pliegue cutáneo tricipital. Hay que tener en cuenta que la ascitis, la retención de líquidos y las visceromegalias pueden llevar a una interpretación errónea del peso con relaciones imprecisas de los indicadores peso para la edad o peso para la talla. Por el contrario, los indicadores de longitud o talla resultan más adecuados para evaluar la falla de crecimiento, particularmente la talla para la edad evaluada con puntuación z que puede además tener un valor pronóstico.
4. Evaluación de indicadores bioquímicos y hematológicos del estado nutricional relacionados con condiciones específicas. Es recomendable realizar el balance energético y

de proteínas, el estado de la vitaminas liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles, oligoelementos, en particular hierro, zinc magnesio y cobre, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos esenciales. Otros estudios que pueden aportar información de impacto clínico son la calorimetría indirecta, la composición corporal con absorciometría de doble fotón y la cuantificación de potasio corporal total, esta última de uso clínico aún muy limitado.

5. Como parte de la evaluación de la condición nutricional una alternativa útil es la asesoría global subjetiva que incluye indicadores como la pérdida reciente de peso, síntomas gastrointestinales específicos, capacidad funcional y desarrollo, presencia de atrofia muscular y edema presacro o de tobillos y pies.

Tratamiento

Los objetivos generales y metas del tratamiento de niños con enfermedades hepáticas desde el punto de vista del estado nutricional, el crecimiento y el desarrollo incluyen:

- a) Mantenimiento de velocidad de crecimiento adecuada para alcanzar una talla suficiente que garantice un trasplante exitoso y para lograr la mejor talla final posible.
- b) Facilitar el desarrollo psicológico y social.
- c) Asegurar una máxima comodidad, bienestar y calidad de vida.
- d) Manejo en forma inmediata y eficaz de las complicaciones relacionadas con su enfermedad hepática.

El manejo nutricional se puede enfocar a nutrientes específicos como macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas), vitaminas y micronutrientes inorgánicos.

- a) Hidratos de carbono. Los lactantes y los preescolares con enfermedad hepática crónica, tienen en general riesgo de hipoglucemia, condición que requiere monitoreo de acuerdo con el caso en particular. Con el fin de mejorar las curvas de glucemia y evitar picos frecuentes se recomienda el empleo de fórmulas con polisacáridos en lugar de azúcares simples.
- b) Proteínas. Es necesario suplementar y aportar hasta 4 g/kg/día teniendo en cuenta las demandas catabólicas. La restricción del aporte de proteínas solo aplica en el manejo de encefalopatía hepática grave, en la que se pueden manejar aminoácidos de cadena ramificada.
- c) Grasas. Las grasas son particularmente útiles por su densidad calórica mayor a la de los otros dos macronutrientes. Los triglicéridos de cadena media son importantes en pacientes con colestasis, aunque es importante no eliminar los de cadena larga que son fuente de los ácidos grasos esenciales que facilitan la absorción de vitaminas liposolubles. De 30 a 50% de las grasas se pueden aportar como triglicéridos de cadena media, aunque su sabor y osmolaridad son factores que pueden limitar su uso. Una recomendación práctica es el empleo de aceite de coco en la cocina.

La medición de vitaminas liposolubles se debe hacer con relativa frecuencia, a través de exámenes clínicos y de laboratorio con el objeto de identificar deficiencias tempranas, monitorear los suplementos administrados así como la posible toxicidad, la cual es infrecuente en pacientes con colestasis.

- d) Vitamina A. El examen de respuesta dosificada de la retina no está al alcance de todos los hospitales pediátricos y es una prueba difícil de realizar. El nivel sérico

es un indicador parcial del estado nutricional de esta vitamina ya que su lugar de almacenamiento es el hígado, en donde teóricamente es factible cuantificarse.

- e) Vitamina D. Alcanza los niveles óptimos de vitamina D y evaluar el estado de los huesos tiene importancia crucial antes del trasplante. Los esteroides, la inmovilidad y otras condiciones pueden exacerbar o retardar la recuperación de la osteopenia. La administración de una forma “micelar” (soluble) de vitamina E, aumenta su absorción. La vitamina 25(OH)D3 es más hidrosoluble que la D2. El monitoreo del calcio y del fósforo es necesario. Es importante recordar que la irritabilidad puede ser un signo de fracturas patológicas.

El empleo de fórmulas hidrolizadas con triglicéridos de cadena media y vitaminas hidrosolubles es la alternativa de elección en los niños menores de 24 meses. Existe un protocolo extenso de indicaciones y técnicas dietéticas para el manejo nutricional de las enfermedades hepáticas asociadas a enfermedades del metabolismo, las que se discuten en otro capítulo de este libro.

La alimentación enteral en sus variedades nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal es una alternativa efectiva que se puede emplear en la mayoría de los casos con desnutrición o retraso en el crecimiento. Un aspecto a considerar es la posibilidad de sangrado del tubo digestivo en presencia de hipertensión portal, várices esofágicas y gastropatía hipertensiva,

En caso de intolerancia de la vía oral o enteral o en casos en los que se requiere un suplemento, la vía parenteral, con catéteres centrales percutáneos tunelizados, permite un acceso alterno aunque implica una mayor complejidad en el cuidado de los pacientes, por lo que su uso se puede limitar a pacientes hospitalizados o en su domicilio, previo entrenamiento de los padres.

La administración intravenosa de nutrientes, calorías, vitaminas y oligoelementos, se puede llevar a cabo con una restricción de líquidos y sodio más fácil de ser controlada que cuando se administra la vía oral o enteral y constituye una alternativa en pacientes con ascitis y con problemas cardiopulmonares o de función renal en espera de un trasplante hepático. Sin embargo, hay que evaluar el riesgo de infecciones graves o mortalidad y que en parte va a depender de la experiencia del personal involucrado en el cuidado del paciente.

En última instancia, los indicadores del éxito del trasplante hepático y del soporte nutricional durante la evolución de la enfermedad y proceso del trasplante son el restablecimiento de crecimiento y desarrollo normal y calidad de vida óptima. La experiencia de los diferentes grupos dedicados al trasplante hepático pediátrico ha permitido establecer la importancia del estado nutricional tanto en el éxito del trasplante como en la evolución pediátrica ulterior.

Los requerimientos energéticos y nutrimentales en el periodo posterior al trasplante son mayores en condiciones como desnutrición pretrasplante, presencia de infecciones, problemas de cicatrización de la herida, tipo de fármacos inmunosupresores y rechazo al injerto.

Los requerimientos de energía, macro y micronutrientes de acuerdo con diferentes autores y unidades de medición se presentan a continuación:

Requerimientos de energía

Aunque hay diferencias en las recomendaciones de energía, el común denominador es que los requerimientos superan a los valores recomendados, particularmente en presencia de colestasis.

- a) Requerimientos basales de energía x 1.50 – 1.75 (Shronts, ADA)
- b) REE x 1.30 – 1.50 (U. Penn. Diet.)
- c) Pacientes con colestasis de 1 a 12 meses de edad: 120-150 kcal/kg
- d) Pacientes con colestasis de 1 a 16 años de edad: RDA + 10 -50%
- e) Pacientes sin colestasis de 1 a 12 meses: 100-120 kcal/kg.
- f) Pacientes sin colestasis de 1 a 16 años de edad: RDA + 10%

Requerimientos de proteínas

Las recomendaciones del aporte de proteínas varían de acuerdo con diferentes autores, pero en la mayor parte de casos son superiores a las recomendaciones de niños sanos.

- a) 0.6 – 1.5 g/kg de peso ideal (Shronts, ADA) (Dinga, DNS)
- b) 1.0 g/kg de peso ideal (Mayo, diet. Minn)
- c) Pacientes con colestasis de 1 a 12 meses: 2.5–4 g/kg
- d) Pacientes con colestasis de 1 a 16 años: RDA + 10–50%
- e) Pacientes sin colestasis de 1 a 12 meses de edad: 2.2–3.5 g/kg.
- f) Pacientes con colestasis de 1 a 16 años de edad: RDA.

Recomendaciones diarias de vitaminas liposolubles

- a) Vitamina A: 5–10,000 UI.
- b) Vitamina D3: 5–7 mg/kg.
- c) Vitamina E (D-alpha- tocoferol): 15-25 mg/kg
- d) Vitamina K: 2.5–5 mg

LECTURA RECOMENDADA

- Alonso, G, Duca P, Pasqualini T, D'Agostino D. Evaluation of catch-up growth after liver transplantation in children with biliary atresia. *Pediatr Transplant.* 2004;8:255-259.
- Brien A. and Williams R. Nutrition in End Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology.* 2008;134:1729-1740.
- Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, *et al.* Transplantation procedures in children with primary oxaluria type I: outcome and longitudinal growth. *Transplantation.* 2009;87:1415-1421.
- DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, Haber BA, Shneider BL, Whittington PF, *et al.* Growth Failure and outcomes in infants with biliary atresia: A report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology.* 2007;46:1632-1638.
- El Moghazy WM, Ogura Y, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Can children catch up in growth after living donor liver transplantation? *Liver Transpl.* 2010;16:453-460.
- Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Ghobrial RM, Gordon SA, Yersiz H, *et al.* Predictors of outcome after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2007;204:904-914.
- Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. Bone Disease in Chronic Childhood Cholestasis II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res.* 1989;27:26-31.
- Hogler W, Bauman U, Kelly D. Growth and Bone Health in Chronic Liver Disease and Following Liver Transplantation in Children. *Pediatric Endocrinology Reviews.* 2010;7:266-274.

- Kaufman SS, Murray ND, Wood PR, Markin RS, Gridelli B, Vanderhoof JA. Nutritional support for the infant with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr*. 1987;10:679-686.
- Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology*. 2008;134:1741-1751.
- Lopez Espinosa J, Yeste D, Iglesias J, Ortega J, Margarit C, Gussinyé M, *et al*. Analysis of growth during prepuberal years in long-term survivors after pediatric orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2004;17:1221-1229.
- Lopez Espinosa J, Yeste D, Iglesias J, Ortega-López J, Margarit-Creixell C, Gussinyé-Canadell M, *et al*. Factors affecting catch-up growth after liver transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2004;17:1097-1103.
- Lopez Espinosa J, Yeste D, Iglesias J. Prediction of long-term linear growth following liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 1990;22:1558-1559.
- McDiarmid SV, Gorbein J, DeSilva PJ, Goss JA, Vargas JH, Martín MG, *et al*. Factors affecting growth post OLT. *Transplantation*. 1999;67:404-411.
- McDiarmidSV, 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;74:173-181.
- Moukarzel AA, Najm I, Vargas JH, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplantation Proceedings*. 1990;22:1560-1563.
- Nightingale S, Lee Ng V. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Ped Clin N Am*. 2009;56:1161-1183.
- Pawlowska J, Socha P, Jankowska I. Factors affecting catch-up growth after liver transplantation in children with cholestatic liver diseases. *Ann Transplant*. 2009;15:72-76.
- Scheenstra R, Gerver WJ, Odink RJ, van Soest H, Peeters PM, Verkade HJ, *et al*. Growth and final height after liver transplantation during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47:165-171.
- van Mourik IDM, Beath SV, Gill AB, Cash AJ, Mayer AD, Buckels JA, *et al*. Long term nutritional and neurodevelopmental outcome of liver transplantation in infants aged less than 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:269-275.
- Venick RJ, Farmer DG, McDiarmid SV, Duffy JP, Gordon SA, Yersiz H, *et al*. Predictors of survival following liver transplantation in infants: a single center analysis of more than 200 cases. *Transplantation*. 2010; 89:600-605.

Preguntas, respuestas y comentarios

Dr. Norberto Sotelo (México):

En América Latina seguramente la causa número uno de pacientes que llegan a trasplante hepático debe ser la infección por virus de la hepatitis A y de acuerdo a lo que se ha publicado 21% en centros de trasplantes corresponde a pacientes con falla hepática aguda por este mismo proceso infeccioso. Tratándose del soporte nutricional de aquellos pacientes con falla hepática aguda ¿cuál sería la recomendación, elegir proteínas de origen animal o de origen vegetal?, esta sería una pregunta y la otra ¿ha tenido alguna utilidad el uso de bifidobacterias de probióticos como coadyuvante en el tratamiento médico del trasplante? Por otro lado, usted mencionó al inicio de la plática el uso de medicamentos, no sé si se refiere al uso de acetilcisteína que ha estado preconizando el grupo de Texas para evitar llegar a trasplante, esto sería importante en nuestro medio de contar con una alternativa en estos pacientes con falla hepática aguda.

Dr. Jorge Vargas:

Me sorprende en primer lugar la cifra de indicación para trasplante en estos pacientes con hepatitis A. La hepatitis A o nos mata o no nos da enfermedad crónica del hígado y si nos va a matar, me sorprende nuevamente la incidencia, que vean tanto grado de insuficiencia hepática, nosotros no vemos probablemente ese número de hepatitis A en Estados Unidos, pero las que vemos obviamente la mayoría no llega al gastroenterólogo, algunas de las que llegan al gastroenterólogo en su mayoría se resuelven y las que no, tienen o un curso insidioso que va a terminar probablemente en un trasplante o una necrosis amarilla subaguda. Algunas veces hemos visto que puede también cursar con una forma completamente subclínica y hasta seis meses después de pronto un paciente no se levanta una mañana y está en coma y están muertos en 48 horas. Desde el punto de vista del manejo de la falla aguda, no conozco ningún estudio que favorezca o que haya hecho la diferencia entre proteína animal o proteína vegetal. Estos pacientes suelen ser escolares o adolescentes y no lactantes. En nuestras series la frecuencia de hepatitis A es baja por el empleo de la vacuna. Los pacientes con hepatitis fulminante tienen una frecuencia de encefalopatía bastante alta y es en ellos en quienes utilizamos los de aminoácidos de cadenas ramificadas laterales por vía parenteral. En cuanto al uso de las cisteínas me parece que es algo controversial. Hay alguna evidencia de que pueden tener algún efecto benéfico en las fases iniciales de la hepatitis A grave, pero no me parece que el número de pacientes de esos estudios sea suficiente para establecer su eficacia.

Dr. Roberto Cervantes (México):

A lo mejor a lo que se refiere el Dr. Sotelo, es que sí tenemos trabajos publicados de frecuencia en hepatitis A en hepatitis fulminante, yo creo que en México la principal causa, en nuestra Institución, de hepatitis fulminante es hepatitis A. Ahí si no tenemos la más mínima duda. Ahora, la frecuencia con que se presenta, la verdad es que es baja en relación con otras enfermedades, pero yo creo que es cierto, la principal causa de hepatitis fulminante en México es virus de hepatitis A. Yo le quería hacer una pregunta, en relación a cuándo hace velocidad de crecimiento a sus pacientes con hepatopatía ¿hace separación cuando hay afectación renal o no renal de acuerdo con el problema de base, por ejemplo, si hablamos de tirosinemia, galactosemia, etcétera?, porque esta base ya trae una acidosis metabólica que *per se* nos va a afectar la curva de crecimiento, entonces, no sé si se hace esta separación cuando hace sus gráficas de estos pacientes.

Dr. Jorge Vargas:

No, no hemos hecho separación. Como he mostrado, la depuración de creatinina es más baja en los pacientes jóvenes que en los mayores, pero no hemos hecho una diferenciación específicamente con función renal.

Dra. Solange Heller (México):

Yo quisiera agregar en relación a lo que dijo el Dr. Cervantes que en la casuística que tenemos en el Hospital Infantil y que es una revisión de 100 pacientes, más de 55% correspondieron a hepatitis idiopática, realmente no encontramos la causa aunque de las virales, si la hepatitis A fue la más frecuente, pero no fue la causa principal, definitivamente.

Participante no identificado:

Yo conozco la estadística de Buenos Aires en donde la hepatitis A es la primera causa de trasplante. En el grupo de Barcelona en determinados niños que entran al programa de trasplante emplean lactobacilos y bifidobacterias con aparente o menor tiempo de estancia, menor uso de droga inmunosupresora, menor aparición de sepsis tardía, menor rechazo hiperagudo. La pregunta es si ustedes tienen alguna experiencia, nosotros estamos conformando un grupo de trasplante y creo que en dos o tres meses arrancamos el programa en Bucaramanga.

Dr. Jorge Vargas:

No en cuanto al uso de probióticos o ninguno de ellos, realmente, no sé si en Barcelona lo usan sistemáticamente o en algún cierto grupo de pacientes. Nosotros no lo hemos usado sistemáticamente. Los hemos empleado en algunos pacientes, por ejemplo, con trasplantes combinados hepáticos e intestinales que se nos infectan recurrente con *Clostridium difficile*. Parece haber –aunque todavía los números

no son muy grandes y la evidencia no es muy objetiva— evidencia de que los probióticos tengan un papel en pacientes inmunosuprimidos, particularmente en estos pacientes con trasplante doble. En pacientes con trasplante hepático exclusivo no tenemos ninguna experiencia con probióticos y no conozco ninguna literatura realmente.

Dra. Nora Riani (Colombia):

Dr. Vargas, quería aprovechar su amplia experiencia y la de su grupo en Los Ángeles para saber el tiempo de espera de los niños una vez colocados en la lista. Porqué es importante y es tan difícil mantener esa óptima nutrición, la mejor nutrición posible y la clave la da que son trasplantados para los resultados y para el crecimiento, entonces, ¿cuál es la edad promedio y si los criterios que hoy existen para dar prioridad a los pacientes pediátricos son suficientes o si se vislumbra que haya mejor inclusión de criterios de agilización para ellos en el futuro cercano?

Dr. Jorge Vargas:

Gracias por la pregunta, es muy pertinente. A pesar de haber una población de donantes muy escasa, siempre hemos dicho en California que tenemos mucha suerte en tener donadores y trasplantes, muchas veces exportamos injertos hepáticos. Sin embargo, la mortalidad de la población que espera es importante, obviamente, no es tan alta como vimos esta mañana de 50 a casi 80%. Cuando empezamos teníamos una mortalidad bastante alta, 35 a 60%; en este momento se ha reducido a menos de 15%, probablemente 12%, el promedio de espera ha mejorado al tener la posibilidad de hacer trasplantes segmentarios y de donantes vivos. Obviamente esto tiene también otras implicaciones sociales muy grandes y no saltamos con mucha facilidad a este tipo de trasplantes que en niños que tienen un poco más de complicaciones. Estos trasplantes de segmentos esperan un promedio de tres meses, lo que no está tan mal. En algunos casos preferimos el soporte nutricio parenteral, pero para esto se requiere un equipo entrenado que a su vez entrene a los padres. En ocasiones solo damos una solución parcial, como la administración de vitaminas intravenosas y grasas. Me place mucho ver los protocolos de manejo y los resultados que mostraba el Dr. Larrosa esta mañana para asesorar la mejoría, ya que ese estado nutricional se correlaciona con mejores resultados, de eso no hay duda.

Dra. Daniela Useche (Venezuela):

Doctor, desde el punto de vista nutricional, aparte de las medidas antropométricas que ustedes utilizaron y en los estudios que mostró, ¿no utilizaron la edad ósea como un método para estudiar también el crecimiento? Me imagino que en un paciente con una desnutrición proteínico-energética la edad ósea debe estar alterada, pero pasa después que al paciente se le realiza su trasplante, podemos ver cómo evoluciona y además que no sirve para predecir la talla final adulta.

Dr. Jorge Vargas:

Tiene usted toda la razón. No hemos mirado este indicador y usualmente no hacemos edades óseas en esos pacientes. La asesoría de la osteodistrofia o la osteomalacia no la hacemos en la mano y no conozco ningún estudio que haya realmente considerado qué ocurre con estas edades en pacientes después del trasplante a largo plazo. Como ustedes saben, en los lactantes jóvenes muchas veces es muy difícil de asesorar la edad ósea, pero si hace probablemente un seguimiento más longitudinal probablemente va a haber algún dato que podamos sacar de ello, pero no lo hemos hecho.

Dr. José Gregorio Hernández (Venezuela):

Gracias, doctor, por ese marco teórico que nos ha presentado relacionado con estos dos núcleos semánticos muy interesantes, el niño con enfermedad hepática, como lo son la nutrición y el crecimiento. En el grupo de estudios del marco referencial que usted presentó, me dejó un poco inquieto el trabajo del grupo español 2010, en el cual se presenta que el mejoramiento de la talla es realmente evidente conjuntamente con el tratamiento del trasplante, pero yo argumentaría o discutiría de alguna manera que el tamaño muestral no es muy grande. Si bien hay muchas personas o niños que lo están esperando, pues no es tan frecuente la casuística, cómo discutir si en forma el trasplante realmente influye directamente en el mejoramiento de la talla o existen algunos otros factores que se correlacionan con ese efecto final del mejoramiento de la talla.

Dr. Jorge Vargas:

Estoy de acuerdo, sin el trasplante estos niños probablemente fallecerían. Estos factores probablemente sean las diferentes categorías diagnósticas y la edad al trasplante ya que probablemente ente más tardío el trasplante más irreversible la afectación al crecimiento. Hay algunos casos en los que no se logra ese cometido. Es probable que exista alguna otra intervención para potenciar ese efecto sobre el crecimiento que finalmente está relacionado con la calidad de vida del niño que ha sido trasplantado.

Nutrición y enfermedades del aparato digestivo en niños

Edgar M. Vásquez Garibay

El Workshop LATAM 2010, que abarcó diferentes aspectos de la nutrición y las enfermedades del aparato digestivo en niños resultó en un extraordinario acierto. La participación de destacados profesores procedentes de diversos países de Latinoamérica, Estados Unidos de América, Canadá y Suiza, expertos en sus respectivos temas y la intervención activa y decidida de todos los participantes procedentes de 13 países latinoamericanos, reunidos en un bello y paradisíaco sitio de la Riviera Maya propició el nivel de excelencia de este gran acontecimiento científico. Así, este encuentro desarrolló los siguientes temas:

Diarrea aguda y persistente

El Prof. Ulisses Fagundes-Neto realizó una actualización de lo que ha ocurrido con estas entidades clínicas. Señaló que alrededor del mundo, la enfermedad diarreica es responsable de una proporción elevada de muertes en niños menores de cinco años de edad. Que la persistencia de la diarrea puede deberse a mala absorción de nutrimentos de la dieta que a su vez induce a desnutrición y riesgo de muerte y que los agentes etiológicos que pueden causar diarrea aguda son: bacterias, hongos y protozoarios. Asimismo, enfatizó que en la diarrea aguda el tratamiento prioritario es reemplazar las pérdidas de líquidos y electrolitos y mantener un buen estado de hidratación, mientras que en la diarrea persistente el tratamiento se enfoca a evitar la intolerancia a los alimentos y la desnutrición. Sin embargo, sigue vigente que las medidas indispensables para prevenir tanto la diarrea aguda como la diarrea persistente son: la mejoría en las condiciones sanitarias (drenaje y el suministro de agua potable) y la promoción de la lactancia materna

Diarrea y probióticos

El Prof. Carlos Lifschitz abordó este tema. Nos indicó que el uso de probióticos para la prevención y tratamiento de varias enfermedades se ha difundido mucho en los últimos años y que no todos los probióticos son iguales ya que existe bastante especificidad con respecto a las cepas. Asimismo, que si existe un área en la que está bien demostrado el uso preventivo y terapéutico de los probióticos es en diarrea. Nos recordó que hay múltiples estudios que han demostrado su eficacia en la diarrea causada por antibióticos, diarrea hospita-

laria, diarrea del viajero y por *Clostridium difficile*. Que la única contraindicación clara para su uso es en pacientes con catéteres en venas centrales e inmunosuprimidos, por el riesgo de infección con el probiótico y que fuera de esas situaciones, el uso de probióticos no ha traído complicaciones.

Síndrome de intestino corto

El Prof. Alejandro Flores nos aclaró en primer lugar que la *falla intestinal* es la reducción crítica de la masa intestinal funcional por abajo del mínimo necesario para asegurar una digestión y absorción adecuadas de los requerimientos de agua y nutrimentos. Que el *Síndrome de intestino corto* es una malabsorción intestinal causada por una resección intestinal necesaria para tratar una enfermedad intestinal congénita o adquirida que conduce a una dependencia a la nutrición parenteral (NP) por un periodo de ≥ 90 días. Su incidencia es de 1200/100 000 nacidos vivos y la tasa de supervivencia es de 73 a 89%; es la principal indicación de NP en el hogar y se estima que el costo anual de la NP en EUA es de 5 a 10 mil millones de dólares.

Nos hizo notar que entre las *consecuencias de la resección intestinal del yeyuno* destacan la capacidad limitada en la absorción de electrolitos, macronutrimentos y agua y la reducción significativa en la secreción de colecistoquinina, secretina, secreción biliar y secreción de enzimas pancreáticas exocrinas, entre otras. Mientras que entre las *consecuencias de la resección intestinal del íleon* sobresalen la malabsorción de ácidos biliares (especialmente desconjugados) y la alteración en la formación de micelas y esteatorrea secundaria. Recordó que en el síndrome de intestino corto existe un mecanismo de *adaptación*, el cual es un proceso dinámico mediante el que se incrementa la masa y la superficie intestinal y mejora la capacidad de absorción de los enterocitos, que conduce a una mejoría y adecuación en la absorción de líquidos, electrolitos y nutrimentos. La adaptación incluye: a) hipertrofia muscular; b) hiperplasia de la mucosa; c) dilatación del intestino; y d) alargamiento del intestino.

Asimismo, que entre las complicaciones de la falla intestinal destacan aquellas relacionadas con el catéter venoso-central: ruptura de catéter, trombosis venosa central y sepsis; las relacionadas con la nutrición parenteral como la enfermedad hepatobiliar; las relacionadas con la anatomía del intestino: a) diarrea por malabsorción; b) alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos; c) deficiencias de micronutrimentos; d) nefropatía por oxalatos; e) enfermedad ácido-péptica; f) ulceración anastomótica; y g) sobrecrecimiento bacteriano.

Pancreatitis

Posteriormente el Prof. Carlos Velasco-Benitez nos actualizó en este tema. Recordó que esta entidad clínica se identifica por un dolor abdominal de inicio súbito asociado a un incremento en la sangre y en la orina de las enzimas digestivas; que la pancreatitis aguda (PA) en niños es causada por infecciones virales, trauma o medicamentos y que la causa directa es por la autodigestión del páncreas por sus propios productos de secreción. Nos señaló que los paraclínicos para el diagnóstico de PA son inespecíficos y que se requieren las imágenes radiológicas para documentar la pancreatitis, determinar su gravedad e identificar las posi-

bles complicaciones. También señaló que se requiere de analgesia, líquidos endovenosos, reposo pancreático y monitorización de las posibles complicaciones y que es importante verificar el estado nutricional del niño en su primer ataque de PA. Recuerda que hoy en día, en la mayor parte de las instituciones de salud, el uso de la alimentación parenteral en estos casos es factible y seguro. Hizo referencia que en PA, el manejo quirúrgico se limita a la debridación de la necrosis pancreática infectada y de la colecistectomía para prevenir la pancreatitis recurrente por cálculos. Señaló que en niños, no son útiles los criterios de Ranson y que el *Midwest Multicenter Pancreatic Study Group* desarrolló un puntaje que incluye siete factores de gravedad. Finalmente, nos recordó que las complicaciones tempranas incluyen el colapso cardiovascular y la falla respiratoria, incluso la falla orgánica multisistémica y hasta la muerte.

Intervención nutricional temprana: beneficios y riesgos a largo plazo

El Prof. Ferdinand Haschke presentó una excelente disertación sobre este tema de actualidad. Enfatizó que la nutrición durante el periodo fetal y lactante es importante para la salud a largo plazo, que los genes no cambian rápidamente y que los polimorfismos genéticos pueden influir en el fenotipo (vg. Intolerancia a la lactosa). Explicó que los factores epigenéticos regulan la expresión genética, ampliando que el epigenoma es el “software” de nuestros genes y que los fenómenos epigenéticos pueden ser “heredados”. Señaló que los estudios en animales indican que los fenómenos epigenéticos se aprenden. Por ejemplo, la expresión fetal genética influye en el fenotipo (Ratón Agouti); la influencia de la nutrición posnatal la muestra el ejemplo de la abeja reina y los cambios morfológicos en recién nacidos productos del síndrome alcohol fetal plantea su razón epigenética. Señaló que los estudios en humanos indican que los fenómenos epigenéticos también se observan en los casos de las hambrunas en Europa y China con su efecto en esquizofrenia, autismo, diabetes mellitus y riesgo cardiovascular; así como en la deficiencia de folatos, causa de espina bífida por aumento en la concentración de homocisteína y disminución en la metilación. Señaló que en la India hay 25 millones de nacimientos al año, 25% con peso bajo al nacer; que la deficiencia de vitamina B12 produce cambios metabólicos y que estas alteraciones “programan” un aumento de la grasa abdominal, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular. Por último, enfatizó que se ha observado en humanos que el riesgo de obesidad aumenta debido a una mayor ganancia de peso en la etapa lactante, a una disminución en la frecuencia de lactancia materna y al uso de fórmulas con un mayor contenido de proteínas.

Hierro y *H. pylori* (Hp)

Enseguida, el Prof. Armando Madrazo desarrolló este tema. Nos recordó que el hierro es indispensable para el neurodesarrollo en animales; que la deficiencia de hierro altera el metabolismo de los neurotransmisores, la mielinización y la memoria y que la deficiencia de hierro y la anemia afectan la respuesta inmune, la capacidad del trabajo físico y la capacidad de mantener la atención. Por otra parte, comentó que la inflamación gástrica con cambios en pH disminuye la absorción de hierro; asimismo, que el antro inflamado por la bacteria Hp secuestra hierro y que esta aumenta la concentra-

ción de lactoferrina gástrica. Asimismo, que el hierro secuestrado por la lactoferrina es consumido por la bacteria para favorecer su crecimiento. Por último, señaló que en algunas revisiones se ha demostrado que en niños con anemia moderada, el tratamiento con hierro y anti Hp muestra mejores resultados de corrección en la anemia que cuando se utiliza únicamente la terapia sustitutiva con hierro.

Enfermedad celiaca (EC)

El Prof. Julio Bai nos dio una magnífica conferencia sobre esta enfermedad. Recordó que se trata de una enfermedad multisistémica caracterizada por una enteropatía secundaria a un proceso inflamatorio inmune inapropiado inducido por el gluten de la dieta y que ocurre en pacientes con susceptibilidad genética conocida. Se preguntó *¿Qué le pasa a los humanos frente al gluten?* Y explicó que el gluten (gliadina) produce activación de linfocitos de la lámina propia de los sujetos celíacos y no celíacos. Después, preguntándose *¿Qué es la sensibilidad al gluten?* Nos recordó que es un estado de reactividad inmunológica inducido por el gluten de la dieta no asociada a enteropatía y que no depende de la misma susceptibilidad genética que la EC. Que se trata de una entidad clínica con sintomatología s/lesión ni anticuerpos; que la producción de anticuerpos s/lesión mucosa ocasiona falsos positivos y que se trata de una enteropatía mínima con o sin anticuerpos (inmunidad innata). En relación con qué le pasa a los celíacos frente al gluten, señaló que hay una predisposición genética, con falla en la tolerancia al gluten, que ocasiona alteración de la permeabilidad y fenómenos inmunológicos, particularmente de inmunidad innata, con enteropatía mínima, alteraciones en la inmunidad adaptativa y autoinmunidad relacionados con atrofia de las vellosidades.

Esofagitis eosinofílica (EE)

El Prof. Samuel Nurko analizó esta patología alérgica. La definió como un padecimiento atópico de la mucosa esofágica que se caracteriza por infiltración eosinofílica e hiperplasia de las células epiteliales inducidas por alérgenos. Comentó que se trata de una entidad clinicopatológica que presenta síntomas de disfunción esofágica como: disfagia, impactación de alimentos, vómito, dificultad en la alimentación y presencia de eosinofilia esofágica (más de 15 por campo de alta definición). Sin embargo, en el diagnóstico es necesaria la exclusión de otros padecimientos. Por ejemplo, excluir reflujo, ya que no hay respuesta a inhibidores de bomba de protones (IBP) y los estudios de pH-metría son normales; la enfermedad de Crohn, etc. Asimismo, que la EE se acompaña de otros signos de atopia, por ejemplo: rinoconjuntivitis (57.4%); sibilancias (36.8%); alergia a alimentos (46%); historia familiar de atopia (73.5%) e historia familiar de EE. En el diagnóstico diferencial se debe descartar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); enfermedad inflamatoria intestinal; reacciones de hipersensibilidad; enfermedades autoinmunes e infecciones. Considera que es simplista separar la EE de la ERGE porque existen varias relaciones posibles. Por ejemplo, el reflujo causa eosinofilia; el reflujo y EE pueden coexistir; la EE causa reflujo y el reflujo causa EE. Por tanto, se recomienda dar un curso de IBP.

El tratamiento nutricional implica dar dietas elementales y eliminar los alérgenos potenciales, ya sea específico o empírico como la leche, soya, trigo, huevo, pescado, mariscos, cacahuates, diferentes tipos de nueces, etc. Se han utilizado medicamentos

antiinflamatorios como los esteroides sistémicos, esteroides locales y otros como los anticuerpos vs. IL-5; antagonistas de leucotrienos como el Montelukast que ha mostrado su eficacia en la resolución de la disfuncia y el Cromolyn.

Alergia alimentaria

El Prof. Oscar Brunser abordó este controversial e interesante tema. Nos recordó el desarrollo de los fenotipos “alérgico” (Th2) o “tolerante” (Th1); que la interleucina-10 (IL-10) estimula el fenotipo “alérgico” y que la IL-12 estimulan el fenotipo “tolerante”. Que las células Th3, a través de TGF- β , estimula la tendencia a “tolerante”. Que entre los mecanismos inmunológicos primarios que participan en el desarrollo de la tolerancia están: la delección del clon, la anergia, supresión, “ignorancia” y la apoptosis clonal. Que entre los factores que regulan el balance entre la tolerancia (supresión) y la sensibilización se encuentran: la genética; la naturaleza y dosis del antígeno; la frecuencia de la administración; la edad al primer contacto; el estado inmunitario previo del huésped y la vía de transmisión del antígeno (leche humana, tubo digestivo, piel, etc.). Asimismo, que la base del tratamiento de la alergia alimentaria es evitar el contacto con el alérgeno que además sirve para el diagnóstico; suprimir totalmente el contacto con el alérgeno; la promoción de la alimentación con leche humana (eliminar estrictamente de la dieta materna la proteína causal); el uso de fórmulas con su proteína extensamente hidrolizada (eHF), o bien, el uso de fórmulas con base en mezclas de aminoácidos. Se ha reconocido que 90% de los niños con manifestaciones de atopia responde a fórmulas con proteína extensamente hidrolizada (eHF). También señaló que las fórmulas con proteína parcialmente hidrolizada no son adecuadas para el tratamiento de la alergia pero sí para la prevención primaria en individuos en riesgo.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

El Prof. Francisco Sylvester realizó una excelente y extensa revisión de este apasionante tema. Nos comentó que desde el punto de vista epidemiológico, ~1.4 millones tienen EII en EUA; la edad promedio de diagnóstico es ~30 años; 25% son diagnosticados en edad pediátrica. En adultos no hay distinción por sexo, pero en niños la enfermedad de Crohn predomina en los varones. La EII que se asocia al gen *NOD2/CARD15* (cromosoma 16q12) codifica una proteína que actúa como un receptor intracelular de la proteína dipéptido-muramilo (MDP) que se encuentra en la pared de cubierta de algunas bacterias grampositivas y negativas; predomina en la enfermedad de Crohn ileal, de tipo estenosante-penetrante y representa 20 a 40 veces mayor riesgo en individuos con dos alelos anormales. También señaló que existen factores ambientales involucrados que tienen que ver con la ecología microbiana; por ejemplo, higiene (Parásitos), uso de antibióticos, refrigeración, dieta, vacunas, etc. Además, influye el tabaco, el gradiente norte-sur y posiblemente la deficiencia de vitamina D. Por tanto, desde el punto de vista fisiopatológico, se identifica predisposición genética, inmunidad innata defectuosa; hiperactivación de células efectoras Th1/Th17 en enfermedad de Crohn y células asesinas (NKT, ~Th2) en colitis ulcerosa; alteraciones de ecología microbiana y factores ambientales.

Respecto al diagnóstico es indispensable contar con una historia clínica detallada y un examen físico completo; la elaboración de estudios paraclínicos como: biome-

tría hemática completa (BHC), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), albúmina, coprocultivo y coproparasitoscópico; serología; endoscopia e imagenología. Las complicaciones más frecuentes de la EII son: sepsis intraabdominal (Crohn), incontinencia fecal, intestino corto (Crohn), cáncer de colon, infertilidad y efectos adversos del tratamiento (infecciones, cáncer). Las estrategias del tratamiento se basan en la supresión de la respuesta inmunológica intestinal exagerada. El repertorio terapéutico ha crecido aceleradamente e incluye el desarrollo de moléculas cuyo blanco son componentes específicos de la cascada inflamatoria intestinal, por ejemplo: sulfasalizana, aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores (metotrexato) y agentes biológicos como infliximab, adalimumab, certolizumab, etc. Desde luego, la nutrición enteral y eventualmente la cirugía tienen indicaciones precisas y específicas.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Este tema fue gentilmente abordado de manera simultánea por los profesores Alejandro Flores y Samuel Nurko. Exploraron áreas relacionadas con los métodos diagnósticos directos e indirectos de la ERGE típica y atípica; las manifestaciones extraesofágicas del RGE y el uso de endoscopia en el diagnóstico. Dentro de las condiciones clínicas presentes y las controversias en el manejo de la ERGE destacaron algunas como: apnea, parálisis cerebral con compromiso neurológico, autismo/obesidad, reflujo intermitente y nocturno, coexistencia con *H. pylori* y con esofagitis eosinofílica y el síndrome de pseudoobstrucción intestinal. Con relación al tratamiento también señalaron algunas controversias como el uso de IBP en niños menores de un año (experiencia con esomeprazole); el tratamiento por demanda (IBP, famotidina, carbonato de Ca e hidróxido de Mg); los efectos colaterales del uso prolongado de IBP (gastroenteritis, *Clostridium difficile*, neumonía comunitaria, deficiencia de Ca, osteopenia, poliposis gástrica); el uso de la funduplicatura gástrica (abierta, endoscópica, laparoscópica) Nissen vs. Toupet; la falla quirúrgica de la funduplicatura y manejo; el tratamiento del RGE no ácido (agonistas del receptor GABA $\Rightarrow$ baclofén y lesogaterán).

Trastornos genéticos y metabólicos

El Prof. Rubén Quiros-Tejeira analizó ampliamente este interesante tema. En primer término abordó la *glucogenosis*. Señaló que el glucógeno se forma durante los periodos de alta disponibilidad de glucosa y que esta entidad clínica es causada por mutaciones de las proteínas responsables de la síntesis, degradación o regulación del glucógeno. Que las diferentes variedades han sido categorizadas cronológicamente con base en cuándo fueron identificadas las enzimas defectuosas. De carácter autosómico recesivo: 0, 12p12.2; Ia, 17q21; Ib, 11q23; III, 1p21; IV, 3p14; VI, 14q21; VIII/IX, 16q12; y asociadas al cromosoma X: VIII/IX, Xp22 (hígado) y Xq13 (músculo). Entre sus manifestaciones clínicas se incluyen: la afectación del hígado y/o músculo estriado; hipoglucemia y cetosis en ayuno; problemas para ganar peso; hepatomegalia y/o cardiomegalia; osteopenia. Las que afectan más al hígado son las siguientes: glucógeno sintetasa hepática (GSD 0); glucosa 6-fosfatasa (GSD Ia); transportador de la glucosa 6-fosfatasa (GSD Ib); enzima de-ramificadora del glucógeno (GSD III) – 15%; enzima ramificadora del glucógeno (GSD IV); fosforilasa hepática (GSD VI); fosforilasa b-cinasa. Cuando afecta al músculo se observa dolor muscular, calambres, intolerancia al ejercicio,

fatiga, debilidad progresiva y mioglobulinuria. Desde el punto de vista bioquímico hay proteinuria, nefrocalcinosis, hiperuricemia, hipertrigliceridemia; y del hematológico hay neutropenia (Ib), disfunción plaquetaria y anemia. El tratamiento consiste en el consumo de comidas elevadas en proteínas – 30% de la energía – GSD 0; III; evitar el ayuno; el uso de almidón del maíz durante la noche – 1-1.5 g/kg – GSD 0; Ia; Ib; III; VI; GCSF – neutropenia (GSD Ib); el trasplante de hígado – por ejemplo, GSD Ia; Ib; IV u otros, dependiendo del tipo y órgano afectado.

La *galactosemia* se presenta por falla en la utilización de la galactosa, monosacárido presente en la lactosa; ocurre en 1:53 000 nacimientos vivos en EUA; la deficiencia de tres diferentes enzimas puede conducir a este padecimiento. Es una enfermedad con carácter autosómico recesivo – Cromosoma 9q13. Las manifestaciones clínicas incluyen: falla hepática, ictericia, hepatomegalia, afectación del crecimiento, cataratas, susceptibilidad a infecciones, vómitos, letargia, diarrea y sepsis. El manejo dietético consiste en evitar leche y productos lácteos y recordar que algunas frutas y verduras tienen galactosa (por ejemplo, banana, tomates, manzanas).

La *fructosemia* es un error de carácter autosómico recesivo, se caracteriza por deficiencia de la fructosa 1-fosfatasa aldolasa isoenzima b; cursa con hipoglucemia. La fructosa 1-fosfato inhibe la activación de la fosforilasa hepática y de la gluconeogénesis (Fructosa 1,6 difosfatasa). El cuadro clínico inicia cuando se introduce la sacarosa e incluye: hipoglucemia, vómito, fructosuria, hepatomegalia, ictericia, amino-aciduria, acidosis metabólica-láctica, no cuerpos cetónicos (acetona) en la orina y desaceleración del crecimiento. El diagnóstico se establece por la actividad de la fructo-aldolasa b en biopsia hepática y el análisis del ADN – algunas mutaciones en el cromosoma 9q. Respecto al tratamiento, se recomienda evitar el consumo de frutas o pastillas que revierte, previene y minimiza las manifestaciones.

Tirosinemia. La tirosina es un aminoácido aromático importante para la síntesis de la hormona tiroidea, catecolaminas y melanina. Hay cinco reacciones enzimáticas entre tirosina y aceto-acetato y fumarato. Hay tres tipos de tirosinemia que son de carácter autosómico recesivo. Otros errores genéticos incluyen los *trastornos del ciclo de la urea*. El ciclo de la urea transforma el nitrógeno a urea para su excreción del cuerpo. La deficiencia en una de las enzimas del ciclo causa el trastorno del ciclo de la urea. Tiene un carácter autosómico recesivo con la excepción del déficit de ornitina-trans-carbamilasa (OTC) que está asociada al cromosoma X. La deficiencia completa se presenta en el neonato en las primeras 24 a 48 horas de vida. Las deficiencias parciales se pueden presentar luego e incluso el amonio puede estar normal en periodos de compensación. Pueden complicarse con falla hepática crónica – elevación de las enzimas hepáticas, coagulopatía y glucogenosis en la biopsia hepática. Las manifestaciones clínicas de las deficiencias completas incluyen: letargia, somnolencia, disminución del apetito, vómito, coma, hiperventilación, hiperamonemia, convulsiones y el amonio está típicamente > 1000 mcmmol/L. El manejo consiste en rehidratación y mantener una buena función renal, remover el amonio, restricción de proteínas, evitar medicamentos que afecten el ciclo de la urea para disminuir el catabolismo y promover el anabolismo, monitorizar: electrolitos, nivel de amonio, aminoácidos en el suero, vigilar el crecimiento y desarrollo muy de cerca. El manejo es más adecuado con el uso de gastrostomía porque puede controlarse mejor la ingestión de proteínas, energía, líquidos y medicamentos.

Atresia de vías biliares (AVB)

El Prof. Alfredo Larrosa desarrolló este tema. Señaló que esta entidad clínica es el resultado de una obstrucción inflamatoria y fibrosa de los conductos biliares intra y extrahepáticos que ocurre en los primeros meses de la vida y que se manifiesta como síndrome colestásico. La AVB constituye el diagnóstico más frecuente en la mayor parte de las series de niños con enfermedad hepática crónica y cirrosis y suele ser la primera indicación de trasplante hepático pediátrico. Recordó que la incidencia de la AVB se ha establecido entre 1:800 a 1:1200 nacidos vivos en países desarrollados con información epidemiológica confiable y que se desconoce si esta incidencia es similar en países menos industrializados. Las enfermedades crónicas del hígado constituyen una de las principales causas de desnutrición secundaria en hospitales pediátricos de referencia en población mexicana derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Asimismo, existe evidencia de la participación de factores infecciosos virales –particularmente citomegalovirus, reovirus 3 y rotavirus, inmunológicos, autoinmunes, genéticos, epigenéticos y morfogenéticos en la patogenia del proceso obstructivo de las vías biliares. Desde el punto de vista fisiopatológico, señaló que el hígado tiene un papel central en la homeostasis y en regulación energética y metabólica de los nutrientes y que la alteración de estas funciones, al interactuar con los mecanismos de desnutrición originados por la enfermedad hepática misma, condiciona que los pacientes con EHC puedan presentar alteraciones del estado nutricional.

Nos informó que en un estudio en 15 lactantes con enfermedad crónica del hígado –12 con AVB– se demostró que los indicadores antropométricos del brazo (masa corporal de grasa y músculo) son buenos predictores de la composición corporal en este tipo de pacientes y constituyen una herramienta útil en el diagnóstico de su estado nutricional. Propuso que el apoyo nutricional en forma de suplementos o alimentación enteral constituye un enfoque dietético útil para restituir las deficiencias nutricionales que ocurren como consecuencia de la producción disminuida de bilis y de sales biliares que condicionan malabsorción de grasas y de vitaminas liposolubles. Que los triglicéridos de cadena media (TCM) están constituidos por ácidos grasos de cadenas C8 a C12, y proveen un mejor balance positivo de energía en presencia de colestasis. Además, tienen la ventaja de que son relativamente solubles en agua y se absorben directamente a la circulación portal. También cuestionó la postura de que los pacientes con encefalopatía debieran recibir proteínas de 0.5 a 1 g/kg/día y que dicho enfoque se haya mantenido por décadas. Comentó que se ha demostrado que pacientes con enfermedad hepática grave, pueden recibir cantidades que varían de 2 a 4 g/kg/día, sin provocar encefalopatía ni condicionar progresión del daño hepático.

Hígado graso no alcohólico

El Prof. Fernando Álvarez desarrolló este interesante tema de actualidad. Nos comentó que el hígado graso casi siempre se asocia con la obesidad. Comprende cuatro estadios histológicos, que van desde la esteatosis simple, en la cual la única anomalía es la presencia excesiva de grasa en los hepatocitos, hasta la fibrosis inflamatoria del hígado, que podría denominarse esteatohepatitis. Refirió que entre 90 y 100% de los niños con acumulación de grasa en el hígado son obesos y sufren del síndrome de resistencia a la insulina y que la frecuencia de la presencia de una esteatosis hepática varía de 10 a 70% entre diferentes series publicadas de pacientes obesos. En la gran mayoría de los

niños es asintomática y la única manera de hacer el diagnóstico es pensando en esta posibilidad en todo niño obeso. Asimismo, la mayoría de los pacientes son púberes o prepúberes. En esta patología hay aumento moderado en la concentración de transaminasas séricas en más de 90% de los pacientes y ocasionalmente aumenta la gamma-glutamyl-transferasa y con menos frecuencia de la fosfatasa alcalina. Otros hallazgos incluyen aumento en la concentración de insulina en ayuno, con valores que oscilan el límite superior de la normal hasta tres o cuatro veces más; en cambio, la glucemia en ayuno generalmente es normal.

La ecografía es el examen radiológico más realizado para la detección de un hígado graso y debería ser aplicado a todo niño obeso. La presencia de un hígado graso puede ser detectada solo por la ecografía, en algunos casos en donde las concentraciones séricas de transaminasas son normales. La actividad física regular disminuye la grasa acumulada en el hígado independientemente de la pérdida de peso y el aumento de la B-oxidación muscular durante el ejercicio contribuye a la disminución de ácidos grasos libres que pueden ser captados por los hepatocitos. La actividad física incrementa la sensibilidad a la insulina, incluyendo al tejido adiposo y los hepatocitos, lo que puede conllevar una disminución de la liberación de ácidos grasos y de la captación de los mismos por las células parenquimatosas del hígado.

Colestasis intrahepática

El Prof. Jorge A. Bezerra abordó de manera excelente este tema. Señaló que los síndromes de colestasis intrahepática son causas comunes de ictericia patológica en neonatos y en niños mayores con colestasis crónica. Estos síndromes comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones que resultan de mutaciones genéticas hereditarias que codifican proteínas que tienen un papel clave en la función hepatocelular y en la formación de bilis. Los síndromes más comunes son el síndrome de Alagille y las formas progresivas de colestasis familiar, también conocida como colestasis familiar intrahepática progresiva tipo 1-3. La evaluación de los niños con colestasis persistente es un proceso gradual que empieza con un examen detallado para identificar la coexistencia de los rasgos sindrómicos (típico del síndrome de Alagille), la gravedad de la colestasis (ictericia, prurito, xantomas) y la hipertensión portal. Esto seguido de la medición de biliurubina sérica, ácidos biliares y los indicadores de la función de síntesis. Con frecuencia es necesaria la biopsia para delinear mejor las posibilidades de diagnóstico, antes de que sean utilizadas las intervenciones terapéuticas y de apoyo, para lograr una mejoría a largo plazo.

Trasplante hepático

Por último, el Prof. Jorge Vargas abordó este atractivo tema. En primer término señaló las indicaciones de trasplante hepático: *Enfermedades hepáticas agudas*, como: hepatitis fulminante, infecciosas, toxinas o medicamentos, Budd-Chiari o equivalente, causas inmunológicas, "hemocromatosis neonatal" (enfermedad de depósito de hierro del neonato), etc., y *Tumores* como: linfoma no Hodgkin, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular y tumores metastásicos. Enfermedades metabólicas (presentaciones agudas y/o crónicas), como: errores innatos del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas/aa, grasas, ácidos biliares, bilirrubina y ciclo de la urea. *Colestasis hepática*. Causas extrahepáticas como: atresia de vías biliares, anomalías de la unión pancrea-

tobiliar, obstrucción por tumores o cálculos; causas intrahepáticas, como: hepatitis neonatal, hipoplasia biliar, enfermedad de la placa ductal.

En un análisis de casos sometidos a trasplante encontró los siguientes resultados en crecimiento: $N = 236$; 3.8 ± 1.9 años posterior al trasplante; puntaje 'Z' en talla/edad varió de -1.72 a -1.37, sin ganancia adicional por cinco años, con un déficit promedio de estatura: - 6.4 cm y sin mejoría en tres años [-7 a -8.7 cm]; la supervivencia fue 84%; la mayoría de los pacientes estaban desnutridos antes del tratamiento; hubo una rehabilitación nutricia en todos los indicadores y los lactantes con falla grave mostraron el mejor "catch-up".

Como hemos podido constatar, la calidad y el contenido de los trabajos presentados en este II Workshop LATAM Nestlé Nutrition Institute 2010, que ahora serán publicados, nos confirma que el compromiso de organizar reuniones de alto nivel científico en el campo de la Nutrición Pediátrica y en lengua castellana, además de ser encomiable, representa una realidad clara e inobjetable, con un beneficio potencial para los profesionales de la salud que habitan un territorio poblado por más de 400 millones de hispano-parlantes.

Esto es lo que escuché de todos ustedes, entonces, realmente les deseo un feliz regreso a todos. Nos acompañaron los países hermanos participantes de Argentina, de Bolivia, de Brasil, de Canadá, de Chile, de Colombia, de Guatemala, de México, de Paraguay, de Perú, de la República Dominicana, de Venezuela y de Suiza, entonces estamos agradecidos con todos ustedes, muchas gracias.

Agradecimiento, Dr. Alfredo Larrosa-Haro

Creo que no es posible añadir algo más a lo que dijo Edgar. En el agradecimiento, simplemente decir gracias a Nestlé Nutrition Institute, a la Lic. Pérez, a Lupita Hernández, a Fernando Infante, a Edgar Vázquez y a Enrique Romero y muy especialmente a los Profesores que nos acompañaron con tanta disciplina, caballerosidad y amabilidad. Realmente debemos sentirnos orgullosos de haber podido compartir esta reunión y sentir que fue un lujo contar con esta planta de maestros en este lugar, muchas gracias.

ÍNDICE ALFABÉTICO DE TEMAS

Nota: La letra *c* después del número de página refiere a cuadros, la letra *f* a figuras.

A

Agentes enteropatógenos asociados a la diarrea aguda, 5*c*
Alagille, síndrome de, 293, 294*c*
Alergia a la leche de vaca, manejo de la, 150, 151
Alergia a los alimentos, 133-152
 diagnóstico, 146, 146*c*
 introducción, 134
 manifestaciones clínicas, 135
 patogenia de la alergia a alimentos, 141, 141*c*
 percepciones y realidades, 138, 139*c*
 preguntas, respuestas y comentarios, 158-164
 prevención de alergia a proteínas de la leche de vaca, 152
 resumen, 133
 tolerancia oral, 143
 tratamiento, 150
Alimentaria, alergia, 321
Amilasa sérica, causas de elevación de la, 49*c*
Anemia ferropénica y *Helicobacter pylori*, 79-83
 conclusiones, 82
 epidemiología, 80
 fisiopatología, 80
 infección por *Helicobacter pylori* y hierro, 81
 introducción, 79
 preguntas, respuestas y comentarios, 85-92
 puntos relevantes, 82
 resumen, 29
Aparato digestivo en niños, nutrición y enfermedades, 317
 alergia alimentaria, 321
 atresia de vías biliares, 324
 colestasis intrahepática, 325
 diarrea aguda y persistente, 317
 diarrea y probióticos, 317
 enfermedad celíaca, 320
 enfermedad inflamatoria intestinal, 321
 enfermedad por reflujo gastroesofágico, 322

 esofagitis eosinofílica, 320
 hierro y *H. pylori*, 319
 hígado graso no alcohólico, 324
 intervención nutricia temprana: beneficios y riesgos a largo plazo, 319
 pancreatitis, 318
 síndrome de intestino corto, 318
 trasplante hepático, 325
 trastornos genéticos y metabólicos, 322
Aspectos nutricios de enfermedad hepática crónica y trasplante hepático en Pediatría, 305-310
 diagnóstico, 307
 indicaciones del trasplante hepático, 306
 introducción, 306
 mecanismos de desnutrición secundaria en enfermedad hepática crónica, 306
 preguntas, respuestas y comentarios, 312-315
 resumen, 305
 tratamiento, 308
Atópica, dermatitis, 138
Atresia de vías biliares, 247-257, 323
 diagnóstico, 252
 epidemiología, 248
 etiopatogenia, 249
 introducción, 248
 preguntas, respuestas y comentarios, 262-270
 puntos relevantes, 257
 resumen, 247
 tratamiento, 254, 255
Avances en la Enfermedad celíaca.
Véase Enfermedad celíaca, avances en la

C

Características del tratamiento de la diarrea en niños, 10*c*
Celíaca, enfermedad, patogenia, 95
 dieta libre de gluten, 100
 genética, 95
 histología, 99

medio ambiente, 97
 papel de la inmunidad alterada. La inmunidad innata y adaptativa, 96
 papel del gluten, 95
 permeabilidad intestinal, 96
 serología, 98
 Ciclo de la urea, alteraciones del, 235, 236c, 237f
 diagnóstico, 235
 introducción, 235
 manifestaciones clínicas, 236
 trastornos, 239
 tratamiento, 236
 Cirrosis pediátrica en indios norteamericanos, 298
 Citrina, deficiencia de, 296
 Claudina-1, deficiencia de, 297
 Colestasis intrahepática, 287-300
 cirrosis pediátrica en indios norteamericanos, 298
 defecto funcional de villina, 298
 defectos en la síntesis de ácidos biliares, 295
 deficiencia de alfa 1 antitripsina, 295
 deficiencia de citrina, 296
 deficiencia de Claudina-1, 297
 deficiencia de *VPS33B*, 297
 diagnóstico, 298
 enfermedad de Niemann-Pick tipo C, 297
 fibrosis quística, 296
 introducción, 288
 otros desórdenes, 296
 puntos relevantes, 300
 resumen, 287
 síndrome de Alagille, 293, 294c
 síndrome de colestasis-linfedema, 298
 tratamiento, 300
 Colestasis intrahepática, 325
 Colestasis progresiva intrahepática familiar, 289, 290c, 291c
 Colestasis-linfedema, síndrome, 298
 Colitis ulcerosa pediátrica, índice de actividad, 185c

D

Datos clínicos de nutrición temprana, influencias genéticas y epigenéticas (Clinical data on early nutrition, genetic- and epigenetic influences), 69
 ácido fólico (folate), 71
 proteína posnatal/ingesta calórica, riesgo

de crecimiento y obesidad (postnatal protein/caloric intake, growth and obesity risk), 71
 vitamina B12 (vitamin B12), 69
 Defecto funcional de villina, 298
 Deficiencia de citrina, 296
 Deficiencia de *VPS33B*, 297
 Dermatitis
 alérgica por contacto, 138
 atópica, 138
 Desnutrición por reflujo gastroesofágico, 214c
 antagonistas de receptores H2 de histamina, 216
 inhibidores de bomba de protones, 217
 procinéticos, 216
 tratamiento nutricional, 215
 DHA, polimorfismos genéticos y desarrollo de la cognición (DHA, gene polymorphisms, and cognitive development), 74
 Diagnóstico de la alergia alimentaria, 146, 146c
 determinaciones en sangre, 147
 dietas de eliminación, 148
 pruebas de confrontación oral, 149
 pruebas intradérmicas, 147
 reevaluación de los sujetos alérgicos, 150
 test de erosión cutánea, 147
 uso de parches cutáneos para el diagnóstico de atopía, 148
 Diarrea aguda y persistente, 1-12, 317
 aspectos clínicos, 3
 definición, 2
 diagnóstico, 7
 etiología, 4
 fisiopatología, 6
 introducción, 2
 medicamentos, 10
 microorganismos enteropatógenos asociados a la, 5c, 6c
 preguntas, respuestas y comentarios, 15-21
 prevención, 30
 profilaxis, 11
 puntos relevantes, 12
 rehidratación y alimentación, 8, 9c, 10c
 resumen, 1
 tratamiento, 8, 10c, 30, 31, 31c, 32f
 Diarrea asociada a antibióticos, 27
 definición, 27
 Lactobacillus GG, 28, 28c
 otros probióticos, 29
 probióticos en prevención de, 27, 31c
 S. boulardii, 27

Diarrea asociada a *C. difficile*, 29
 Diarrea y probióticos, 23-33, 317
 aguda, 30
 asociada a antibióticos, 27, 31c
 desarrollo de la flora intestinal, 25
 historia, 24
 introducción, 23
 mecanismos de acción, 26
 preguntas, respuestas y comentarios, 39-44
 puntos relevantes, 33
 resumen, 23
 riesgos, 26
 taxonomía, 25

E

Enfermedad celíaca, avances en
 la, 93-101, 320
 diagnóstico, 98
 epidemiología, 94
 introducción, 94
 manifestaciones clínicas y condiciones
 asociadas, 97
 patogenia, 95
 preguntas, respuestas y
 comentarios, 106-109
 puntos relevantes, 101
 resumen, 93
 tratamiento, 100
 Enfermedad de Crohn, loci genéticos
 asociados a, 169c, 170c
 Enfermedad de Niemann-Pick tipo C, 297
 Enfermedad hepática crónica, tratamiento,
 308
 recomendaciones diarias de vitaminas
 liposolubles, 310
 requerimientos de energía, 309
 requerimientos de proteínas, 310
 Enfermedad inflamatoria
 intestinal, 165-195, 321
 anemia, 177
 aparato urinario, 177
 articulares, 175
 cutáneas, 176
 déficits en la masa muscular, 176
 diagnóstico diferencial, 182
 diagnóstico, 178
 endoscopia con videocápsula, 181
 endoscopia, 180
 epidemiología, 166
 estudios de imagen, 180

examen físico, 179
 examen histopatológico, 182
 extraintestinales, 174
 función del sistema inmunológico
 intestinal, 171
 genética, 167
 hígado y las vías biliares, 176
 historia clínica, 178
 introducción, 166
 laboratorio, 179
 manifestaciones clínicas, 172, 173f
 marcadores serológicos y pronóstico
 en la, 178c
 mineralización ósea, 175
 oculares, 176
 orales, 176
 patogénesis, 168
 preguntas, respuestas y
 comentarios, 201-208
 puntos relevantes, 195
 resumen, 165
 serología, 179
 sistema inmunológico adaptativo, 171
 sistema inmunológico innato, 168
 tratamiento, 183
 trombosis y embolia, 177
 Enfermedad por reflujo
 gastroesofágico, 209-218, 322
 antagonistas de receptores H2
 de histamina, 216
 desnutrición, frecuencia de, 214c
 diagnóstico, 211, 213c
 epidemiología, 210
 estado nutricional, 212
 fisiológico, 214
 fisiopatología, 211
 inhibidores de bomba de protones, 217
 introducción, 210
 posición para tratamiento, 214
 preguntas, respuestas y
 comentarios, 222-225
 procinéticos, 216
 puntos relevantes, 218
 resumen, 209
 tratamiento nutricional, 215
 tratamiento quirúrgico, 218
 tratamiento, 213
 Enfermedades pancreáticas exocrinas
 en niños, 46c
 Esofagitis eosinofílica, 111-119, 117c, 320

cuadro clínico, 114
 definición, 112
 diagnóstico diferencial, 116
 diagnóstico, 116
 endoscopia, 115, 115f
 epidemiología, 112
 esofagograma, 115
 estudios de laboratorio, radiológicos y
 endoscópicos, 114
 fisiopatología, 113
 fotomicrografías de epitelio escamoso y de
 mucosa esofágica, 113f
 introducción, 112
 manometría esofágica, 116
 otros tratamientos, 119
 patología, 113
 pH-metría e impedancia esofágica, 116
 preguntas, respuestas y
 comentarios, 123-131
 puntos relevantes, 119
 resumen, 111
 tratamiento con antiinflamatorios,
 117f, 118
 tratamiento nutricional, 117, 117f
 tratamiento, 117
 Estado nutricional
 en atresia de vías biliares,
 diagnóstico, 252, 253
 por reflujo gastroesofágico, 212, 213c
 Esteatosis hepática, clínica de la, 273, 275f
 Estudios con *Lactobacillus* GG en prevención
 de diarrea asociada a antibióticos, 28c
 Exámenes de laboratorio en niños con pan-
 creatitis aguda, 49c
 Experimentos en animales, nutrición
 temprana, 67

F

Factores que intervienen en la evolución del
 hígado graso hacia la cirrosis, 277f
 Fisiopatología de la desnutrición en la atresia
 de vías biliares, 250
 Fructosemia, 233, 239

G

Galactosemia, 231, 232f, 238
 Genéticos y metabólicos, trastornos, 322
 fructosemia, 323
 galactosemia, 323
 tirosinemia, 323

del ciclo de la urea, 323
 Glucogenosis, 228, 229c, 230c, 238

H

Helicobacter pylori, infección por, 79
 Hidratos de carbono, alteraciones en
 el metabolismo, 228
 fructosemia, 233, 239
 galactosemia, 231, 232f, 238
 glucogenosis, 228, 229c, 230c, 238
 Hierro y *H. pylori*, 319
 Hígado, 227-305
 atresia de vías biliares, 247
 colestasis intrahepática, 287
 grasa no alcohólica, 271
 trasplante hepático, 305
 trastornos genéticos y metabólicos, 227
 Hígado graso hacia cirrosis, factores que in-
 tervienen en, 277f
 Hígado graso no alcohólico, 271-278, 324
 clínica de la esteatosis hepática, 273, 275f
 complicaciones, 278
 diagnóstico diferencial, 275
 exámenes de laboratorio, 273
 exámenes radiológicos, 274
 histología, 274
 introducción, 272
 patogénesis, 275, 276f
 preguntas, respuestas y
 comentarios, 281-286
 puntos relevantes, 278
 resumen, 271
 tratamiento, 277
 Hipertensión portal, tratamiento en atresia
 de vías biliares, 255

I

Índice de actividad en colitis ulcerosa pediá-
 trica, 185c
 Infección por *Helicobacter pylori*.
Véase Helicobacter pylori, infección por
 Inflamatorios e inmunológicos, trastornos,
 165-209
 enfermedad intestinal inflamatoria, 165
 enfermedad por reflujo gastroesofágico, 209
 Inmunológicos e inflamatorios, trastornos,
 93-133
 alergia a los alimentos, 133
 enfermedad celíaca, 93
 esofagitis eosinofílica, 111

Intervención nutricia temprana: beneficios y riesgos a largo plazo, 319

L

Loci genéticos asociados a colitis ulcerosa, 169c, 170c

Loci genéticos asociados a enfermedad de Crohn, 169c, 170c

M

Manejo dietético en pancreatitis, 50
nutrición enteral, 50, 51c

nutrición parenteral, 50

Manejo quirúrgico en pancreatitis, 52

Manifestaciones clínicas de los fenómenos de alergia a alimentos, 135

cutáneas, 137

en el tubo digestivo, 135

Manifestaciones cutáneas de la alergia, 137

dermatitis alérgica por contacto, 138

en que participan tanto la IgE como otros mecanismos, 138

mediadas por IgE, 138

Marcadores serológicos y pronóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal, 178c

Metabolismo de los aminoácidos, alteraciones en el, 233

tirosinemia, 233, 234f, 239

Microorganismos enteropatógenos asociados a diarrea persistente, 6c

N

Niemann-Pick tipo C, enfermedad de, 297

Nutrición temprana, nuestros genes y factores epigenéticos son importantes para la salud a largo plazo (Early nutrition, our genes and epigenetic factors are important for long-term health), 65-74

datos epidemiológicos en seres humanos (epidemiological and human data), 68

experimentos en animales (animal experiments), 67

introducción (introduction), 67

nutrición del lactante (infant nutrition), 66

nutrición fetal (fetal nutrition), 66

resumen (abstract), 65

P

Pancreatitis aguda, exámenes de laboratorio, 49c

Pancreatitis en niños, 45-53, 318

complicaciones, 52

definición, 46

diagnóstico, 48, 48c

etiología, 46, 46c, 47c

fisiopatología, 48

imagenología, 49

introducción, 46

manejo dietético, 50

manejo médico, 50

manejo quirúrgico, 52

paraclínicos, 49, 49c

preguntas, respuestas y comentarios, 56-64

pronóstico, 52

puntos relevantes, 52

resumen, 45

Patogenia de la alergia a alimentos, 141, 141c

pH-metría e impedancia esofágica, 116

Prevención de la alergia a proteínas de la leche de vaca, 152

Probióticos usados para el tratamiento de diarrea aguda, 31c

Proteína posnatal/ingesta calórica, riesgo de crecimiento y obesidad, 71

R

Reflujo gastroesofágico, 209-218, 322

desnutrición, 214c

estado nutricional, 212, 213c

fisiológico, 214

S

Síndrome de

Alagille, 293, 294c

colestasis-linfedema, 298

intestino corto, 318

T

Tirosinemia, 233, 234f, 239

Trasplante hepático, tratamiento, 308, 325

recomendaciones diarias de vitaminas liposolubles, 310

requerimientos de energía, 309

requerimientos de proteínas, 310

Trastornos del ciclo de la urea, 323

Trastornos genéticos y metabólicos del hígado, alteraciones en el, 227-239

ciclo de la urea, 235, 236c, 237f

metabolismo de los aminoácidos, 233

metabolismo de los hidratos de carbono, 228

introducción, 228

- preguntas, respuestas y comentarios, 242-245
- puntos relevantes, 238
- resumen, 227
- Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, 183
 - adalimumab, 191
 - aminosalicilatos, 185
 - antibióticos, 193
 - biológicos, 189
 - certolizumab, 192
 - cirugía, 194
 - corticoides, 186
 - inhibidores de calcineurina, 193
 - inmunomoduladores, 187
 - metotrexato (mtx), 188
 - natalizumab, 192
 - nutrición enteral, 183
 - otras opciones de terapia: talidomida y su análogo lenalidomide, 194

- sulfasalazina, 184
- Tubo digestivo, alergia en el, 135
 - esofagitis eosinofílica, 136
 - gastroenteritis eosinofílica, 136
 - hipersensibilidad gastrointestinal
- inmediata, 136
 - proctitis y proctocolitis inducidas por proteínas de la dieta, 136
 - reacción de anafilaxia inducida por alimentos, 135
 - síndrome de alergia oral, 137
 - síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, 137

V

- Vitamina B12, 69
- Vitaminas liposolubles, recomendaciones diarias de, 310

Este libro ha sido editado y producido
por Intersistemas, S. A. de C. V.
Aguiar y Seijas 75 Col. Lomas de Chapultepec
11000 México, D.F.
Teléfono 5520 2073 Fax 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
Esta edición terminó de imprimirse en septiembre de 2011.
El tiro de esta edición consta de 00 000 ejemplares
más sobrantes para reposición.
Hecho en México.